



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월28일

(11) 등록번호 10-2194936

(24) 등록일자 2020년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/10 (2006.01) A61K 39/42 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7034141

(22) 출원일자(국제) 2013년05월10일

심사청구일자 2018년05월10일

(85) 번역문제출일자 2014년12월04일

(65) 공개번호 10-2015-0008164

(43) 공개일자 2015년01월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/040534

(87) 국제공개번호 WO 2013/170139

국제공개일자 2013년11월14일

(30) 우선권주장

13/830,367 2013년03월14일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

WO2011019932 A2

WO2011041391 A1

(73) 특허권자

비스테라, 인크.

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어

(72) 발명자

쉴리버 자카리

미국 02139 매사추세츠주 캄브리지 페어몬트 애비
뉴 16

비스와나단 카르틱

미국 02451 매사추세츠주 월햄 스테아른스 힐 로
드 3114

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김태홍, 김진희

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 신규 HA 결합 물질

(57) 요약

본 개시내용은 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌(hemagglutinin) 단백질에 결합하는 신규 펩티드 물질, 예를 들면, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

중쇄

EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAISYDGSYKYYADSVQG
RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLRLSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTTLTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKVEPKSCDKTHTCPCPGTELLGGFVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGEPREPFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWES
NGQPENNYKTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
(서열번호 : 94)

경쇄

EIVMTQSPDSLAIVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGGT
DFTLTISLQAEDVAVYYCQYYRTPTTFGGGTLDIKGSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPR
VQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTITLSKADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 : 95)

(72) 발명자

수브라마니안 비디아

미국 02143 매사추세츠주 소머빌 서머 스트리트
158 아파트 414

라구람 사시젝하란

미국 08540 뉴저지주 프린스턴 바스카이 코트 2

(30) 우선권주장

61/645,554 2012년05월10일 미국(US)

61/716,447 2012년10월19일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68), 또는 이 서열과 1개의 아미노산이 상이하며 서열 [S/T]-Y-[A/G]-M-H(서열번호 1)를 포함하는 서열을 포함하는 HC CDR1;

서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69), 또는 이 서열과 1개의 아미노산이 상이하며 서열 V-[I/V/L]-S-[Y/F]-D-G-[S/N]-[Y/N]-[K/R]-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 2)를 포함하는 서열을 포함하는 HC CDR2; 및

서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70), 또는 이 서열과 1개의 아미노산이 상이하며 서열 D-[S/T]-[R/K/Q]-L-R-[S/T]-L-L-Y-F-E-W-L-S-[Q/S]-G-[Y/L/V]-[F/L]-[N/D]-[P/Y](서열번호 3)를 포함하는 서열을 포함하는 HC CDR3

을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편으로서, HC CDR1-3은 총체적으로 서열번호 68-70의 서열과 1개 이하의 아미노산이 상이한 서열을 포함하는 것인 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및

(b) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145), 또는 이 서열과 1개의 아미노산이 상이하며 서열 Q-[S/T]-[V/L/I]-[T/S]-[Y/F/W]-[N/S/D/Q/R/E]-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 170)를 포함하는 서열을 포함하는 LC CDR1;

서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72), 또는 이 서열과 1개의 아미노산이 상이하며 서열 W-[A/G]-S-[T/A/Y/H/K/D]-[R/L]-E-[S/T](서열번호 5)를 포함하는 서열을 포함하는 LC CDR2; 및

서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73), 또는 이 서열과 1개의 아미노산이 상이하며 서열 Q-Q-[Y/H]-Y-R-T-P-P-[T/S](서열번호 6)를 포함하는 서열을 포함하는 LC CDR3

을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편으로서, LC CDR1-3은 총체적으로 서열번호 145, 72 및 73의 서열과 1개 이하의 아미노산이 상이한 서열을 포함하는 것인 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편

을 포함하는, 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 분자.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 HC CDR1;

서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 HC CDR2; 및

서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 HC CDR3

을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및

(b) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145), Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71), 또는 Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 172)를 포함하는 LC CDR1;

서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 LC CDR2; 및

서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 LC CDR3

을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편

을 포함하는 항체 분자.

청구항 3

제1항에 있어서,

(a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1;

서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2; 및

서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3

을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및

(b) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145)를 포함하는 CDR1;

서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2; 및

서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3

을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편

을 포함하는 항체 분자.

청구항 4

제1항에 있어서, (i) 서열번호 25, 또는 이 서열과 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산이 상이한 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 또는 (ii) 서열번호 52, 45 또는 155, 또는 이 서열과 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산이 상이한 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 또는 (iii) (i) 및 (ii) 둘 모두를 포함하는 항체 분자.

청구항 5

제1항에 있어서, 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 및 서열번호 52를 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 포함하는 항체 분자.

청구항 6

제1항에 있어서,

(i) 2개의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 및 2개의 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편의 사랑체;

(ii) 각각 서열번호 25를 포함하는 2개의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 및 각각 서열번호 52를 포함하는 2개의 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편의 사랑체; 또는

(iii) 2개의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 및 2개의 경쇄 면역글로불린 가변 영역

을 포함하는 항체 분자.

청구항 7

제1항에 있어서, 전장 항체, 인간화 항체 분자, IgG 항체, 단일 체 항체(scFv), F(ab')₂ 단편, Fab 단편, 또는 Fd 단편을 포함하는 항체 분자.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 성질 중 하나 이상 또는 전부를 갖는 항체 분자:

(a) 항체와 인플루엔자 A 바이러스의 혼합물로 세포 배양물에서 5 라운드 이상 연속 감염 후 바이러스 역가 회복의 실패로 확인했을 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질;

(b) (a)에 기재된 방법에 의해 시험했을 때 Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 및 CR6261로부터 선택된 기준 항-HA 항체보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질;

(c) 1군의 하나 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 하나 이상의 인플루엔자 아형의 헤마글루티닌(HA)에 결합하는 성질;

(d) 1군의 하나 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 하나 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 예방하는 성질;

(e) 표적화된 HA의 융합유도(fusogenic) 활성을 억제하는 성질;

(f) 바이러스가 H1, H5 또는 H9 바이러스인 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고; 바이러스가 H3

또는 H7 바이러스인 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질;

(g) 인플루엔자 A 군주 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; 또는

(h) 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합하는 성질.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 성질 a) 내지 f) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합하는 항체 분자:

a) H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하는 성질;

b) H3 HA2 잔기 N12를 포함하는 성질;

c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않는 성질;

d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않는 성질;

e) H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하는 성질; 또는

f) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함하는 성질.

청구항 10

제9항에 있어서,

성질 c) (H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않는 성질) 및 d) (H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않는 성질), 또는

성질 a) (H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하는 성질) 또는 b) (H3 HA2 잔기 N12를 포함하는 성질); 및 c) (H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않는 성질) 또는

d) (H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않는 성질)

를 포함하는 항체 분자.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘 모두를 포함하지 않는 에피토프에 결합하는 항체 분자:

a) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘 모두; 또는

b) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부.

청구항 12

제1항에 있어서, 1군 인플루엔자 바이러스로부터의 HA에 대한 제1 K_D 가 10^{-6} M 이하이고, 2군 인플루엔자 바이러스로부터의 HA에 대한 제2 K_D 가 10^{-6} M 이하인 항체 분자.

청구항 13

제12항에 있어서, 1군 인플루엔자 바이러스가 H1, H5, 또는 H9 바이러스이고, 2군 인플루엔자 바이러스가 H3 또는 H7 바이러스인 항체 분자.

청구항 14

제1항에 있어서, 인플루엔자 바이러스 1군으로부터의 하나 이상의 군주 및 인플루엔자 바이러스 2군으로부터의 하나 이상의 군주를 중화시키는 항체 분자.

청구항 15

제14항에 있어서, 인플루엔자 바이러스 1군으로부터의 하나 이상의 균주가 H1, H5, 또는 H9 바이러스 중 하나 이상을 포함하고, 인플루엔자 바이러스 2군으로부터의 하나 이상의 균주가 H3 또는 H7 바이러스 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 16

(i) 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 항체 분자의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 또는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 또는 (ii) 상기 항체 분자의 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 또는 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 17

(i) 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 항체 분자의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 또는 중쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자 또는 (ii) 상기 항체 분자의 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 또는 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 재조합 벡터.

청구항 18

제17항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 19

(i) 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 항체 분자의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 또는 중쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자 및 (ii) 상기 항체 분자의 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 또는 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자 둘 모두를 포함하는 세포를 제공하는 단계; 및

세포에서 핵산 분자를 발현시키는 단계

를 포함하고, 이에 의해 항체 분자를 제조하는, 항체 분자의 제조 방법.

청구항 20

인간 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항체 분자를 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 인간 대상체가 하기 중 1개, 2개, 3개, 또는 전부를 갖는 것인 약학 조성물:

- (i) 인플루엔자 바이러스에 노출될 고위험에 있음;
- (ii) 면역손상되어 있거나, 65세 이상이거나, 6개월 내지 18세이거나, 또는 만성 의학적 병태를 가짐;
- (iii) 이차 세균 감염을 갖거나 가질 위험에 있음; 또는
- (iv) 인플루엔자 바이러스에 대한 검사를 받음.

청구항 22

제20항에 있어서, 항체 분자가 제2 작용제와 함께 사용되는 것인 약학 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 제2 작용제가 백신, 항-바이러스제, 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드제, 제2 항체 분자, 아류번트, 프로테아제, 글리코시다제, 및 뉴라미니다제 억제제로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 아사이클로비르, 리바비린, 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 라니나미비르, 및 페라미비르로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, 인플루엔자 바이러스가 인플루엔자 A 바이러스인 약학 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 인플루엔자 A 바이러스가

- (i) 1군 균주;
- (ii) 2군 균주;
- (iii) H1, H3, H5, H7, 및 H9 균주로 구성된 군으로부터 선택됨; 또는
- (iv) H1N1, H3N2, 또는 H5N1 균주

인 약학 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서, 항체 분자가 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 25 mg/kg 내지 50 mg/kg, 또는 30 mg/kg 또는 50 mg/kg 의 용량으로 사용되는 것인 약학 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서, 항체 분자가

- (i) 인플루엔자 바이러스 감염에의 공지된 노출 이전에;
- (ii) 인플루엔자 바이러스 감염의 효과 또는 증상의 발현 이전에;
- (iii) 인플루엔자 바이러스 감염에의 공지된 노출 이후에; 또는
- (iv) 인플루엔자 바이러스 감염의 효과 또는 증상의 발현 이후에

사용되는 것인 약학 조성물.

청구항 28

생물학적 샘플을 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항체 분자와 접촉시키는 단계 및 상기 항체 분자와 상기 샘플의 결합을 검출하여 상기 샘플에서 인플루엔자 바이러스를 검출하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서 인플루엔자 바이러스를 검출하는 방법.

청구항 29

- (a) 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항체 분자를 환자로부터의 샘플과 접촉시키는 단계, 및
- (b) 상기 항체 분자가 상기 샘플 중의 HA 폴리펩티드에 결합하는지를 확인하는 단계

를 포함하고, 상기 항체 분자가 상기 샘플 중의 HA 폴리펩티드에 결합하는 경우, 상기 환자가 인플루엔자에 감염된 것으로 결정되는 것인, 환자가 인플루엔자에 감염되었는지 확인하는 방법.

청구항 30

인간 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항체 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 항체 분자; 및 (i) 약학적으로 허용가능한 전달 비히클 또는 완충제, 및 (ii) 전달 디바이스 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 키트.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 상호참조

[0002] 본원은 2013년 3월 14일 출원된 미국 특허출원 제13/830,367호의 연속출원이고, 2012년 5월 10일 출원된 미국 특허출원 제61/645,554호 및 2012년 10월 19일 출원된 미국 특허출원 제61/716,447호에 대한 우선권도 주장한다. 선출원들의 개시내용은 본원의 개시내용의 일부로서 간주된다(그리고 본원에 참고로 도입된다).

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 개시내용은 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌(hemagglutinin) 단백질에 결합하고 일부 실시양태에서 상기 바이러스를 중화시키는 신규 결합 물질, 예를 들면, 펩티드 물질, 예를 들면, 항체 분자, 예를 들면, 항체 및 이의 항원 결합 단편, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인플루엔자는 오르토믹소비리데(Orthomyxoviridae) 과의 RNA 바이러스(인플루엔자 바이러스)에 의해 야기되는 감염성 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 코어 단백질에 기초하여 3개의 속 A, B 및 C로 분류되고, 이 속들은 바이러스 외피 당단백질 헤마글루티닌(HA) 및 뉴라미니다제(neuraminidase)(NA)에 의해 결정된 아형(subtypes)으로 더 나눈다. 인플루엔자 A 바이러스는 다양한 포유동물 및 조류 종들을 감염시키는 반면, B형 및 C형 감염은 주로 인간으로 한정된다. A형 및 B형만이 우려되는 인간 질환을 야기한다.

[0006] 인플루엔자 바이러스의 높은 돌연변이율 및 빈번한 유전적 재조합은 HA 및 NA 항원의 큰 가변성에 기여한다. 작은 변화("항원성 소변이")를 야기하는 미미한 점 돌연변이들이 상대적으로 자주 일어난다. 항원성 변이는 바이러스가 면역 인식을 피할 수 있게 함으로써 대유행기 사이의 시기 동안 반복된 인플루엔자 유행을 초래한다. HA 항원의 주요 변화("항원성 대변이")는 상이한 인플루엔자 A 아형들로부터의 유전 물질의 재조합에 의해 야기된다. 신규 대유행 균주를 발생시키는 항원성 변이는 예를 들면, 동시감염된 돼지들에서 동물 아형과 인간 아형 사이의 재조합을 통해 일어나는 드문 사건이다.

[0007] 인플루엔자 A는 계절성 유행병으로 전세계에 퍼짐으로써, 매년 250,000명 내지 500,000명의 사망 및 일부 대유행 시기에 최대 수백만 명의 사망을 초래한다. 1979년과 2001년 사이에 미국에서 해마다 평균 41,400명이 인플루엔자로 인해 사망하였다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 본원에 개시된 기능적 및 구조적 성질을 포함하는 인간 항-HA 항체, 예를 들면, 인플루엔자 바이러스의 보존된 영역 또는 에피토프에 결합하는 항체 및 이의 용도의 발견에 적어도 부분적으로 기초한다.

[0009] 따라서, 본 개시내용은 인플루엔자 바이러스로부터의 헤마글루티닌(HA)에 결합하는 결합 물질(결합제), 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 광범위하고, 하나 초과 HA, 예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스의 1군 및 2군 균주(변종)들 중 하나 또는 둘다 및/또는 인플루엔자 B 바이러스의 하나 이상의 균주로부터의 HA에 결합한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 인플루엔자 바이러스 및 2군 인플루엔자 바이러스에 의한 감염을 치료할 수 있거나 예방할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자 A 바이러스 및 인플루엔자 B 바이러스에 의한 감염을 치료할 수 있거나 예방할 수 있다. 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 본원에 개시된 항체의 기능적 특성을 보유하도록 본원에 개시된 항체 또는 가변 영역과 충분한 구조적 유사성을 공유한다. 일부 실시양태에서, 구조적 유사성은 3차원 구조 또는 선형 아미노산 서열, 또는 이들 둘다의 관점에서의 유사성일 수 있다.

[0010] 한 양태에서, 본 개시내용은 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 항-헤마글루티닌(항-HA) 결합 물질, 예를 들면, 특이적 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특징으로 한다:

[0011] (a) 항체 분자와 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네

시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패(failure of a viral titer to recover)로 확인했을 때 임의의 탈출 돌연변이체(escape mutant)를 생성하지 못하는 성질;

- [0012] (b) 예를 들면, (a)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질;
- [0013] (c) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형, 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 예방하는 성질;
- [0014] (d) 표적화된 HA의 융합유도(fusogenic) 활성을 억제하는 성질;
- [0015] (e) 예컨대, 바이러스가 H1, H5 또는 H9 바이러스인 경우 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고; 예컨대, 바이러스가 H3 또는 H7 바이러스인 경우 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질;
- [0016] (f) 인플루엔자 A 군주 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질;
- [0017] (g) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질;
- [0018] (h) 인플루엔자 A H5N1 군주에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질;
- [0019] (i) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H5N1에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질;
- [0020] (j) 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만인 성질;
- [0021] (k) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질;
- [0022] (l) 10 mg/kg, 6 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질;
- [0023] (m) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만인 성질;
- [0024] (n) 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 성질;
- [0025] (o) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 데에 효과적인 성질;
- [0026] (p) 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합하는 성질;
- [0027] (q) 예를 들면, 구조 분석, 예를 들면, X-선 결정학 또는 NMR 분광법에 의해 확인될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261에 의해 결합되는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 성질; 및
- [0028] (r) 한 실시양태에서, 예를 들면, 돌연변이 분석 또는 결정 구조 분석에 의해 확인될 때 본원에 개시된 항체의 에피토프에 결합하는, 예를 들면, 이 에피토프와 중첩되거나 동일한 에피토프를 갖는 성질.
- [0029] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는다: 항-HA 항체 분자는 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 예방하거나; 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항-HA 항체 분자의 농도는 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만이거나; 항-HA 항체 분자는 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합한다.
- [0030] 한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 예컨대, 바이러스가 H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 바이러스인 경우 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고; 예컨대, 바이러스가 H3, H4, H7, H10 또는 H15 바이러스인 경우 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방한다.

- [0031] 한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 1군의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 예방한다.
- [0032] 한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 H1N1, H2N2, H5N1 및 H9N2 중 하나 이상에 의한 감염을 치료하거나 예방하고, H3N2 및 H7N7 중 하나 이상에 의한 감염도 치료하거나 예방한다.
- [0033] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 H1, 예를 들면, H1a 또는 H1b 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 2군 H3 또는 H7 클러스터로부터의 하나 이상의 군주에 결합하고 일부 실시양태에서 이러한 군주를 중화시킨다.
- [0034] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 H1, 예를 들면, H1a 또는 H1b 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 하나 이상의 인플루엔자 B 군주, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 결합하고 일부 실시양태에서 이러한 군주를 중화시킨다.
- [0035] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 2군 H3 또는 H7 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 하나 이상의 인플루엔자 B 군주, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 결합하고 일부 실시양태에서 이러한 군주를 중화시킨다.
- [0036] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 H1, 예를 들면, H1a 또는 H1b 클러스터로부터의 하나 이상의 군주, 2군 H3 또는 H7 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 하나 이상의 인플루엔자 B 군주, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 결합하고 일부 실시양태에서 이러한 군주를 중화시킨다.
- [0037] 한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 하나 이상의 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 치료하거나 예방한다.
- [0038] 한 실시양태에서, 항-HA 항체 분자는 당분야에서 종래 기재된 항-HA 항체 분자가 아니다. 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 하기 항체 분자들 중 하나 이상 또는 전부가 아니다: Ab 67-11(미국 특허출원 제61/645,453호), FI6(본원에서 사용될 때 FI6은 미국 특허출원 공보 제2010/0080813호, 미국 특허출원 공보 제2011/0274702호, 국제 특허출원 공보 제W02013/011347호 및 2011년 7월 28일 온라인으로 공개된 문헌(Corti et al., Science 333:850-856)의 도 12A 내지 12C에 구체적으로 개시된 임의의 FI6 서열을 의미함), FI28(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), C179(Okuno et al., J. Virol. 67:2552-1558, 1993), F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009), CR9114(2012년 8월 9일 온라인으로 공개된 문헌(Dreyfus et al., Science. 2012; 337(6100):1343-1348)) 및 CR6261(2009년 2월 26일 온라인으로 공개된 문헌(Ekiert et al., Science 324:246-251, 2009)).
- [0039] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 시험관내에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 중화시킨다. 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 생체내에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 중화시킨다.
- [0040] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 시험관내에서 H5N1에 의한 감염을 중화시킨다. 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 생체내에서 H5N1에 의한 감염을 중화시킨다.
- [0041] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 시험관내에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 중화시킨다. 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 생체내에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 중화시킨다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자의 농도는 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 9 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 8 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 7 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 6 $\mu\text{g/ml}$ 이하 또는 5 $\mu\text{g/ml}$ 이하이다.
- [0043] 또 다른 실시양태에서, 인플루엔자 A 바이러스의 60% 중화, 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화 또는 인플루엔자 A 바이러스의 40% 중화를 위해 요구된 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자의 농도는 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 9 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 8 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 7 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 6 $\mu\text{g/ml}$ 이하 또는 5 $\mu\text{g/ml}$ 이하이다.
- [0044] 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 예컨대, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6.0 mg/kg, 5.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 2.0 mg/kg 또는 1.0 mg/kg 이하의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인

간 또는 마우스에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적이다.

- [0045] 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 예컨대, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6.0 mg/kg, 5.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 2.0 mg/kg 또는 1.0 mg/kg 이하의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H5N1에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적이다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 1군 바이러스가 H1, H5 또는 H9인 경우 1군 바이러스의 치료 또는 예방에 효과적이고; 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 2군 바이러스가 H3 또는 H7인 경우 2군 바이러스의 치료 또는 예방에 효과적이다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 50% 중화를 위해 요구된 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자의 농도는 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 9 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 8 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 7 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 6 $\mu\text{g/ml}$ 이하 또는 5 $\mu\text{g/ml}$ 이하이다.
- [0048] 또 다른 실시양태에서, 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 60% 중화, 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 50% 중화, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 40% 중화를 위해 요구된 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자의 농도는 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 9 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 8 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 7 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 6 $\mu\text{g/ml}$ 이하 또는 5 $\mu\text{g/ml}$ 이하이다.
- [0049] 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 전장 사랑체 항체, 단일 쇠 항체(scFv), F(ab')₂ 단편, Fab 단편 또는 Fd 단편이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 중쇄는 γ 1 중쇄이고; 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 경쇄는 κ 경쇄 또는 λ 경쇄이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항-HA 항체 분자는 IgG1 항체이다.
- [0050] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 a 내지 f 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0051] a) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0052] b) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 N12를 포함하거나;
- [0053] c) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0054] d) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0055] e) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0056] f) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0057] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 b를 갖는다.
- [0058] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 d를 갖는다.
- [0059] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0060] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 b; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0061] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0062] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 d; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0063] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c 및 d를 갖는다.
- [0064] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c, d, e 및 f를 갖는다.
- [0065] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0066] a) H3 HA1 잔기 N38, I278 또는 D291;
- [0067] b) H3 HA2 잔기 N12;

- [0068] c) H3 HA1 잔기 T318, R321 또는 V323; 또는
- [0069] d) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 또는 E57.
- [0070] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0071] c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 또는 R329; 또는
- [0072] d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 또는 D46.
- [0073] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 aa 내지 ff 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0074] aa) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0075] bb) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G12를 포함하거나;
- [0076] cc) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘다를 포함하지 않거나;
- [0077] dd) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0078] ee) 상기 에피토프는 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합되는 H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0079] ff) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0080] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 bb를 갖는다.
- [0081] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 dd를 갖는다.
- [0082] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0083] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 bb; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0084] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0085] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 dd; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0086] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc 및 dd를 갖는다.
- [0087] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc, dd, ee 및 ff를 갖는다.
- [0088] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0089] aa) H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292;
- [0090] bb) H1 HA2 잔기 G12;
- [0091] cc) H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324; 또는
- [0092] dd) H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57.
- [0093] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0094] cc) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329; 또는

- [0095] dd) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46.
- [0096] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 갖는다: a 및 aa; b 및 bb; c 및 cc; 및 d 및 dd.
- [0097] 한 실시양태에서, 분자는 성질 c, cc, d 및 dd를 갖는다.
- [0098] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 특이적 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0099] 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17로부터의 중쇄 가변 영역과 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상 또는 초과 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- [0100] 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17로부터의 경쇄 가변 영역과 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상 또는 초과 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0101] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역 25(서열번호 25), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 중쇄 영역을 포함한다.
- [0102] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역 52(서열번호 52), 155(서열번호 155) 또는 45(서열번호 45), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 경쇄 영역을 포함한다.
- [0103] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역 25(서열번호 25), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 중쇄 영역; 및 경쇄 가변 영역 52(서열번호 52), 155(서열번호 155) 또는 45(서열번호 45), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 경쇄 영역을 포함한다.
- [0104] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역 25(서열번호 25), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 중쇄 영역으로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0105] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역 52(서열번호 52), 155(서열번호 155) 또는 45(서열번호 45), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 서열로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0106] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역 25(서열번호 25), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 중쇄 영역으로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 가변 영역 52(서열번호 52), 155(서열번호 155) 또는 45(서열번호 45), 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 경쇄 영역으로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0107] 한 실시양태에서, 항체 분자는 도 2 또는 도 13으로부터의 중쇄 가변 영역, 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 중쇄 영역을 포함한다.
- [0108] 한 실시양태에서, 항체 분자는 도 3 또는 도 14로부터의 경쇄 가변 영역, 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 가변 경쇄 영역을 포함한다.
- [0109] 한 실시양태에서, 항체 분자는 도 2 또는 도 13으로부터의 중쇄 가변 영역, 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 서열로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 1개, 2개 또는 전부를 포함한다.
- [0110] 한 실시양태에서, 항체 분자는 도 3 또는 도 14로부터의 경쇄 가변 영역, 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 서열로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 1개, 2개 또는 전부를 포함한다.
- [0111] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 개시된 항체, 또는 본원에 기재된 구조적으로 또는 기능적으로 관련된 서열로부터의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3 중 1개, 2개 또는 전부, 및 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3 중 1개, 2개 또는 전부를 포함한다.
- [0112] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 LC45(서열번호 45)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 경쇄 LC45, 및 중쇄 HC25(서열번호 25) 또는 24(서열번호 24)를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 Ab032(서열번호 45) 및 중쇄 25(서열번호 25)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 LC52(서열번호 52) 및 중쇄 HC25(서열번호 25)를 포함한다.

- [0113] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0114] a) 본원에 개시된 중쇄로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 본원에 개시된 중쇄로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 중쇄와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 FR 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함); 및
- [0115] b) 본원에 개시된 경쇄로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 본원에 개시된 경쇄로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 경쇄와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 FR 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함).
- [0116] 한 양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항-HA 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:
- [0117] (a) 본원에서 제공된 중쇄 컨센서스 서열, 예를 들면, 도 2 또는 도 13에서 제공된 중쇄 컨센서스 서열, 예를 들면, 도 2의 서열번호 161에서 제공된 중쇄 컨센서스 서열과 60%, 70%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 이상, 예를 들면, 90% 이상의 상동성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인; 및
- [0118] (b) 본원에서 제공된 경쇄 컨센서스 서열, 예를 들면, 도 3 또는 도 14에서 제공된 경쇄 컨센서스 서열, 예를 들면, 도 3의 서열번호 62에서 제공된 경쇄 컨센서스 서열과 60%, 70%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 이상, 예를 들면, 95% 이상의 상동성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인.
- [0119] 예를 들면, 한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항-HA 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0120] (a) 서열번호 161의 서열, 또는 서열번호 161과 87% 이상 동일한 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인; 및
- [0121] (b) 서열번호 62의 서열, 또는 서열번호 62와 95% 이상 동일한 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인.
- [0122] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는
- [0123] (a) 서열번호 161의 서열, 또는 서열번호 161과 87% 이상 동일한 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인; 및
- [0124] (b) 서열번호 62의 서열, 또는 서열번호 62와 95% 이상 동일한 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인을 포함하고, 이때 상기 항체 분자는
- [0125]
- [0126] (i) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패로 확인했을 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하고;
- [0127] (ii) 예를 들면, (i)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성한다.
- [0128] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자를 특징으로 한다:
- [0129] (a) 서열번호 161의 서열, 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 16개 이하, 예를 들면, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 161과 상이한 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역; 및
- [0130] (b) 서열번호 62의 서열, 또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 62와 상이한 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인.
- [0131] 한 실시양태에서, 중쇄 면역글로불린 가변 영역에서의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 16개 아미노산 차이, 예를 들면, 보존적 아미노산 차이는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인의 FR 영역에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 경쇄 면역글로불린 가변 도메인에서의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산 차이, 예를 들면, 보존적 아미노산 차이는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인의 FR 영역에 존재한다.

다. 한 실시양태에서, 중쇄 면역글로불린 가변 영역 또는 경쇄 면역글로불린 가변 영역에서의 아미노산 차이는 보존적 아미노산 변화이다.

- [0132] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 예를 들면, 돌연변이 분석 또는 결정 구조 분석에 의해 확인될 때 본원에 개시된 항체의 에피토프에 결합한다(예를 들면, 이 에피토프와 중첩되거나 동일한 에피토프를 갖는다).
- [0133] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0134] a) 본원에 개시된 중쇄 컨센서스 서열로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 본원에 개시된 중쇄 컨센서스 서열로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 중쇄 컨센서스 서열과 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열들 중 하나 이상 또는 전부를 포함함); 및
- [0135] b) 본원에 개시된 경쇄 컨센서스 서열로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 본원에 개시된 경쇄 컨센서스서로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4, 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 경쇄 컨센서스와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열들 중 하나 이상 또는 전부를 포함함).
- [0136] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 HA 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0137] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 Ab 044의 구조적 또는 기능적 성질을 포함하는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특징으로 한다.
- [0138] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기질, 예를 들면, HA와의 결합에 대해 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자와 경쟁한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0139] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편(segment), 및
- [0140] ii) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0141] 을 포함하는 항체 분자;
- [0142] b) (i) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 52를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0143] c) Ab 044.
- [0144] HA는 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터 유래될 수 있다. 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어(BIAcore) 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정(flow cytometry) 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0145] 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0146] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합하지 않는다.
- [0147] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 개시된 항체 분자가 결합하는 HA 상의 에피토프와 동일한 HA 상의 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:

- [0148] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 번역글로불린 가변 영역 절편, 및
- [0149] ii) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0150] 을 포함하는 항체 분자;
- [0151] b) (i) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 번역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 52를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0152] c) Ab 044.
- [0153] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5일 수 있다. 동일한 에피토프 또는 이의 부분과의 결합은 하기 a) 내지 d)의 방법들 중 하나 이상의 방법에 의해 입증될 수 있다:
- [0154] a) 돌연변이 분석(예를 들면, 잔기가 돌연변이된 경우 HA와의 결합 또는 HA에 대한 결합 친화성은 감소되거나 제거됨);
- [0155] b) 예를 들면, 각각의 접촉점을 확인하기 위한 분석, 예를 들면, 항체 분자 및 HA의 결정 구조와 기준 항체 및 HA의 결정 구조의 비교;
- [0156] c) HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5와의 결합에 대한 두 항체들의 경쟁; 및
- [0157] d) c), 및 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다.
- [0158] 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다.
- [0159] 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0160] 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0161] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 52와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0162] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 52와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 각각의 HC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 25의 상응하는 CDR과 상이하고, 각각의 LC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 52의 상응하는 CDR과 상이하다.
- [0163] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 52와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 항체 분자는 하기 (i) 내지 (vi) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 포함한다:
- [0164] (i) HC CDR1에서 제1 위치의 S 및 제3 위치의 A를 포함하는 HC CDR1;
- [0165] (ii) HC CDR2에서 제2 위치의 V; 또는 제7 위치의 N 및 제16 위치의 Q 중 하나 또는 둘다, 예를 들면, 하나를

포함하는 HC CDR2;

- [0166] (iii) 제3 위치의 R(및 임의적으로 제3 위치의 L)을 포함하는 HC CDR3;
- [0167] (iv) LC CDR1에서 제3 위치의 I 및 제6 위치의 D 중 하나 또는 둘다, 예를 들면, 하나를 포함하는 LC CDR1;
- [0168] (v) LC CDR2에서 제2 위치의 G, 제4 위치의 Y 및 제5 위치의 L 중 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개를 포함하는 LC CDR2; 및
- [0169] (vi) LC CDR3에서 제9 위치의 S를 포함하는 LC CDR3.
- [0170] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:
- [0171] (a) 서열번호 25(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0172] (b) 서열번호 52(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0173] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0174] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0175] (b) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0176] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0177] a) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 044 LC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 LC CDR1 내지 CDR3; 및
- [0178] b) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 044 HC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 HC CDR1 내지 CDR3.
- [0179] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및 (b) 서열번호 52를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0180] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자이다:
- [0181] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, S 및 A 둘다가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, V 또는 N 및 Q 둘다, 또는 V, N 및 Q 3개 전부가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 R이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및

- [0182] (b) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **I** 또는 **D**가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **G**, **Y** 및 **L** 중 1개, 2개 또는 전부가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 하나 이상 또는 둘다가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **S**가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0183] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 CDR은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 CDR에서 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지 않다). 예를 들면, 한 실시양태에서, 중쇄 CDR2의 경우 **Y** 또는 **N** 및 **Q** 둘다가 변경되어 있지 않다.
- [0184] 한 실시양태에서, 경쇄의 CDR 및 중쇄의 CDR 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0185] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 중쇄에 존재한다.
- [0186] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0187] 한 실시양태에서, 경쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0188] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 6개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0189] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 항체 분자이다:
- [0190] (a) HC CDR1에서 **S** 및 **A** 둘다가 변경되어 있지 않거나;
- [0191] (b) HC CDR2에서 **Y** 또는 **N** 및 **Q** 둘다, 또는 **Y**, **N** 및 **Q** 3개 전부가 변경되어 있지 않거나;
- [0192] (c) HC CDR3에서 **R**이 변경되어 있지 않거나;
- [0193] (d) LC CDR1에서 **I** 및 **D** 중 하나 또는 둘다가 변경되어 있지 않거나;
- [0194] (e) LC CDR2에서 **G**, **Y** 및 **L** 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나;
- [0195] (f) LC CDR3에서 **S**가 변경되어 있지 않다.
- [0196] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 성질을 포함한다.
- [0197] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a), (b) 및 (c)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 중쇄, 및 (d), (e) 및 (f)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 경쇄를 포함한다.
- [0198] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0199] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0200] (b) 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0201] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (i) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/

인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패로 확인했을 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; 및 (ii) 예를 들면, (i)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261 보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질.

[0202] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:

[0203] a) 서열번호 25로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 25와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함); 및

[0204] b) 서열번호 52로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 52로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 52와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함).

[0205] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:

[0206] (a) 하기 FR1 내지 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편: 서열 Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-I(서열번호 74)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A(서열번호 75)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 W가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 R 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR2; 서열 R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(서열번호 76)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I, R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나, I가 변경된 경우 경우 G 이외의 아미노산이거나, R이 변경된 경우 P 이외의 아미노산이거나, 또는 L이 변경된 경우 A 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및 서열 W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S(서열번호 77)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열) 또는 W-G-Q-G-T-T-V-T-V-S-S(서열번호 171)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR4; 및

[0207] (b) 하기 FR1 내지 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편: 서열 D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S(서열번호 78)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 R이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y(서열번호 79)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR2; 서열 G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C(서열번호 80)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 C가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 P 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및 서열 F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K(서열번호 81)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR4.

[0208] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 FR은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 FR에서 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지 않다). 예를 들면, 한 실시양태에서, 중쇄 FR3의 경우 I, R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않다.

[0209] 한 실시양태에서, 경쇄의 FR 및 중쇄의 FR 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.

[0210] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 FR들 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다 중쇄에 존재한다.

[0211] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 FR2 및 FR3 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조

합들 중 하나를 포함한다.

- [0212] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 FR1 및 FR2 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나를 포함한다.
- [0213] 한 실시양태에서, 중쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0214] 한 실시양태에서, 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0215] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0216] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 절편의 FR1의 서열은 Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-I(서열번호 74)이다.
- [0217] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 절편의 FR1의 서열은 E-V-Q-L-L-E-S-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-I(서열번호 173)이다.
- [0218] 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (a) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염 시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패로 확인했을 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; (b) 예를 들면, (a)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질; (c) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (d) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형, 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (e) 표적화된 HA의 융합 유도 활성을 억제하는 성질; (f) 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고(이때, 바이러스는 H1, H5 또는 H9 바이러스임), 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질(이때, 바이러스는 H3 또는 H7 바이러스임); (g) 인플루엔자 A 군주 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (h) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (i) 인플루엔자 A 군주 H5N1에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (j) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H5N1에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (k) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (l) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (m) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (n) 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g/ml}$ 미만인 성질; (o) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g/ml}$ 미만인 성질; (p) 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 성질; (q) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 데에 효과적인 성질; (r) 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합하는 성질; 및 (s) 예를 들면, 본원에 개시된 방법, 예를 들면, ELISA 분석에서의 경쟁에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261에 의해 결합되는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 성질.
- [0219] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 HA 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0220] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 a 내지 f 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0221] a) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0222] b) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 N12를 포함하거나;

- [0223] c) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0224] d) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0225] e) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0226] f) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0227] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 b를 갖는다.
- [0228] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 d를 갖는다.
- [0229] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0230] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 b; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0231] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0232] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 d; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0233] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c 및 d를 갖는다.
- [0234] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c, d, e 및 f를 갖는다.
- [0235] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0236] a) H3 HA1 잔기 N38, I278 또는 D291;
- [0237] b) H3 HA2 잔기 N12;
- [0238] c) H3 HA1 잔기 T318, R321 또는 V323; 또는
- [0239] d) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 또는 E57.
- [0240] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0241] c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 또는 R329; 또는
- [0242] d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 또는 D46.
- [0243] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 aa 내지 ff 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0244] aa) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0245] bb) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G12를 포함하거나;
- [0246] cc) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘다를 포함하지 않거나;
- [0247] dd) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0248] ee) 상기 에피토프는 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합되는 H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0249] ff) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0250] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 bb를 갖는다.

- [0251] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 dd를 갖는다.
- [0252] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0253] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 bb; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0254] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0255] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 dd; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0256] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc 및 dd를 갖는다.
- [0257] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc, dd, ee 및 ff를 갖는다.
- [0258] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0259] aa) H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292;
- [0260] bb) H1 HA2 잔기 G12;
- [0261] cc) H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324; 또는
- [0262] dd) H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57.
- [0263] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0264] cc) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329; 또는
- [0265] dd) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46.
- [0266] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 갖는다: a 및 aa; b 및 bb; c 및 cc; 및 d 및 dd.
- [0267] 한 실시양태에서, 분자는 성질 c, cc, d 및 dd를 갖는다.
- [0268] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 Ab 069의 구조적 또는 기능적 성질을 포함하는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특징으로 한다.
- [0269] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기질, 예를 들면, HA와의 결합에 대해 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재 된 항체 분자와 경쟁한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0270] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하 는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및
- [0271] ii) 서열 Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 172)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함 하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0272] 을 포함하는 항체 분자;
- [0273] b) (i) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 155를 포함하는 경쇄 가 변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0274] c) Ab 069.
- [0275] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포 니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5될 수 있다. 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이 나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아

/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다.

- [0276] 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합하지 않는다.
- [0277] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 개시된 항체 분자에 의해 결합되는 HA 상의 에피토프와 동일한 HA 상의 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0278] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및
- [0279] ii) 서열 Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 172)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0280] 을 포함하는 항체 분자;
- [0281] b) (i) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 155를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0282] c) Ab 069.
- [0283] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5일 수 있다. 동일한 에피토프 또는 이의 부분과의 결합은 하기 방법들 중 하나 이상에 의해 입증될 수 있다:
- [0284] a) 돌연변이 분석, 예를 들면, 잔기가 돌연변이된 경우 돌연변이체 HA와의 결합 또는 이의 결여;
- [0285] b) 예를 들면, 각각의 접촉점을 확인하기 위한 분석, 예를 들면, 항체 분자 및 HA의 결정 구조와 기준 항체 및 HA의 결정 구조의 비교;
- [0286] c) HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5와의 결합에 대한 두 항체들의 경쟁; 및
- [0287] d) c), 및 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다.
- [0288] 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다. 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0289] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 155와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0290] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 155와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 각각의 HC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 25의 상응하는 CDR과 상이하고, 각각의 LC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 155의 상응하는 CDR과 상이하다.

- [0291] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 155와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 항체 분자는 하기 (i) 내지 (vi) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 포함한다:
- [0292] (i) HC CDR1에서 제1 위치의 S 및 제3 위치의 A를 포함하는 HC CDR1;
- [0293] (ii) HC CDR2에서 제2 위치의 V; 또는 제7 위치의 N 및 제16 위치의 Q 중 하나 또는 둘다, 예를 들면, 하나를 포함하는 HC CDR2;
- [0294] (iii) 제3 위치의 R(및 임의적으로 제3 위치의 L)을 포함하는 HC CDR3;
- [0295] (iv) LC CDR1에서 제3 위치의 I 및 제6 위치의 E 중 하나 또는 둘다, 예를 들면, 하나를 포함하는 LC CDR1;
- [0296] (v) LC CDR2에서 제2 위치의 G, 제4 위치의 Y 및 제5 위치의 L 중 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개를 포함하는 LC CDR2; 및
- [0297] (vi) LC CDR3에서 제9 위치의 S를 포함하는 LC CDR3.
- [0298] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0299] (a) 서열번호 25(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0300] (b) 서열번호 155(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0301] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0302] (a) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0303] (b) 서열번호 155를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0304] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0305] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0306] (b) 서열 Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 172)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0307] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0308] a) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 069 LC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 LC CDR1 내지 CDR3; 및
- [0309] b) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 069 HC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 HC CDR1 내지 CDR3.
- [0310] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0311] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들

면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **S** 및 **A** 둘다가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-**V**-S-Y-D-G-**N**-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-**Q**-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **V** 또는 **N** 및 **Q** 둘다, 또는 **V**, **N** 및 **Q** 3개 전부가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-**R**-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 **R**이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 번역글로불린 가변 영역 절편; 및

- [0312] (b) 서열 Q-S-**I**-T-**F**-**E**-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 172)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **I** 또는 **E**가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-**G**-S-Y-**L**-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **G**, **Y** 및 **L** 중 1개, 2개 또는 전부가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-**H**-Y-R-T-P-P-**S**(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 하나 이상 또는 둘다가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **S**가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0313] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 CDR은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 CDR 내의 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지 않다).
- [0314] 한 실시양태에서, 경쇄의 CDR 및 중쇄의 CDR 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0315] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 중쇄에 존재한다.
- [0316] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0317] 한 실시양태에서, 경쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0318] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 6개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0319] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 항체 분자이다:
- [0320] (a) HC CDR1에서 **S** 및 **A** 둘다가 변경되어 있지 않거나;
- [0321] (b) HC CDR2에서 **V** 또는 **N** 및 **Q** 둘다, 또는 **V**, **N** 및 **Q** 3개 전부가 변경되어 있지 않거나;
- [0322] (c) HC CDR3에서 **R**이 변경되어 있지 않거나;
- [0323] (d) LC CDR1에서 **I** 및 **E** 중 하나 또는 둘다가 변경되어 있지 않거나;
- [0324] (e) LC CDR2에서 **G**, **Y** 및 **L** 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나;
- [0325] (f) LC CDR3에서 **S**가 변경되어 있지 않다.
- [0326] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 성질을 포함한다.
- [0327] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a), (b) 및 (c)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 중쇄, 및 (d), (e) 및 (f)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 경쇄를 포함한다.

- [0328] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0329] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0330] (b) 서열 Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 172)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0331] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (i) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패로 확인했을 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; 및 (ii) 예를 들면, (i)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, FI0, CR9114 또는 CR6261 보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질.
- [0332] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0333] a) 서열번호 25로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 25와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함); 및
- [0334] b) 서열번호 155로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 155로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 155와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함).
- [0335] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:
- [0336] (a) 하기 FR1 내지 FR3 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편: 서열 Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-I(서열번호 74)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A(서열번호 75)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 W가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 R 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR2; 및 서열 R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(서열번호 76)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I, R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나, I가 변경된 경우 G 이외의 아미노산이거나, R이 변경된 경우 P 이외의 아미노산이거나, 또는 L이 변경된 경우 A 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및
- [0337] (b) 하기 FR1 내지 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편: 서열 D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S(서열번호 78)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 R이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y(서열번호 79)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR2; 서열 G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C(서열번호 80)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 C가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 P 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및 서열 F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K(서열번호 81)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR4.
- [0338] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 FR은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 FR에서 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지

않다). 예를 들면, 한 실시양태에서, 중쇄 FR3의 경우 I , R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않다.

- [0339] 한 실시양태에서, 경쇄의 FR 및 중쇄의 FR 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0340] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 FR들 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다 중쇄에 존재한다.
- [0341] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 FR2 및 FR3 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0342] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 FR1 및 FR2 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나를 포함한다.
- [0343] 한 실시양태에서, 중쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0344] 한 실시양태에서, 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0345] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0346] 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (a) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염 시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패에 의해 확인될 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; (b) 예를 들면, (a)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질; (c) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (d) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형, 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (e) 표적화된 HA의 융합유도 활성을 억제하는 성질; (f) 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고(이때, 바이러스는 H1, H5 또는 H9 바이러스임), 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질(이때, 바이러스는 H3 또는 H7 바이러스임); (g) 인플루엔자 A 군주 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (h) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (i) 인플루엔자 A 군주 H5N1에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (j) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H5N1에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (k) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (l) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (m) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (n) 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g/ml}$ 미만인 성질; (o) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g/ml}$ 미만인 성질; (p) 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 성질; (q) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 데에 효과적인 성질; (r) 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합하는 성질; 및 (s) 예를 들면, 본원에 개시된 방법, 예를 들면, ELISA 분석에서의 경쟁에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261에 의해 결합되는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 성질.
- [0347] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 HA 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0348] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 a 내지 f 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:

- [0349] a) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0350] b) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 N12를 포함하거나;
- [0351] c) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0352] d) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0353] e) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0354] f) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0355] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 b를 갖는다.
- [0356] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 d를 갖는다.
- [0357] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0358] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 b; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0359] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0360] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 d; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0361] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c 및 d를 갖는다.
- [0362] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c, d, e 및 f를 갖는다.
- [0363] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0364] a) H3 HA1 잔기 N38, I278 또는 D291;
- [0365] b) H3 HA2 잔기 N12;
- [0366] c) H3 HA1 잔기 T318, R321 또는 V323; 또는
- [0367] d) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 또는 E57.
- [0368] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0369] c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 또는 R329; 또는
- [0370] d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 또는 D46.
- [0371] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 aa 내지 ff 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0372] aa) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0373] bb) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G12를 포함하거나;
- [0374] cc) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘다를 포함하지 않거나;
- [0375] dd) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0376] ee) 상기 에피토프는 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합되는 H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0377] ff) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개,

15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.

- [0378] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 bb를 갖는다.
- [0379] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 dd를 갖는다.
- [0380] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0381] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 bb; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0382] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0383] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 dd; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0384] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc 및 dd를 갖는다.
- [0385] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc, dd, ee 및 ff를 갖는다.
- [0386] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0387] aa) H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292;
- [0388] bb) H1 HA2 잔기 G12;
- [0389] cc) H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324; 또는
- [0390] dd) H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57.
- [0391] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0392] cc) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329; 또는
- [0393] dd) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46.
- [0394] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 갖는다: a 및 aa; b 및 bb; c 및 cc; 및 d 및 dd.
- [0395] 한 실시양태에서, 분자는 성질 c, cc, d 및 dd를 갖는다.
- [0396] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 Ab 032의 구조적 또는 기능적 성질을 포함하는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 체제 또는 단리된 체제를 특징으로 한다.
- [0397] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기질, 예를 들면, HA와의 결합에 대해 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재 된 항체 분자와 경쟁한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0398] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하 는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0399] ii) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하 는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0400] 을 포함하는 항체 분자;
- [0401] b) (i) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 45를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0402] c) Ab 032.
- [0403] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포 니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5될 수 있다. 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체

분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다.

- [0404] 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0405] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 HA 상의 에피토프와 동일한 HA 상의 에피토프 또는 이의 부분에 결합하지 않는다.
- [0406] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 개시된 항체 분자에 의해 결합되는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0407] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0408] ii) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0409] 을 포함하는 항체 분자;
- [0410] b) (i) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 45를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0411] c) Ab 32.
- [0412] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5일 수 있다. 동일한 에피토프 또는 이의 부분과의 결합은 하기 방법들 중 하나 이상의 방법에 의해 입증될 수 있다:
- [0413] a) 돌연변이 분석(예를 들면, 잔기가 돌연변이된 경우 HA와의 결합 또는 HA에 대한 결합 친화성이 감소되거나 제거됨);
- [0414] b) 예를 들면, 각각의 접촉점을 확인하기 위한 분석, 예를 들면, 항체 분자 및 HA의 결정 구조와 기준 항체 및 HA의 결정 구조의 비교;
- [0415] c) HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5와의 결합에 대한 두 항체들의 경쟁; 및
- [0416] d) c), 및 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다.
- [0417] 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0418] 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0419] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 45와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0420] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는

99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 45와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 각각의 HC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 25의 상응하는 CDR과 상이하고, 각각의 LC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 45의 상응하는 CDR과 상이하다.

- [0421] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 45와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 항체 분자는 하기 (i) 내지 (vi) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 포함한다:
- [0422] (i) HC CDR1에서 제1 위치의 S 및 제3 위치의 A를 포함하는 HC CDR1;
- [0423] (ii) HC CDR2에서 제2 위치의 V; 또는 제7 위치의 N 및 제16 위치의 Q 중 하나 또는 둘다, 예를 들면, 하나를 포함하는 HC CDR2;
- [0424] (iii) 제3 위치의 R(및 임의적으로 제3 위치의 L)을 포함하는 HC CDR3;
- [0425] (iv) 제3 위치의 I를 포함하는 LC CDR1;
- [0426] (v) LC CDR2에서 제2 위치의 G, 제4 위치의 Y 및 제5 위치의 L 중 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개를 포함하는 LC CDR2; 및
- [0427] (vi) LC CDR3에서 제9 위치의 S를 포함하는 LC CDR3.
- [0428] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0429] (a) 서열번호 25(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0430] (b) 서열번호 155(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0431] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0432] (a) 서열번호 25를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0433] (b) 서열번호 155를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0434] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0435] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0436] (b) 서열 Q-S-I-T-F N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0437] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0438] a) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 032 LC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 LC CDR1 내지 CDR3; 및

- [0439] b) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 032 HC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 HC CDR1 내지 CDR3.
- [0440] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0441] (a) 서열 **S**-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **S** 및 **A** 둘다가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **V** 또는 **N** 및 **Q** 둘다, 또는 **V**, **N** 및 **Q** 3개 전부다 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 **R**이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0442] (b) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **I**가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **G**, **Y** 및 **L** 중 1개, 2개 또는 전부다 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 하나 이상 또는 둘다가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, **S**가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0443] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 CDR은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 CDR 내의 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지 않다).
- [0444] 한 실시양태에서, 경쇄의 CDR 및 중쇄의 CDR 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0445] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 중쇄에 존재한다.
- [0446] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0447] 한 실시양태에서, 경쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0448] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 6개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0449] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부다 포함하는 항체 분자이다:
- [0450] (a) HC CDR1에서 **S** 및 **A** 둘다가 변경되어 있지 않거나;
- [0451] (b) HC CDR2에서 **V** 또는 **N** 및 **Q** 둘다, 또는 **V**, **N** 및 **Q** 3개 전부다 변경되어 있지 않거나;
- [0452] (c) HC CDR3에서 **R**이 변경되어 있지 않거나;
- [0453] (d) LC CDR1에서 **I**가 변경되어 있지 않거나;
- [0454] (e) LC CDR2에서 **G**, **Y** 및 **L** 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나;
- [0455] (f) LC CDR3에서 **S**가 변경되어 있지 않다.

- [0456] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 성질을 포함한다.
- [0457] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a), (b) 및 (c)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 중쇄, 및 (d), (e) 및 (f)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 경쇄를 포함한다.
- [0458] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0459] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0460] (b) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0461] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (i) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패에 의해 확인될 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; 및 (ii) 예를 들면, (i)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질.
- [0462] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0463] a) 서열번호 25로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 25와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함); 및
- [0464] b) 서열번호 45로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 45로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 45와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함).
- [0465] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:
- [0466] (a) 하기 FR1 내지 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편: 서열 Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-I(서열번호 74)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-II-V-A(서열번호 75)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 II가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 R 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR2; 서열 R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(서열번호 76)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I, R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나, I가 변경된 경우 G 이외의 아미노산이거나, R이 변경된 경우 P 이외의 아미노산이거나, 또는 L이 변경된 경우 A 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및 서열 W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S(서열번호 77)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열) 또는 W-G-Q-G-T-T-V-T-V-S-S(서열번호 171)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR4; 및
- [0467] (b) 하기 FR1 내지 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편: 서열 D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S(서열번호 78)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 R이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y(서열번호 79)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR2; 서열 G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C(서열번호 80)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아

미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 C가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 P 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및 서열 F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K(서열번호 81)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR4.

- [0468] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 FR은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 FR에서 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지 않다). 예를 들면, 한 실시양태에서, 중쇄 FR3의 경우 I, R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않다.
- [0469] 한 실시양태에서, 경쇄의 FR 및 중쇄의 FR 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0470] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 FR들 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다 중쇄에 존재한다.
- [0471] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 FR2 및 FR3 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0472] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 FR1 및 FR2 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나를 포함한다.
- [0473] 한 실시양태에서, 중쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0474] 한 실시양태에서, 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0475] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0476] 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (a) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패에 의해 확인될 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; (b) 예를 들면, (a)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질; (c) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (d) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형, 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (e) 표적화된 HA의 융합유도 활성을 억제하는 성질; (f) 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고(이때, 바이러스는 H1, H5 또는 H9 바이러스임), 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질(이때, 바이러스는 H3 또는 H7 바이러스임); (g) 인플루엔자 A 군주 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (h) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (i) 인플루엔자 A 군주 H5N1에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (j) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H5N1에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (k) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (l) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (m) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (n) 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 μ g/ml 미만인 성질; (o) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 μ g/ml 미만인 성질; (p) 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 성질; (q) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 데에 효과적인 성질; (r) 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합하는 성질; 및 (s) 예를 들면, 본원에 개시된 방법, 예를

들면, ELISA 분석에서의 경쟁에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261에 의해 결합되는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 성질.

- [0477] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 HA 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0478] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 a 내지 f 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0479] a) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0480] b) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 N12를 포함하거나;
- [0481] c) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0482] d) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0483] e) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0484] f) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0485] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 b를 갖는다.
- [0486] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 d를 갖는다.
- [0487] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0488] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 b; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0489] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0490] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 d; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0491] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c 및 d를 갖는다.
- [0492] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c, d, e 및 f를 갖는다.
- [0493] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0494] a) H3 HA1 잔기 N38, I278 또는 D291;
- [0495] b) H3 HA2 잔기 N12;
- [0496] c) H3 HA1 잔기 T318, R321 또는 V323; 또는
- [0497] d) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 또는 E57.
- [0498] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0499] c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 또는 R329; 또는
- [0500] d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 또는 D46.
- [0501] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 aa 내지 ff 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0502] aa) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0503] bb) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G12를 포함하거나;
- [0504] cc) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘다를 포함하지 않거나;

- [0505] dd) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0506] ee) 상기 에피토프는 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합되는 H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0507] ff) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0508] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 bb를 갖는다.
- [0509] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 dd를 갖는다.
- [0510] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0511] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 bb; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0512] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0513] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 dd; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0514] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc 및 dd를 갖는다.
- [0515] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc, dd, ee 및 ff를 갖는다.
- [0516] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0517] aa) H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292;
- [0518] bb) H1 HA2 잔기 G12;
- [0519] cc) H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324; 또는
- [0520] dd) H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57.
- [0521] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0522] cc) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329; 또는
- [0523] dd) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46.
- [0524] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 갖는다: a 및 aa; b 및 bb; c 및 cc; 및 d 및 dd.
- [0525] 한 실시양태에서, 분자는 성질 c, cc, d 및 dd를 갖는다.
- [0526] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 Ab 031의 구조적 또는 기능적 성질을 포함하는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특징으로 한다.
- [0527] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기질, 예를 들면, HA와의 결합에 대해 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자와 경쟁한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0528] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및
- [0529] ii) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0530] 을 포함하는 항체 분자;

- [0531] b) (i) 서열번호 24를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 45를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0532] c) Ab 031.
- [0533] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5될 수 있다. 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0534] 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0535] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다.
- [0536] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합하지 않는다.
- [0537] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 개시된 항체 분자에 의해 결합되는 HA 상의 에피토프와 동일한 HA 상의 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0538] a) i) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및
- [0539] ii) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0540] 을 포함하는 항체 분자;
- [0541] b) (i) 서열번호 24를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편, 및 (ii) 서열번호 45를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함하는 항체 분자; 또는
- [0542] c) Ab 031.
- [0543] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5일 수 있다. 동일한 에피토프 또는 이의 부분과의 결합은 하기 방법들 중 하나 이상의 방법에 의해 입증될 수 있다:
- [0544] a) 돌연변이 분석(예를 들면, 잔기가 돌연변이된 경우 HA와의 결합 또는 HA에 대한 결합 친화성이 감소되거나 제거됨);
- [0545] b) 예를 들면, 각각의 접촉점을 확인하기 위한 분석, 예를 들면, 항체 분자 및 HA의 결정 구조와 기준 항체 및 HA의 결정 구조의 비교;
- [0546] c) HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5와의 결합에 대한 두 항체들의 경쟁; 및
- [0547] d) c), 및 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다.
- [0548] 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베

트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다.

- [0549] 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다.
- [0550] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 24와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 45와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0551] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 24와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 45와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 임의적으로 각각의 HC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 24의 상응하는 CDR과 상이하고, 각각의 LC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 서열번호 45의 상응하는 CDR과 상이하다.
- [0552] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 서열번호 25와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 45와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 항체 분자는 하기 (i) 내지 (vi) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 포함한다:
- [0553] (i) HC CDR1에서 제1 위치의 S 및 제3 위치의 A를 포함하는 HC CDR1;
- [0554] (ii) HC CDR2에서 제2 위치의 V; 또는 제7 위치의 N 및 제16 위치의 Q 중 하나 또는 둘다, 예를 들면, 하나를 포함하는 HC CDR2;
- [0555] (iii) 제3 위치의 R(및 임의적으로 제3 위치의 L)을 포함하는 HC CDR3;
- [0556] (iv) 제3 위치의 I를 포함하는 LC CDR1;
- [0557] (v) LC CDR2에서 제2 위치의 G, 제4 위치의 Y 및 제5 위치의 L 중 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개를 포함하는 LC CDR2; 및
- [0558] (vi) LC CDR3에서 제9 위치의 S를 포함하는 LC CDR3.
- [0559] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 (a) 및 (b)를 포함하는 항체 분자를 포함한다:
- [0560] (a) 서열번호 24(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0561] (b) 서열번호 45(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0562] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0563] (a) 서열번호 24를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0564] (b) 서열번호 45를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0565] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0566] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0567] (b) 서열 Q-S-I-T-F N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-G-S-Y-

L-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-S(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.

[0568] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:

[0569] a) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 031 LC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 LC CDR1 내지 CDR3; 및

[0570] b) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 AB 031 HC CDR1 내지 CDR3과 총체적으로 상이한 HC CDR1 내지 CDR3.

[0571] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:

[0572] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)(또는 1개, 2개 또는 3개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, S 및 A 둘다가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 예를 들면, 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, V 또는 N 및 Q 둘다, 또는 V, N 및 Q 3개 전부가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 예를 들면, R이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및

[0573] (b) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개 또는 2개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, I가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR1; 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 1개, 2개 또는 3개 이상의 잔기가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, G, Y 및 L 중 1개, 2개 또는 전부가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR2; 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 강조된 잔기들 중 하나 이상 또는 둘다가 변경되어 있지 않은, 예를 들면, S가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.

[0574] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 CDR은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 CDR 내의 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지 않다).

[0575] 한 실시양태에서, 경쇄의 CDR 및 중쇄의 CDR 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.

[0576] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다가 중쇄에 존재한다.

[0577] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.

[0578] 한 실시양태에서, 경쇄 내의 3개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.

[0579] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 6개 CDR들 각각은 그 CDR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.

- [0580] 한 실시양태에서, 결합 물질은 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 항체 분자이다:
- [0581] (a) HC CDR1에서 S 및 A 둘다가 변경되어 있지 않거나;
- [0582] (b) HC CDR2에서 V 또는 N 및 Q 둘다, 또는 V, N 및 Q 3개 전부가 변경되어 있지 않거나;
- [0583] (c) HC CDR3에서 R이 변경되어 있지 않거나;
- [0584] (d) LC CDR1에서 I가 변경되어 있지 않거나;
- [0585] (e) LC CDR2에서 G, Y 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나;
- [0586] (f) LC CDR3에서 S가 변경되어 있지 않다.
- [0587] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 성질을 포함한다.
- [0588] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (a), (b) 및 (c)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 중쇄, 및 (d), (e) 및 (f)로부터 선택된 하나 이상의 성질을 갖는 경쇄를 포함한다.
- [0589] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0590] (a) 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68)를 포함하는 CDR1, 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69)를 포함하는 CDR2, 및 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 번역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0591] (b) 서열 Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 71)를 포함하는 CDR1, 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 절편.
- [0592] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (i) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패에 의해 확인될 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; 및 (ii) 예를 들면, (i)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질.
- [0593] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0594] a) 서열번호 24로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 24로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 24와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함); 및
- [0595] b) 서열번호 45로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 서열번호 45로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 서열번호 45와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함).
- [0596] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:
- [0597] (a) 하기 FR1 내지 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 중쇄 번역글로불린 가변 영역 절편: 서열 E-V-Q-L-L-E-S-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-I(서열번호 82)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I가 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-II-V-A(서열번호 75)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 II가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 R 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR2; 서열 R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(서열번호 76)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 I, R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않거나, I가 변경된 경우 G 이외의 아미노산이거나, R이 변경된 경우 P 이외의 아미노산이거나, 또는 L이 변경된 경우 A 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및 서열 W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S(서열번호 77)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를

들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열) 또는 W-G-Q-G-T-T-V-T-V-S-S(서열번호 171)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR4; 및

- [0598] (b) 하기 FR1 내지 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편: 서열 D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S(서열번호 78)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 R이 변경되어 있지 않은 서열)를 포함하는 FR1; 서열 W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y(서열번호 79)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR2; 서열 G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C(서열번호 80)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이하되, 임의적으로 C가 변경되어 있지 않거나, 또는 변경된 경우 P 이외의 아미노산인 서열)를 포함하는 FR3; 및 서열 F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K(서열번호 81)(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 FR4.
- [0599] 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 FR은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다(즉, 그 FR에서 다른 잔기들이 변경될지라도, 강조된 잔기 또는 잔기들의 조합은 변경되어 있지 않다). 예를 들면, 한 실시양태에서, 중쇄 FR3의 경우 I, R 및 L 중 1개, 2개 또는 3개가 변경되어 있지 않다.
- [0600] 한 실시양태에서, 경쇄의 FR 및 중쇄의 FR 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0601] 한 실시양태에서, 항체 분자 내의 2개 FR들 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 둘다 경쇄에 존재한다. 일부 실시양태에서, 둘다 중쇄에 존재한다.
- [0602] 한 실시양태에서, 중쇄 내의 FR2 및 FR3 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나 또는 강조된 잔기들의 조합들 중 하나를 포함한다.
- [0603] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 내의 FR1 및 FR2 각각은 그 FR에 대한 강조된 잔기들 중 하나를 포함한다.
- [0604] 한 실시양태에서, 중쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0605] 한 실시양태에서, 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0606] 한 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄 FR1 내지 FR4 내의 강조된 잔기들 전부가 변경되어 있지 않다.
- [0607] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:
- [0608] (a) 서열 E-V-Q-L-L-E-S-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-I(서열번호 82)를 포함하는 FR1, 서열 W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A(서열번호 75)를 포함하는 FR2, 서열 R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(서열번호 76)를 포함하는 FR3, 및 서열 W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S(서열번호 77) 또는 W-G-Q-G-T-T-V-T-V-S-S(서열번호 171)를 포함하는 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0609] (b) 서열 D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S(서열번호 78)를 포함하는 FR1, 서열 W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y(서열번호 79)를 포함하는 FR2, 서열 G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C(서열번호 80)를 포함하는 FR3, 및 서열 F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K(서열번호 81)를 포함하는 FR4 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편.
- [0610] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (a) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패에 의해 확인될 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; (b) 예를 들면, (a)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보

다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질; (c) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (d) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형, 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (e) 표적화된 HA의 융합유도 활성을 억제하는 성질; (f) 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고(이때, 바이러스는 H1, H5 또는 H9 바이러스임), 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질(이때, 바이러스는 H3 또는 H7 바이러스임); (g) 인플루엔자 A 군주 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (h) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (i) 인플루엔자 A 군주 H5N1에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (j) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H5N1에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (k) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (l) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (m) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (n) 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만인 성질; (o) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 미만인 성질; (p) 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 성질; (q) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 데에 효과적인 성질; (r) 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합하는 성질; 및 (s) 예를 들면, 본원에 개시된 방법, 예를 들면, ELISA 분석에서의 경쟁에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261에 의해 결합되는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 성질.

[0611] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기 (a) 및 (b)를 포함하는 항체 분자를 특징으로 한다: (a) 서열번호 24(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및 (b) 서열번호 45(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 서열과 상이한 서열)를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (i) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패에 의해 확인될 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; 및 (ii) 예를 들면, (i)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질.

[0612] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 HA 항원에 특이적으로 결합한다.

[0613] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 a 내지 f 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:

[0614] a) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;

[0615] b) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 N12를 포함하거나;

[0616] c) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않거나;

[0617] d) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;

[0618] e) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;

[0619] f) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.

- [0620] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 b를 갖는다.
- [0621] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 d를 갖는다.
- [0622] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0623] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 b; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0624] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0625] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 d; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0626] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c 및 d를 갖는다.
- [0627] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c, d, e 및 f를 갖는다.
- [0628] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0629] a) H3 HA1 잔기 N38, I278 또는 D291;
- [0630] b) H3 HA2 잔기 N12;
- [0631] c) H3 HA1 잔기 T318, R321 또는 V323; 또는
- [0632] d) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 또는 E57.
- [0633] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0634] c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 또는 R329; 또는
- [0635] d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 또는 D46.
- [0636] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 aa 내지 ff 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0637] aa) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0638] bb) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G12를 포함하거나;
- [0639] cc) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘다를 포함하지 않거나;
- [0640] dd) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0641] ee) 상기 에피토프는 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합되는 H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0642] ff) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0643] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 bb를 갖는다.
- [0644] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 dd를 갖는다.
- [0645] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0646] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 bb; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0647] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0648] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 dd; 및 aa 또는 bb를 갖는다.

- [0649] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc 및 dd를 갖는다.
- [0650] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc, dd, ee 및 ff를 갖는다.
- [0651] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0652] aa) H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292;
- [0653] bb) H1 HA2 잔기 G12;
- [0654] cc) H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324; 또는
- [0655] dd) H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57.
- [0656] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0657] cc) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329; 또는
- [0658] dd) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46.
- [0659] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 갖는다: a 및 aa; b 및 bb; c 및 cc; 및 d 및 dd.
- [0660] 한 실시양태에서, 분자는 성질 c, cc, d 및 dd를 갖는다.
- [0661] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다의 구조 적 또는 기능적 성질을 포함하는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특징으 로 한다.
- [0662] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기질, 예를 들면, HA와의 결합에 대해 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재 된 항체 분자와 경쟁한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분자일 수 있다:
- [0663] a) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17로부터의 중쇄 가변 영역; 및 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17로부터의 경쇄 가변 영역으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR들을 포함하는 항체 분자;
- [0664] b) (i) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17로부터의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및 (ii) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17로부터의 경쇄 가변 영역 절편을 포함하는 항체 분자; 또는
- [0665] c) 본원에 개시된 항체.
- [0666] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포 니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5될 수 있다. 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이 나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아 /5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, a) 비아코어 분석, b) ELISA 분석 및 c) 유동 세포측정 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다. 항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자가 결합하는 에피토프와 동일한 에피토프 또는 이의 부분에 결합하지 않는다.
- [0667] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항체 분자, 예를 들면, 본원에 개시된 항체 분자가 결합하는 HA 상의 에피 토프와 동일한 HA 상의 에피토프 또는 이의 부분에 결합한다. 기준 항체 분자는 하기 a), b) 또는 c)의 항체 분 자일 수 있다:
- [0668] a) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17로부터의 중쇄 가변 영역; 및 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도

14 또는 도 17로부터의 경쇄 가변 영역으로부터의 중쇄 및 경쇄 CDR들을 포함하는 항체 분자;

- [0669] b) (i) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17로부터의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및 (ii) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17로부터의 경쇄 가변 영역 절편을 포함하는 항체 분자; 또는
- [0670] c) 본원에 개시된 항체.
- [0671] HA는 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5일 수 있다. 동일한 에피토프 또는 이의 부분과의 결합은 하기 방법들 중 하나 이상의 방법에 의해 입증될 수 있다:
- [0672] a) 돌연변이 분석(예를 들면, 잔기가 돌연변이된 경우 HA와의 결합 또는 HA에 대한 결합 친화성이 감소되거나 제거됨);
- [0673] b) 예를 들면, 각각의 접촉점을 확인하기 위한 분석, 예를 들면, 항체 분자 및 HA의 결정 구조와 기준 항체 및 HA의 결정 구조의 비교;
- [0674] c) HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5와의 결합에 대한 두 항체들의 경쟁; 및
- [0675] d) c), 및 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다.
- [0676] 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 예를 들면, 하기 a) 내지 e)의 방법들 중 하나 이상의 방법에 의해 평가될 수 있다:
- [0677] a) 비아코어 분석;
- [0678] b) ELISA 분석;
- [0679] c) 유동 세포측정(항체 분자는 기준 항체의 결합이 50% 이상까지 감소되도록 기준 항체와 경쟁할 수 있음);
- [0680] d) HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5와의 결합에 대한 두 항체들의 경쟁; 및
- [0681] e) c), 및 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다.
- [0682] 항체 분자와 기준 항체 분자 사이의 경쟁은 항체 분자 및 기준 항체 분자 중 하나가 다른 항체 분자와 기질, 예를 들면, HA, 예를 들면, HA1 또는 HA5, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA1 또는 HA5의 결합을 감소시키는 능력을 평가함으로써 확인될 수 있다. 결합하는 능력의 감소는 당분야의 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0683] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17로부터의 기준 중쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17로부터의 기준 경쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함하고, 이때 임의적으로 각각의 HC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 그의 기준 중쇄의 상응하는 HC CDR과 상이하고, 각각의 LC CDR은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 그의 기준 경쇄의 상응하는 CDR과 상이하다.
- [0684] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 3으로부터의 중쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 표 3으로부터의 상응하는 경쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0685] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 4A로부터의 중쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 표 4A로부터의 상응하는 경쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0686] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 4B로부터의 중쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 표 4B로부터의 상응하는 경쇄와 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0687] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17로부터의 중쇄 가변 영역; 및 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17로부터의 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0688] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 3으로부터의 중쇄 가변 영역 및 표 3으로부터의 상응하는 경쇄; 표 4A로부터의 중쇄 및 표 4A로부터의 상응하는 경쇄; 또는 표 4B로부터의 중쇄 및 표 4B로부터의 상응하는 경쇄를 포함한다.
- [0689] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0690] (a) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17의 중쇄 서열로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 CDR들과 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 CDR들)을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0691] (b) 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17의 경쇄 서열로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3(또는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들면, 1개 또는 2개 이하의 아미노산, 예를 들면, 보존적 아미노산에 의해 이 CDR들과 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 CDR들)을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편.
- [0692] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 3의 중쇄로부터의 CDR들 및 표 3의 상응하는 경쇄로부터의 경쇄 CDR들 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0693] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 4A의 중쇄로부터의 CDR들 및 표 4A의 상응하는 경쇄로부터의 경쇄 CDR들 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0694] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 표 4B의 중쇄로부터의 CDR들 및 표 4B의 상응하는 경쇄로부터의 경쇄 CDR들 중 하나 또는 둘다를 포함한다.
- [0695] 일부 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: (i) 항체 분자와 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)의 혼합물을 사용하여 세포 배양물에서 10, 9, 8, 7, 6 또는 5 라운드 이상 연속 감염 시킨 후 바이러스 역가 회복의 실패에 의해 확인될 때 임의의 탈출 돌연변이체를 생성하지 못하는 성질; (ii) 예를 들면, (i)에 기재된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질; 및 (iii) Ab 67-11 및 FI6이 아닌 성질.
- [0696] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:
- [0697] (a) 도 2, 도 13 또는 도 17의 중쇄 서열로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0698] (b) 도 3, 도 14 또는 도 17의 경쇄 서열로부터의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편.
- [0699] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 (a) 및 (b)를 포함한다:
- [0700] (a) 도 2 또는 도 17로부터의 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0701] (b) 도 3 또는 도 17로부터의 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편.
- [0702] 한 실시양태에서, 중쇄 면역글로불린 가변 영역은 N-말단에서 이소류신-아스파르테이트(Ile-Asp) 디펩티드를 추

가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 경쇄 면역글로불린 가변 영역은 N-말단에서 Ile-Asp 디펩티드를 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 중쇄 면역글로불린 가변 영역 및 상기 경쇄 면역글로불린 가변 영역 둘 다, 또는 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 N-말단에서 Ile-Asp 디펩티드를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, Ile-Asp 디펩티드는 중쇄 및 경쇄 중 하나 또는 둘다에 존재하지 않는다.

[0703] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 하기 성질들 중 하나 이상 또는 전부를 추가로 포함한다: (a) 1군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형, 및 2군의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 인플루엔자 아형에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (b) 표적화된 HA의 융합유도 활성을 억제하는 성질; (c) 1군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하고(이때, 바이러스는 H1, H5 또는 H9 바이러스임), 2군 바이러스에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질(이때, 바이러스는 H3 또는 H7 바이러스임); (d) 인플루엔자 A 군주 H1N1 및 H3N2에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (e) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H1N1 및 H3N2에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (f) 인플루엔자 A 군주 H5N1에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (g) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 H5N1에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (h) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 헤마글루티닌(HA)에 높은 친화성으로 결합하는 성질; (i) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 성질; (j) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 예를 들면, 인간 또는 마우스에서 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010에 의한 감염의 예방 또는 치료에 효과적인 성질; (k) 인플루엔자 A 바이러스의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g/ml}$ 미만인 성질; (l) 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010의 50% 중화를 위해 요구된 항체 분자의 농도가 10 $\mu\text{g/ml}$ 미만인 성질; (m) 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 성질; (n) 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg의 양으로 투여될 때 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염) 또는 대상체에 대한 이의 효과를 예방하거나 최소화하는 데에 효과적인 성질; (o) 헤마글루티닌 삼량체 계면을 포함하거나 이러한 계면으로 구성된 에피토프에 결합하는 성질; 및 (p) 예를 들면, 본원에 개시된 방법, 예를 들면, ELISA 분석에서의 경쟁에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261에 의해 결합되는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 성질.

[0704] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 a) 및 b) 중 하나 또는 둘다를 포함한다:

[0705] a) 본원에 개시된 중쇄로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 본원에 개시된 중쇄로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 중쇄와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함); 및

[0706] b) 본원에 개시된 경쇄로부터의 하나 이상의 골격 영역(FR)(예를 들면, 항체 분자는 본원에 개시된 경쇄로부터의 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 및 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들면, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 경쇄와 개별적으로 또는 총체적으로 상이한 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함함).

[0707] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 HA 항원에 특이적으로 결합한다.

[0708] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 a 내지 f 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:

[0709] a) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;

[0710] b) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 N12를 포함하거나;

[0711] c) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하지 않거나;

[0712] d) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;

[0713] e) 상기 에피토프는 H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;

[0714] f) 상기 에피토프는 H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.

- [0715] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 b를 갖는다.
- [0716] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 d를 갖는다.
- [0717] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0718] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 b; 및 c 또는 d를 갖는다.
- [0719] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0720] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 d; 및 a 또는 b를 갖는다.
- [0721] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c 및 d를 갖는다.
- [0722] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a, b, c, d, e 및 f를 갖는다.
- [0723] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0724] a) H3 HA1 잔기 N38, I278 또는 D291;
- [0725] b) H3 HA2 잔기 N12;
- [0726] c) H3 HA1 잔기 T318, R321 또는 V323; 또는
- [0727] d) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 또는 E57.
- [0728] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0729] c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 또는 R329; 또는
- [0730] d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 또는 D46
- [0731] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 aa 내지 ff 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 갖는 에피토프에 결합한다:
- [0732] aa) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0733] bb) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G12를 포함하거나;
- [0734] cc) 상기 에피토프는 H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘다를 포함하지 않거나;
- [0735] dd) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하지 않거나;
- [0736] ee) 상기 에피토프는 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합되는 H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324 중 1개, 2개 또는 전부를 포함하거나;
- [0737] ff) 상기 에피토프는 H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 전부를 포함한다.
- [0738] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 bb를 갖는다.
- [0739] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 dd를 갖는다.
- [0740] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0741] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 bb; 및 cc 또는 dd를 갖는다.
- [0742] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc; 및 aa 또는 bb를 갖는다.
- [0743] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 dd; 및 aa 또는 bb를 갖는다.

- [0744] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc 및 dd를 갖는다.
- [0745] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa, bb, cc, dd, ee 및 ff를 갖는다.
- [0746] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배, 5배, 10배 또는 100배 이상까지 증가된다:
- [0747] aa) H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292;
- [0748] bb) H1 HA2 잔기 G12;
- [0749] cc) H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324; 또는
- [0750] dd) H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57.
- [0751] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기에 서의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하까지 증가된다:
- [0752] cc) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329; 또는
- [0753] dd) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46.
- [0754] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 갖는다: a 및 aa; b 및 bb; c 및 cc; 및 d 및 dd.
- [0755] 한 실시양태에서, 분자는 성질 c, cc, d 및 dd를 갖는다.
- [0756] 한 양태에서, 본 개시내용은
- [0757] (a) 서열 G-F-T-F-[S/T]-[S/T]-Y-[A/G]-M-H(서열번호 1), 또는 1개 또는 2개 이하의 잔기에 의해 서열번호 1과 상이한 서열을 포함하는 CDR1,
- [0758] 서열 V-[I/V/L]-S-[Y/F]-D-G-[S/N]-[Y/N]-[K/R]-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 2), 또는 1개 또는 2개 이하의 잔기 에 의해 서열번호 2와 상이한 서열을 포함하는 CDR2, 및
- [0759] 서열 D-[S/T]-[R/K/Q]-L-R-[S/T]-L-L-Y-F-E-W-L-S-[Q/S]-G-[Y/L/V]-[F/L]-[N/D]-[P/Y](서열번호 3), 또는 1개 또는 2개 이하의 잔기에 의해 서열번호 3과 상이한 서열을 포함하는 CDR3
- [0760] 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및
- [0761] (b) 서열 [K/R]-S-S-Q-[S/T]-[V/L/I]-[T/S]-[Y/F/W]-[N/S/D]-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 4), 또는 1개 또는 2개 이 하의 잔기에 의해 서열번호 4와 상이한 서열을 포함하거나, 서열 [K/R]-S-S-Q-[S/T]-[V/L/I]-[T/S]-[Y/F/W]-[N/S/D/Q/R/E]-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 170), 또는 1개 또는 2개 이하의 잔기에 의해 서열번호 170과 상이한 서 열을 포함하거나, 또는 [K/R]-S-S-Q-[S/T]-[V/L/I]-[T/S]-[Y/F/W]-[N/S/D/E]-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 4), 또는 1 개 또는 2개 이하의 잔기에 의해 서열번호 170과 상이한 서열을 포함하는 CDR1,
- [0762] 서열 W-[A/G]-S-[T/A/Y/H/K/D]-[R/L]-E-[S/T](서열번호 5), 또는 1개 또는 2개 이하의 잔기에 의해 서열번호 5 와 상이한 서열을 포함하는 CDR2, 및
- [0763] 서열 Q-Q-[Y/H]-Y-R-T-P-P-[T/S](서열번호 6), 또는 1개 또는 2개 이하의 잔기에 의해 서열번호 6과 상이한 서 열을 포함하는 CDR3
- [0764] 중 하나 이상 또는 전부를 포함하는 경쇄 가변 영역 절편
- [0765] 을 포함하는 항-헤마글루티닌(항-HA) 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특 징으로 하되, 임의적으로
- [0766] 경쇄 가변 영역 절편이 서열 K-S-S-Q-S-V-T-Y-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 83)를 포함하는 CDR1, 서열 W-A-S-T-R-E-S(서열번호 84)를 포함하는 CDR2, 및 서열 Q-Q-Y-Y-R-T-P-P-T(서열번호 85)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경 우, 중쇄 가변 영역 절편은 하기 (a) 내지 (h) 중 하나 이상을 포함하고: (a) 하기 CDR들 이외의 CDR들: 서열 S-Y-G-M-H(서열번호 86)를 포함하는 CDR1, 서열 V-I-S-Y-D-G-S-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 87)를 포함하는

CDR2, 또는 서열 D-S-E-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 88)를 포함하는 CDR3; (b) 하기 FR들 이외의 FR들: E-V-Q-L-L-E-S-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T(서열번호 82) 이외의 FR1, W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A(서열번호 75) 이외의 FR2, R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(서열번호 76) 이외의 FR3, 또는 W-G-A-G-T-T-L-T-V-S-S(서열번호 89) 이외의 FR4; (c) 서열번호 1의 위치 5의 아미노산 잔기가 S이거나, 서열번호 1의 위치 6의 아미노산 잔기가 T이거나, 서열번호 1의 위치 8의 아미노산 잔기가 A인 CDR1; (d) 서열번호 2의 위치 2의 아미노산 잔기가 V 또는 L이거나, 위치 4의 아미노산이 F이거나, 위치 7의 아미노산이 N이거나, 위치 8의 아미노산이 Y이거나, 위치 9의 아미노산이 R인 CDR2; (e) 서열번호 3의 위치 2의 아미노산 잔기가 T이거나, 서열번호 3의 위치 3의 아미노산 잔기가 R, K 또는 Q이거나, 서열번호 3의 위치 6의 아미노산 잔기가 T이거나, 서열번호 3의 위치 15의 아미노산 잔기가 S이거나, 서열번호 3의 위치 17의 아미노산 잔기가 L 또는 V이거나, 서열번호 3의 위치 18의 아미노산 잔기가 L이거나, 서열번호 3의 위치 19의 아미노산 잔기가 D이거나, 서열번호 3의 위치 20의 아미노산 잔기가 Y인 CDR3; (f) 서열번호 7의 위치 11의 아미노산 잔기가 Q이거나, 서열번호 7의 위치 7의 아미노산 잔기가 T인 FR1; (g) 서열번호 10의 위치 3의 아미노산 잔기가 Q이거나, 서열번호 10의 위치 5의 아미노산 잔기가 A이거나, 서열번호 10의 위치 6의 아미노산 잔기가 M이거나, 서열번호 10의 위치 7의 아미노산 잔기가 V인 FR4; 및 (h) 예를 들면, 본원에 개시된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질;

[0767] 또한, 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편이 서열 S-Y-G-M-H(서열번호 86)를 포함하는 CDR1, 서열 V-I-S-Y-D-G-S-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 87)를 포함하는 CDR2 및 서열 D-S-E-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 88)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경우, 경쇄 가변 영역 절편은 하기 (a) 내지 (j) 중 하나 이상을 포함하고: (a) 하기 CDR들 이외의 CDR들: CDR1 KSSQSVTYNYKNYLA(서열번호 83), CDR2 WASTRES(서열번호 84), 또는 CDR3 QQYYRTPT(서열번호 85); (b) 하기 FR들 이외의 FR들: 서열 EIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(서열번호 90)를 포함하는 FR1, 서열 WYQKPGQPPKLLIY(서열번호 91)를 포함하는 FR2, 서열 GVPDRFSGSGSTDTLTITSSLQAEDVAVYYC(서열번호 92)를 포함하는 FR3, 또는 서열 FGGGTKLDIK(서열번호 93)를 포함하는 FR4; (c) 서열번호 4의 위치 1의 아미노산 잔기가 R이거나, 서열번호 4의 위치 5의 아미노산 잔기가 T이거나, 서열번호 4의 위치 6의 아미노산 잔기가 L 또는 I이거나, 서열번호 4의 위치 7의 아미노산 잔기가 S이거나, 서열번호 4의 위치 8의 아미노산 잔기가 F 또는 W이거나, 서열번호 4의 위치 9의 아미노산 잔기가 S 또는 D인 CDR1; (d) 서열번호 5의 위치 2의 아미노산 잔기가 G이거나, 서열번호 5의 위치 4의 아미노산 잔기가 A, Y, H, K 또는 D이거나, 서열번호 5의 위치 5의 아미노산 잔기가 L이거나, 서열번호 5의 위치 7의 아미노산 잔기가 T인 CDR2; (e) 서열번호 6의 위치 3의 아미노산 잔기가 H이거나, 서열번호 6의 위치 9의 아미노산 잔기가 S인 CDR3; (f) 서열번호 11의 위치 1의 아미노산 잔기가 D이거나, 서열번호 11의 위치 3의 아미노산 잔기가 Q이거나, 서열번호 11의 위치 9의 아미노산 잔기가 S이거나, 서열번호 11의 위치 10의 아미노산 잔기가 T이거나, 서열번호 11의 위치 11의 아미노산 잔기가 V이거나, 서열번호 11의 위치 12의 아미노산 잔기가 S이거나, 서열번호 11의 위치 13의 아미노산 잔기가 A이거나, 서열번호 11의 위치 14의 아미노산 잔기가 T이거나, 서열번호 11의 위치 15의 아미노산 잔기가 V 또는 R이거나, 서열번호 11의 위치 17의 아미노산 잔기가 D이거나, 서열번호 11의 위치 20의 아미노산 잔기가 S이거나, 서열번호 11의 위치 22의 아미노산 잔기가 T, Q, D 또는 R인 FR1; (g) 서열번호 12의 위치 8의 아미노산 잔기가 K이거나, 서열번호 12의 위치 9의 아미노산 잔기가 A인 FR2; (h) 서열번호 13의 위치 4의 아미노산 잔기가 E 또는 S이거나, 서열번호 13의 위치 24의 아미노산 잔기가 P이거나, 서열번호 13의 위치 27의 아미노산 잔기가 F, K 또는 D이거나, 서열번호 13의 위치 29의 아미노산 잔기가 T인 FR3; (i) 서열번호 14의 위치 3의 아미노산 잔기가 Q, T, S 또는 N이거나, 서열번호 14의 위치 7의 아미노산 잔기가 V이거나, 서열번호 14의 위치 8의 아미노산 잔기가 E인 FR4; 및 (j) 예를 들면, 본원에 개시된 방법에 의해 시험될 때 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11, FI6, FI28, C179, F10, CR9114 또는 CR6261보다 더 적은 탈출 돌연변이체를 생성하는 성질;

[0768] 추가로, 경쇄 가변 영역 절편이 서열 K-S-S-Q-S-V-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 146)를 포함하는 CDR1, 서열 W-A-S-A-R-E-S(서열번호 147)를 포함하는 CDR2 및 서열 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-T(서열번호 148)를 포함하는 CDR3을 포함하는 경우, 중쇄 가변 영역 절편은 도 12B에 기재된 CDR들 이외의 CDR들, 및 도 12C에 기재된 FR들 이외의 FR들 중 하나 이상을 포함한다.

[0769] 한 실시양태에서, 중쇄 CDR 서열들은 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 잔기에 의해 언급된 서열들과 총체적으로 상이하고, 경쇄 CDR 서열들은 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 잔기에 의해 언급된 서열들과 총체적으로 상이하다.

[0770] 한 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레

오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 특징으로 한다.

- [0771] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 특징으로 한다.
- [0772] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편 및 본 개시내용에서 특징지어진 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 특징으로 한다.
- [0773] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 본 개시내용에서 특징지어진 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 벡터, 예컨대, 발현 벡터를 특징으로 한다.
- [0774] 한 양태에서, 본 개시내용은 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 본 개시내용에서 특징지어진 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 재조합 벡터, 예컨대, 발현 벡터를 특징으로 한다.
- [0775] 한 실시양태에서, 재조합 벡터 내의 핵산 분자는 (a) CDR1 내에 아미노산 서열 S-Y-A-M-H(서열번호 68), CDR2 내에 아미노산 서열 V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(서열번호 69), 및 CDR3 내에 아미노산 서열 D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(서열번호 70)를 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 절편; 및 (b) CDR1 내에 아미노산 서열 Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(서열번호 145), CDR2 내에 아미노산 서열 W-G-S-Y-L-E-S(서열번호 72), 및 CDR3 내에 Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(서열번호 73)를 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 절편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0776] 한 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 재조합 벡터, 예컨대, 중쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터, 또는 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터를 함유하는 세포를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 세포는 중쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터, 및 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 세포는 중쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열, 및 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터를 함유한다.
- [0777] 한 양태에서, 본 개시내용은 예컨대, 중쇄 절편을 발현하는 핵산 서열 및 경쇄 절편을 발현하는 핵산 서열을 포함하는 숙주 세포를 제공하고 상기 숙주 세포에서 핵산을 발현함으로써 본 발명에서 특징지어진 항체 분자를 제조하는 방법을 특징으로 한다.
- [0778] 한 실시양태에서, 중쇄 절편을 발현하는 핵산 서열 및 경쇄 절편을 발현하는 핵산 서열은 동일한 재조합 발현 벡터 상에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 중쇄 절편을 발현하는 핵산 서열 및 경쇄 절편을 발현하는 핵산 서열은 별개의 재조합 발현 벡터 상에 존재한다.
- [0779] 한 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 항체 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학 조성물을 특징으로 한다.
- [0780] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자를 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 치료 또는 예방이 필요한 대상체, 예를 들면, 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체, 예를 들면, 인간 대상체에서 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 군주, 예를 들면, H1N1 군주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 군주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 한다.
- [0781] 한 실시양태에서, 인플루엔자 A 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스의 H1, H5, H9, H3 또는 H7 군주, 예컨대, H1N1 군주, H3N2 군주 또는 H5N1 군주이다.
- [0782] 한 실시양태에서, 상기 투여는 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소, 및 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상의 결과를 발생시키거나 이러한 결과와 상관관계를 갖는다.
- [0783] 한 실시양태에서, 상기 투여는 이차 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소, 및 이차 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상의 결과를 발생시키거나 이러한 결과와 상관관계를 갖는다.

- [0784] 일부 실시양태에서, 상기 대상체, 예를 들면, 인간 대상체는 제2 또는 추가 치료를 투여받거나, 상기 방법은 제2 또는 추가 치료를 투여하거나 제2 또는 추가 치료의 투여를 권장하는 단계를 포함한다.
- [0785] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 제2 또는 추가 물질 또는 치료와 함께 투여된다.
- [0786] 일부 실시양태에서, 제2 또는 추가 치료는 백신 또는 항-바이러스 치료, 예를 들면, 항-NA 또는 항-M2 치료의 투여를 포함한다.
- [0787] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 치료는 환자의 면역 시스템을 자극하여 인플루엔자 A의 특정 균주에 의한 감염을 예방하기 위해 백신, 예를 들면, 본원에 기재된 백신 또는 인플루엔자 펩티드의 혼합물(각테일로서도 공지되어 있음)을 투여하는 것을 포함한다.
- [0788] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 항-바이러스 물질, 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드성 물질, 제2 치료 항체 분자(예를 들면, 항-HA 항체), 아주번트(adjuvant), 프로테아제(protease) 또는 글리코시다제(glycosidase)(예를 들면, 시알리다제(sialidase))를 투여하는 것을 포함한다.
- [0789] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 아사이클로비르(acyclovir), 리바비린(ribavirin), 아만타딘(amantadine), 레만티딘(remantidine), 뉴라미니다제(neuraminidase) 억제제(예를 들면, 자나미비르(zanamivir)(릴렌자(Relenza)[®]), 오셀타미비르(oseltamivir)(타미플루(Tamiflu)[®]), 라니나미비르(lanamivir), 페라미비르(peramivir)) 또는 리만타딘(rimantadine)을 포함한다.
- [0790] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 제2 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11(미국 특허출원 제61/645,453호), FI6(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), FI28(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), C179(Okuno et al., J. Virol. 67:2552-8, 1993), F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009), CR9114(Dreyfus et al., Science 337:1343, 2012), 또는 CR6261(예를 들면, 문헌(Ekiert et al., Science 324:246, 2009) 참조)을 포함한다. 따라서, Ab 044는 이들 항체들 중 임의의 항체와 함께 사용될 수 있다.
- [0791] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 제2 또는 추가 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 예를 들면, 항-HA 항체, 예를 들면, 본원에 개시된 항-HA 항체를 포함한다. 예를 들면, Ab 044, Ab 069, Ab 032 및 Ab 031 중 둘 이상이 투여될 수 있다. 예를 들면, Ab 044는 Ab 069 또는 Ab 032와 함께 투여될 수 있다.
- [0792] 병용의 경우, 두 물질들은 동일한 용량 유닛의 일부로서 투여될 수 있거나 별도로 투여될 수 있다. 인플루엔자 감염과 관련된 증상의 치료에 유용한 다른 예시적인 물질은 아세트아미노펜, 이부프로펜, 아스피린 및 나프록센이다.
- [0793] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자 감염을 앓고 있거나 인플루엔자 감염에 민감한 인간 대상체에게 투여된다.
- [0794] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자, 또는 특정 인플루엔자 아형 또는 균주에의 공지된 노출 전에 투여된다.
- [0795] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 표시(발현), 또는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 하나 이상의 특정 효과 표시 전에 투여된다.
- [0796] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자, 또는 특정 인플루엔자 아형 또는 균주에의 공지된 노출 후 투여된다.
- [0797] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 표시 후, 또는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 하나 이상의 특정 효과 표시의 관찰 후 투여된다.
- [0798] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상, 예를 들면, 염증, 발열, 구토, 체중 손실, 식욕 상실, 빠른 호흡, 증가된 심박수, 높은 혈압, 몸살, 근육통, 안통, 피로, 권태감, 건조한 기침, 흐르는 콧물 및/또는 인후통의 표시에 대응하여 투여되거나, 이러한 표시를 치료하거나 예방하기 위해 투여된다.
- [0799] 한 실시양태에서, 방법은 예를 들면, 본원에 개시된 방법으로 인플루엔자 바이러스에 대해 인간 대상체를 시험하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 인플루엔자에 대한 양성 시험에 대응하여 수행된다.
- [0800] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자를 투여함으로써 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를

들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)에 의해 감염된 대상체, 예를 들면, 인간 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스의 H1, H5, H9, H3 또는 H7 균주, 예컨대, H1N1 균주, H3N2 균주, 또는 H5N1 균주이다.

[0801] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체는 인플루엔자의 예방을 위해 백신 대신에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항-HA 항체 분자는 감기의 예방을 위해 백신과 함께 (동시적으로 또는 순차적으로) 투여된다.

[0802] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 예컨대, 생물학적 샘플을 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자와 접촉시킨 후 상기 항체 분자와 상기 샘플의 결합을 검출함으로써 상기 생물학적 샘플에서 인플루엔자(예를 들면, 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B) 비리온을 검출하는 방법을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B 바이러스)를 검출하는 방법은 시험관내에서 수행된다.

[0803] 한 양태에서, 본 개시내용은 (a) 환자로부터 샘플을 제공하는 단계; (b) 상기 샘플을 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자와 접촉시키는 단계; 및 (c) 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자가 상기 샘플 중의 폴리펩티드에 결합하는 지를 확인하는 단계로서, 이때 상기 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자가 상기 샘플 중의 폴리펩티드에 결합하는 경우 상기 환자를 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)에 의해 감염된 환자로서 확인하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 환자는 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)에 의해 감염된 환자로서 확인되고, 상기 환자는 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 예를 들면, 시험된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자를 추가로 투여받는다.

[0804] 또 다른 양태에서, 본 발명은 척추동물, 예를 들면, 인간에서 하나 이상의 인플루엔자 균주에 대한 면역(immunity)을 유도하거나, 인플루엔자 균주에 의한 감염 또는 이의 증상을 예방하거나, 지연시키거나 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 본원에 기재된 광범위(broad range) 백신 또는 광범위 면역원을 척추동물, 예를 들면, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0805] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 1종 이상의 인플루엔자 균주에 대한 면역 반응을 유도하거나 보호를 부여한다.

[0806] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 2종의 인플루엔자 균주들에 대한 면역 반응을 유도하거나 보호를 부여한다.

[0807] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 2종의 1군 인플루엔자 균주들에 대한 면역 반응을 유도하거나 보호를 부여한다.

[0808] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 적어도 1종의 1군 균주, 및 1군, 2군 또는 인플루엔자 B 균주로부터의 제2 균주에 대한 면역 반응을 유도하거나 보호를 부여한다.

[0809] 한 실시양태에서, 인플루엔자 A 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스의 H1, H5, H9, H3 또는 H7 균주, 예컨대, H1N1 균주, H3N2 균주, 또는 H5N1 균주이다.

[0810] 한 실시양태에서, 투여는 감염 기회의 감소; 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소; 및 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상의 결과를 발생시키거나 이러한 결과와 상관관계를 갖는다.

[0811] 한 실시양태에서, 투여는 이차 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소; 및 이차 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상의 결과를 발생시키거나 이러한 결과와 상관관계를 갖는다.

[0812] 일부 실시양태에서, 대상체, 예를 들면, 인간 대상체는 제2 또는 추가 치료를 투여받거나, 상기 방법은 제2 또

는 추가 치료를 투여하거나 제2 또는 추가 치료의 투여를 권장하는 단계를 포함한다.

- [0813] 일부 실시양태에서, 광범위 백신은 제2 또는 추가 물질 또는 치료와 함께 투여된다.
- [0814] 일부 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 또 다른 백신 또는 또 다른 항-바이러스 치료, 예를 들면, 항-NA 또는 항-M2 치료의 투여를 포함한다.
- [0815] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 환자의 면역 시스템을 자극하여 인플루엔자 A의 특정 균주에 의한 감염을 예방하기 위해 인플루엔자 펩티드의 혼합물(각테일로서도 공지되어 있음)을 포함하는 백신을 투여하는 것을 포함한다.
- [0816] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 항-바이러스제, 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드성 물질, 제2 치료 항체 분자(예를 들면, 항-HA 항체), 아췌번트, 프로테아제 또는 글리코시다제(예를 들면, 시알리다제)를 투여하는 것을 포함한다.
- [0817] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 아사이클로비르, 리바비린, 아만타딘, 레만티딘, 뉴라미니다제 억제제(예를 들면, 자나미비르(릴렌자[®]), 오셀타미비르(타미플루[®]), 라니나미비르, 페라미비르) 또는 리만타딘을 포함한다.
- [0818] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 항체 분자, 예를 들면, Ab 67-11(미국 특허출원 제61/645,453호), FI6(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), FI28(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), C179(Okuno et al., J. Virol. 67:2552-8, 1993), F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009), CR9114(Dreyfus et al., Science 337:1343, 2012), 또는 CR6261(예를 들면, 문헌(Ekiert et al., Science 324:246, 2009) 참조)을 포함한다.
- [0819] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 본원에 개시된 항체 분자, 예를 들면, Ab 044, Ab 069, Ab 032 및 Ab 031 항체 분자들로부터 선택된 항체 분자를 포함한다.
- [0820] 병용의 경우, 두 물질들은 동일한 용량 유닛의 일부로서 투여될 수 있거나 별도로 투여될 수 있다.
- [0821] 인플루엔자 감염과 관련된 증상의 치료에 유용한 다른 예시적인 제2 또는 추가 물질은 아세트아미노펜, 이부프로펜, 아스피린 및 나프록센이다.
- [0822] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 인플루엔자 감염을 앓고 있거나 인플루엔자 감염에 민감한 인간 대상체에게 투여된다.
- [0823] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 인플루엔자, 또는 특정 인플루엔자 아형 또는 균주에의 공지된 노출 전에 투여된다.
- [0824] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 발현, 또는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 하나 이상의 특정 효과 발현 전에 투여된다.
- [0825] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 인플루엔자, 또는 특정 인플루엔자 아형 또는 균주에의 공지된 노출 후 투여된다.
- [0826] 한 실시양태에서, 광범위 백신은 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 표시 후, 또는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 하나 이상의 특정 효과 표시의 관찰 후 투여된다.
- [0827] 한 실시양태에서, 광범위 백신 또는 광범위 면역원은 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상, 예를 들면, 염증, 발열, 구토, 체중 손실, 식욕 상실, 빠른 호흡, 증가된 심박수, 높은 혈압, 몸살, 근육통, 안통, 피로, 권태감, 건조한 기침, 흐르는 콧물 및/또는 인후통의 표시에 대응하여 투여되거나, 이러한 표시를 치료하거나 예방하기 위해 투여된다.
- [0828] 한 실시양태에서, 방법은 예를 들면, 본원에 개시된 방법으로 인플루엔자 바이러스에 대해 인간 대상체를 시험하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 인플루엔자에 대한 양성 시험에 대응하여 수행된다.
- [0829] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 특징지어진 광범위 백신을 투여함으로써 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004, 또는 인플루엔자 B 바이러스, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010)에 의해 감염

된 대상체, 예를 들면, 인간 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 예를 들면, 인플루엔자 A 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스의 H1, H5, H9, H3 또는 H7 균주, 예컨대, H1N1 균주, H3N2 균주, 또는 H5N1 균주이다.

[0830] 또 다른 양태에서, 본 발명은 집단에서 인플루엔자의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 광범위 백신 또는 광범위 면역원을 집단 내의 충분한 개체에게 투여하여 인플루엔자 바이러스가 집단 내의 또 다른 개체에게 전염될 기회를 예방하거나 감소시키는 단계를 포함한다.

[0831] 또 다른 양태에서, 본 발명은 광범위 면역원, 광범위 에피토프를 코딩하는 핵산 또는 본원에 기재된 광범위 백신이 내부에 배치되어 있는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 키트는 내부에 배치되어 있는 아췌번트를 갖는 용기를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 키트는 전달 디바이스, 예를 들면, 주사 디바이스 또는 흡입기를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 광범위 에피토프, 또는 광범위 에피토프 또는 광범위 백신을 코딩하는 핵산이 전달 디바이스 내에 배치된다.

[0832] 한 실시양태에서, 상기 키트는 전달 디바이스, 예를 들면, 주사 디바이스 또는 흡입기를 포함한다. 한 실시양태에서, 백신이 전달 디바이스 내에 배치된다.

[0833] 또 다른 양태에서, 본 발명은 기밀 밀봉된 용기, 예컨대, 앰플에 포장된, 본원에 기재된 광범위 에피토프를 포함하는 조성물, 예를 들면, 백신을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 조성물은 액체이다. 한 실시양태에서, 상기 조성물은 액체, 건조 멸균되고 동결건조된 분말 또는 물 무함유 농축물이다.

[0834] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 방법 및 재료와 유사한 또는 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 이하에 기재되어 있다. 본원에서 언급된 모든 공개문헌, 특허출원, 특허 및 다른 참고문헌은 온전히 그대로 참고로 도입된다. 불일치가 있는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 좌우할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 예는 단지 예증하기 위한 것이고 한정하기 위한 것이 아니다.

[0835] 본 개시내용에서 특징지어진 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 첨부되는 도면 및 하기 설명에 기재되어 있다. 본 개시내용에서 특징지어진 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 도면, 및 특허청구범위로부터 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0836] 도 1은 항-HA 항체 A18의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열(각각 서열번호 94 및 95)이다. 불변 도메인 서열은 이탤릭체로 표시되어 있다. CDR들은 밑줄로 표시되어 있다.

도 2는 예시적인 항-HA 항체의 가변 중쇄 도메인 서열이다. 제시된 서열들에 대한 서열번호는 다음과 같다: VH15는 서열번호 15이고; VH16은 서열번호 16이고; VH17는 서열번호 17이고; VH18은 서열번호 18이고; VH19는 서열번호 19이고; VH21은 서열번호 21이고; VH22는 서열번호 22이고; VH20은 서열번호 20이고; VH23은 서열번호 23이고; VH24는 서열번호 24이고; VH25는 서열번호 25이고; VH26은 서열번호 26이고; VH27은 서열번호 27이고; VH161은 서열번호 161이다.

도 3은 예시적인 항-HA 항체의 가변 경쇄 도메인 서열이다. 제시된 서열들에 대한 서열번호는 다음과 같다: VL28은 서열번호 28이고; VL29는 서열번호 29이고; VL30은 서열번호 30이고; VL35는 서열번호 35이고; VL31은 서열번호 31이고; VL32는 서열번호 32이고; VL33은 서열번호 33이고; VL34-ID는 서열번호 34이고; VL36은 서열번호 36이고; VL45는 서열번호 45이고; VL46은 서열번호 46이고; VL37은 서열번호 37이고; VL38은 서열번호 38이고; VL39는 서열번호 39이고; VL40은 서열번호 40이고; VL41은 서열번호 41이고; VL42는 서열번호 42이고; VL43은 서열번호 43이고; VL44는 서열번호 44이고; VL47은 서열번호 47이고; VL48은 서열번호 48이고; VL49는 서열번호 49이고; VL50은 서열번호 50이고; VL51은 서열번호 51이고; VL52는 서열번호 52이고; VL53은 서열번호 53이고; VL54는 서열번호 54이고; VL55는 서열번호 55이고; VL56은 서열번호 56이고; VL57은 서열번호 57이고; VL58은 서열번호 58이고; VL59는 서열번호 59이고; VL60은 서열번호 60이고; VL61은 서열번호 61이고; VL153은 서열번호 153이고; VL154는 서열번호 154이고; VL155는 서열번호 155이고; VL156은 서열번호 156이고; VL62는 서열번호 62이다.

도 4는 A18 항체에 의한 H3N2 균주 X-31의 중화를 보여주는 그래프이다. 대조적으로, 균주 X-31은 AB1 항체에 의해 중화되지 않았다.

도 5는 A18과 H3 브리스반/07의 보다 더 강한 결합 및 A18과 H3 와이오밍/03의 훨씬 더 약한 결합을 보여주는 ELISA 결과의 그래프이다.

도 6은 A18과 H3 Bris07 HA인 H3N2 Bris07 바이러스의 결합, 및 A18과 음성 대조군인 BSA(소 혈청 알부민)의 약한 결합을 보여주는 ELISA 결과의 그래프이다.

도 7a 및 7b는 감염된 마우스를 체중 손실로부터 보호하는 A18 항체의 능력을 보여주는 그래프이다. 마우스는 H1N1(도 7a) 또는 H3N2(도 7b) 인플루엔자 균주에 의해 감염되었다.

도 8a 및 8b는 H1N1(도 8a) 또는 H3N2(도 8b)에 의해 감염되고 48시간 후 Ab 028, Ab 031 또는 Ab 032 항체로 치료된 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 그래프이다.

도 9a, 9b 및 9c는 H1N1(A/푸에르토 리코/8/34)(도 9a), H3N2(A/빅토리아/03/75)(도 9b) 또는 H1N1(A/캘리포니아/04/09)(도 9c)에 의해 감염된 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 그래프이다. 마우스는 다양한 용량의 Ab 032 항체로 치료되었다.

도 10a 내지 10d는 항체 Ab 014 및 Ab 028의 넓은 특이성을 보여주는 ELISA 결과의 그래프이다. 상기 항체들 둘 다 1군의 인플루엔자 아형(아형 H1, H5 및 H9) 및 2군의 인플루엔자 아형(아형 H3 및 H7)에 결합하는 것으로 확인된다.

도 11은 인플루엔자 균주 PR8(H1N1)이 AB1의 존재 하에서 5 라운드(R5)의 증식 후 AB1에 의한 중화를 극복하지 못한다는 것을 보여주는 그래프이다. 다른 한편으로, PR8은 C179의 존재 하에서 4 라운드의 선택 후 역가 회복에 의해 관찰된, 대조군 중화 항체 C179에 대한 내성을 발달시킨다.

도 12는 FI6(서열번호 175), FI370(서열번호 176), FI6 변이체 1(서열번호 177), FI6 변이체 3(서열번호 178) 및 FI6/370(서열번호 179)의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열, 및 FI6(서열번호 180)의 카파 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 보여준다.

도 13은 N-말단 ID 디펩티드를 포함하는, 도 2에 제시된 예시적인 항-HA 항체의 가변 중쇄 도메인 서열이다. 제시된 서열들에 대한 서열번호는 다음과 같다: VH15-ID는 서열번호 96이고; VH16-ID는 서열번호 97이고; VH17-ID는 서열번호 98이고; VH18-ID는 서열번호 99이고; VH19-ID는 서열번호 100이고; VH21-ID는 서열번호 101이고; VH22-ID는 서열번호 102이고; VH20-ID는 서열번호 103이고; VH23-ID는 서열번호 104이고; VH24-ID는 서열번호 105이고; VH25-ID는 서열번호 106이고; VH26-ID는 서열번호 107이고; VH27-ID는 서열번호 108이고; VH161-ID는 서열번호 109이다.

도 14는 N-말단 ID 디펩티드를 포함하는, 도 3에 제시된 예시적인 항-HA 항체의 가변 경쇄 도메인 서열이다. 제시된 서열들에 대한 서열번호는 다음과 같다: VL28-ID는 서열번호 110이고; VL29-ID는 서열번호 111이고; VL30-ID는 서열번호 112이고; VL35-ID는 서열번호 113이고; VL31-ID는 서열번호 114이고; VL32-ID는 서열번호 115이고; VL33-ID는 서열번호 116이고; VL34-ID는 서열번호 117이고; VL36-ID는 서열번호 118이고; VL45-ID는 서열번호 119이고; VL46-ID는 서열번호 120이고; VL37-ID는 서열번호 121이고; VL38-ID는 서열번호 122이고; VL39-ID는 서열번호 123이고; VL40-ID는 서열번호 124이고; VL41-ID는 서열번호 125이고; VL42-ID는 서열번호 126이고; VL43-ID는 서열번호 127이고; VL44-ID는 서열번호 128이고; VL47-ID는 서열번호 129이고; VL48-ID는 서열번호 130이고; VL49-ID는 서열번호 131이고; VL50-ID는 서열번호 132이고; VL51-ID는 서열번호 133이고; VL52-ID는 서열번호 134이고; VL53-ID는 서열번호 135이고; VL54-ID는 서열번호 136이고; VL55-ID는 서열번호 137이고; VL56-ID는 서열번호 138이고; VL57-ID는 서열번호 139이고; VL58-ID는 서열번호 140이고; VL59-ID는 서열번호 141이고; VL60-ID는 서열번호 142이고; VL61-ID는 서열번호 143이고; VL153-ID는 서열번호 157이고; VL154-ID는 서열번호 158이고; VL155-ID는 서열번호 159이고; VL156-ID는 서열번호 160이고; VL62-ID는 서열번호 144이다.

도 15는 HA에 의해 감염된 HEK293 세포를 Ab 032 항체로 처리한 후 관찰된 융합세포의 수를 보여주는 그래프이다. "전" 및 "후"는 낮은 pH(5.0)에 의한 융합 조건의 유도 전 또는 낮은 pH에 의한 유도 후 항체를 사용한 세포의 처리를 표시한다.

도 16은 H1N1에 의해 감염된 후 세균 펩티고균에 의해 감염된 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 그래프이다. 마우스는 항생제 또는 항-HA 항체로 치료받았다.

도 17은 추가 예시적인 항-HA 항체의 가변 경쇄 및 중쇄 서열들을 보여준다. 제시된 서열들에 대한 서열번호는 다음과 같다: VL165는 서열번호 165이고; VL166은 서열번호 166이고; VL167은 서열번호 167이고; VL168은 서열

번호 168이고; VL169는 서열번호 169이고; VH164는 서열번호 164이고; VH162는 서열번호 162이고; VH163은 서열번호 163이다.

도 18은 HA에 의해 감염된 HEK293 세포를 Ab 044 항체로 치료한 후 관찰된 융합세포의 수를 보여주는 그래프이다. 좌측 막대 = pH 5.0; 우측 막대 = pH 7.0.

도 19a는 H1N1 균주 PR8을 사용한 챌린지, 및 비히클, 리바비린, 10 mg/kg의 예방용 Ab 044, 2.5 mg/kg의 예방용 Ab 044 또는 0.6 mg/kg의 예방용 Ab 044의 투여 후 마우스의 체중 변화를 보여준다.

도 19b는 H1N1 균주 PR8을 사용한 챌린지, 및 감염 2일 후 10 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 0.6 mg/kg의 치료용 Ab 044, 또는 감염 3일 후 20 mg/kg의 치료용 Ab 044의 투여 후 마우스의 체중 변화를 보여준다.

도 20a는 H3N2 균주 빅토리아를 사용한 챌린지, 및 비히클, 리바비린 또는 10 mg/kg의 예방용 AB 044의 투여 후 마우스의 체중 변화를 보여준다.

도 20b는 H3N2를 사용한 챌린지, 및 감염 2일 후 10 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 0.6 mg/kg의 치료용 Ab 044, 또는 감염 3일 후 20 mg/kg의 치료용 Ab 044의 투여 후 마우스의 체중 변화를 보여준다.

도 21a는 플라크 분석에 의해 측정되었을 때 H1N1을 사용한 바이러스 챌린지 4일 후 마우스에서의 페 바이러스 존재량(load)을 보여준다. 감염된 마우스는 비히클, 리바비린, 10 mg/kg의 예방용 Ab 044, 2.5 mg/kg의 예방용 Ab 044, 0.6 mg/kg의 예방용 Ab 044, 10 mg/kg의 치료용 Ab 044, 2.5 mg/kg의 치료용 Ab 044, 0.6 mg/kg의 치료용 Ab 044, 또는 72시간에서 치료용 Ab 044로 치료받았다.

도 21b는 H3N2를 사용한 바이러스 챌린지 4일 후 마우스에서 페 바이러스 존재량을 보여준다. 감염된 마우스는 비히클, 리바비린, 10 mg/kg의 예방용 Ab 044, 10 mg/kg의 치료용 Ab 044, 2.5 mg/kg의 치료용 Ab 044, 0.6 mg/kg의 치료용 Ab 044, 또는 72시간에서 치료용 Ab 044로 치료받았다. 별표시, $p < 0.05$.

도 22a는 H1N1 챌린지, 및 비히클, 리바비린, 또는 10 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 0.6 mg/kg의 예방용 Ab 044의 투여 후 마우스의 생존 곡선을 보여준다.

도 22b는 H1N1 챌린지, 및 비히클, 48시간에서 10 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 0.6 mg/kg의 치료용 Ab 044, 또는 72시간에서 20 mg/kg의 치료용 Ab 044의 투여 후 마우스의 생존 곡선을 보여준다.

도 23a는 H3N2 챌린지, 및 비히클, 리바비린 또는 10 mg/kg의 예방용 Ab 044의 투여 후 마우스의 생존 곡선을 보여준다.

도 23b는 H3N2 챌린지, 및 비히클, 감염 48시간 후 10 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 0.6 mg/kg의 치료용 Ab 044, 또는 감염 72시간 후 20 mg/kg의 치료용 Ab 044의 투여 후 마우스의 생존 곡선을 보여준다.

도 24는 인플루엔자 A/베트남/1203/2004 H5N1 바이러스에 의해 감염된 BALB/c 마우스의 체중에 대한 Ab 044의 예방 및 치료 투여의 효과를 보여준다.

도 25는 인플루엔자 A/베트남/1203/2004 H5N1 바이러스에 의해 감염된 BALB/c 마우스의 생존에 대한 Ab 044의 예방 및 치료 투여의 효과를 보여준다.

도 26은 Ab 044 에피토프의 부분일 것으로 예측되지만 강조된 FI6의 에피토프의 부분이 아닌 아미노산 잔기를 갖는 H3 HA를 3차원적으로 표현한 것이다. 즉, 강조된 아미노산은 Ab 044의 에피토프에만 존재한다.

도 27은 FI6의 에피토프의 부분이지만 강조된 Ab 044의 에피토프의 부분일 것으로 예측되지 않는 아미노산 잔기를 갖는 H3 HA를 3차원적으로 표현한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0837] 본 개시내용은 인플루엔자 바이러스(예를 들면, 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스)의 다수의 헤마글루티닌 아형들에 걸쳐 보존되어 있는 에피토프에 결합할 수 있는 항체 분자의 디자인 및 합성에 적어도 부분적으로 기초한다. 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자는 1군 및 2군(각각 하나 이상의 아형) 둘다에 속하는 바이러스의 감염성을 중화시키기 위해 1군에 속하는 하나 이상의 인플루엔자 A 균주 및 2군에 속하는 하나 이상의 인플루엔자 A 균주에 의해 야기된 질환에 대한 넓은 스펙트럼 치료로서 유용하다.

[0838] 인간 면역 시스템에 완전히 접근할 수 없으므로 보다 고전적인 스크리닝 방법을 통한 항체 선택에 적합하지 않는 바이러스 상의 영역을 표적화하는 합리적인 구조-기초 방법으로 항체 분자를 디자인하였다. 넓은 스펙트럼

항체 분자의 디자인 및 개발을 위한 이 합리적인 구조-기초 방법은 대유행 및 계절성 인플루엔자에 대한 보다 효과적인 백신의 개발을 가능하게 한다. 또한, 이 방법은 대유행 백신이 인간에 적응되어 전염성이 높아지도록 돌연변이될 수 있는 특정 바이러스 아형(예를 들면, 조류 바이러스 아형)에 대해 사용될 준비가 되도록 상기 대유행 백신의 진보된 제조를 가능하게 한다. 본원에 기재된 항체 분자를 사용하는 백신(예를 들면, 계절성 백신)은 아췌번트의 사용 없이 보다 더 강력한 면역 반응을 발생시킬 수 있고 바이러스 균주 변이에 대한 넓은 보호를 제공할 수 있다.

[0839] 정의

[0840] 본원에서 사용될 때, 용어 "항체 분자"는 면역글로불린 중쇄 가변 영역으로부터의 충분한 서열 및/또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역으로부터의 충분한 서열을 포함하여 항원 특이적 결합을 제공하는 폴리펩티드를 의미한다. 상기 용어는 전장 항체뿐만 아니라 항원 결합을 뒷받침하는 이의 단편, 예를 들면, Fab 단편도 포함한다. 전형적으로 항체 분자는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함할 것이다. 항체 분자는 인간 항체, 인간화된 항체, CDR-이식된 항체 및 이들의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 면역글로불린 가변 영역 절편을 포함하는 단백질, 예를 들면, 면역글로불린 가변 도메인 또는 면역글로불린 가변 도메인 서열을 제공하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0841] 항체 분자의 VH 또는 VL 쇠는 중쇄 또는 경쇄 불변 영역의 전부 또는 일부를 추가로 포함하여 각각 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄를 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 면역글로불린 중쇄 및 2개의 면역글로불린 경쇄로 구성된 사량체이다.

[0842] 항체 분자는 중쇄(또는 경쇄) 면역글로불린 가변 영역 절편 중 하나 또는 둘다를 포함할 수 있다. 본원에서 사용될 때, 용어 "중쇄(또는 경쇄) 면역글로불린 가변 영역 절편"은 항원에 결합할 수 있는 전체 중쇄(또는 경쇄) 면역글로불린 가변 영역 또는 이의 단편을 의미한다. 항원에 결합하는 중쇄 또는 경쇄 절편의 능력은 각각 경쇄 또는 중쇄와 쌍을 형성하는 절편을 사용함으로써 측정된다. 일부 실시양태에서, 적절한 쇠와 쌍을 형성할 때, 전장 가변 영역보다 더 작은 중쇄 또는 경쇄 절편은 전장 쇠가 각각 경쇄 또는 중쇄와 쌍을 형성할 때 관찰된 친화성의 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 친화성으로 결합할 것이다.

[0843] 면역글로불린 가변 영역 절편은 기준 또는 컨센서스 서열과 상이할 수 있다. 본원에서 사용될 때, "상이"하다는 것은 기준 서열 또는 컨센서스 서열 내의 잔기가 상이한 잔기로 치환되어 있거나, 존재하지 않거나 삽입된 잔기라는 것을 의미한다.

[0844] 항체 분자는 중쇄(H) 가변 영역(본원에서 VH로서 약칭됨) 및 경쇄(L) 가변 영역(본원에서 VL로서 약칭됨)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체는 2개의 중쇄(H) 가변 영역 및 2개의 경쇄(L) 가변 영역 또는 이들의 항원 결합 단편을 포함한다. 면역글로불린의 경쇄는 카파형 또는 람다형의 경쇄일 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 글리코실화된다. 항체 분자는 항체 의존적 세포독성 및/또는 보체 매개 세포독성에 대해 기능적일 수 있거나, 이들 활성들 중 하나 또는 둘다에 대해 비-기능적일 수 있다. 항체 분자는 온전한 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다.

[0845] 항체 분자는 전장 항체의 "항원 결합 단편", 예를 들면, 관심있는 HA 표적에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 전장 항체의 하나 이상의 단편을 포함한다. 용어 전장 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포함되는 결합 단편의 예로는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인들로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편들을 포함하는 2가 단편인 F(ab') 또는 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인들로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인들로 구성된 Fv 단편; (v) VH 도메인으로 구성된 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 기능성을 보유하는 단리된 상보성 결정 영역(CDR)이 있다. 나아가, Fv 단편의 2개 도메인인 VL 및 VH가 별개의 유전자들에 의해 코딩될지라도, 재조합 방법을 이용하여 이들이 단일 단백질 쇠(이때, VL 및 VH 영역은 짝을 이루어 단일 쇠 Fv(scFv)로서 공지된 1가 분자를 형성함)로서 만들어지게 할 수 있는 합성 연결체로 이들을 연결할 수 있다. 예를 들면, 문헌(Bird et al. (1988) Science 242:423-426) 및 문헌(Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)을 참조한다. 항체 분자는 디아바드를 포함한다.

[0846] 본원에서 사용될 때, 항체는 면역글로불린의 구조적 및 기능적 특성, 특히 항원 결합 특성을 포함하는 폴리펩티드, 예를 들면, 사량체 또는 단일 쇠 폴리펩티드를 의미한다. 전형적으로, 인간 항체는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄를 포함한다. 각각의 쇠는 가변 영역을 포함한다.

[0847] 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 영역은 "골격 영역"(FR)으로서 지칭되는, 보다 더 보존된 영역에 의해 산재되

어 있는 "상보성 결정 영역"("CDR")으로서 지칭되는, 추가변 영역으로 더 세분될 수 있다. 인간 항체는 골격 영역 FR1 내지 FR4에 의해 분리되어 있는 3개의 VH CDR들 및 3개의 VL CDR들을 갖는다. FR들 및 CDR들의 정도는 정확히 정의되어 있다(문헌(Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) 및 문헌(Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917) 참조). 카바트(Kabat) 정의가 본원에서 사용된다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 하기 순서로 아미노 말단부터 카복시 말단까지 배열되어 있는 3개의 CDR들 및 4개의 FR들로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0848] 면역글로불린의 중쇄와 경쇄는 이황화 결합에 의해 연결될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 3개의 불변 도메인인 CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 CL 도메인을 포함한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 전형적으로 면역 시스템의 다양한 세포(예를 들면, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자와 항체의 결합을 매개한다.

[0849] 용어 "면역글로불린"은 생화학적으로 구별될 수 있는 다양한 넓은 클래스의 폴리펩티드들을 포함한다. 당업자는 중쇄가 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론(γ , μ , α , δ , ϵ)으로서 분류되고, 이들 중 일부는 서브클래스(예를 들면, γ 1 내지 γ 4)로 더 분류될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 항체의 "클래스"를 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE로서 결정하는 것은 이 쇄의 성질이다. 면역글로불린 서브클래스들(동종형들), 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 등은 잘 특징규명되어 있고 기능적 전문성을 부여하는 것으로 공지되어 있다. 이들 클래스들 및 동종형들 각각의 변경된 버전은 본 개시내용에 비추어 볼 때 당업자에게 용이하게 인식될 수 있으므로 본 개시내용의 범위 내에 있다. 모든 면역글로불린 클래스들이 명확히 본 개시내용의 범위 내에 있다. 경쇄는 카파 또는 람다(κ , λ)로서 분류된다. 각각의 중쇄 클래스는 카파 또는 람다 경쇄와 결합될 수 있다.

[0850] 적합한 항체는 단일클론 항체, 단일특이적 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체, 인간 항체, 영장류화된 항체, 키메라 항체, 이중특이적 항체, 인간화된 항체, 접합된 항체(즉, 다른 단백질, 방사성표지, 세포독소 등에 접합되거나 융합된 항체), 소형 모듈 면역약제("SMIPsTM"), 단일 쇄 항체, 낙타과 항체 및 항체 단편을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0851] 일부 실시양태에서, 항체는 인간화된 항체이다. 인간화된 항체는 인간 골격 영역, 및 비-인간, 예를 들면, 마우스 또는 래트 면역글로불린으로부터의 하나 이상의 CDR을 포함하는 면역글로불린을 의미한다. CDR을 제공하는 면역글로불린은 종종 "공여자"로서 지칭되고, 골격을 제공하는 인간 면역글로불린은 종종 "수용자"로서 지칭되지만, 일부 실시양태에서 공급원 또는 과정 제한이 없다는 것이 암시된다. 전형적으로, 인간화된 항체는 인간화된 경쇄 및 인간화된 중쇄 면역글로불린을 포함한다.

[0852] "면역글로불린 도메인"은 면역글로불린 분자의 가변 또는 불변 도메인으로부터의 도메인을 의미한다. 면역글로불린 도메인은 전형적으로 약 7개의 β 가닥 및 보존된 이황화 결합으로 형성된 2개의 β 시트를 함유한다(예를 들면, 문헌(A. F. Williams and A. N. Barclay (1988) Ann. Rev. Immunol. 6:381-405) 참조).

[0853] 본원에서 사용될 때, "면역글로불린 가변 도메인 서열"은 면역글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 의미한다. 예를 들면, 상기 서열은 천연 발생 가변 도메인의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 서열은 1개, 2개 또는 그 이상의 N-말단 또는 C-말단 아미노산 또는 내부 아미노산을 결실할 수 있거나, 하나 이상의 삽입 또는 추가 말단 아미노산을 포함할 수 있거나, 다른 변경을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 폴리펩티드는 또 다른 면역글로불린 가변 도메인 서열과 회합하여 표적 결합 구조(또는 "항원 결합 부위"), 예를 들면, 표적 항원과 상호작용하는 구조를 형성할 수 있다.

[0854] 본원에서 사용될 때, 용어 항체는, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 단일클론 항체, 다중클론 항체, 단일 도메인 항체(예를 들면, 상어 단일 도메인 항체(예를 들면, IgNAR 또는 이의 단편)), 2개 이상의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체(예를 들면, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함한다. 본원에서 사용될 항체는 임의의 유형의 항체(예를 들면, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM)일 수 있다.

[0855] 항체 또는 항체 분자는 포유동물, 예를 들면, 설치류, 예를 들면, 마우스 또는 래트, 말, 돼지 또는 염소로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 재조합 세포를 이용하여 항체 또는 항체 분자를 제조한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 분자는 인간 불변 및/또는 가변 영역 도메인을 보유하는, 예를 들면, 마우스, 래트, 말, 돼지 또는 다른 종으로부터의 키메라 항체이다.

[0856] 본원에서 사용될 때, 결합 물질은 표적 항원, 예를 들면, HA에 결합, 예를 들면, 특이적으로 결합하는 물질이다. 본 발명의 결합 물질은 HA와의 특이적 결합을 뒷받침하도록 본원에 개시된 항-HA 항체 분자와 충분한 구조적 관계를 공유하고, 일부 실시양태에서 본원에 개시된 항-HA 항체 분자의 다른 기능적 성질을 공유한다. 일부 실시양태에서, 결합 물질은 본원에 개시된 항체 분자, 예를 들면, 상당한 구조적 상동성, 예를 들면, CDR 서열을 공유하는 항체 분자의 결합 친화성의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상의 결합 친화성을 나타낼 것이다. 결합 물질은 예를 들면, 일부 항체들과 마찬가지로 천연 발생 결합 물질일 수 있거나 합성 결합 물질일 수 있다. 한 실시양태에서, 결합 물질은 폴리펩티드, 예를 들면, 항체 분자, 예를 들면, 항체이다. 일부 결합 물질들이 항체 분자이지만, 다른 분자, 예를 들면, 다른 폴리펩티드도 결합 물질로서 작용할 수 있다. 폴리펩티드 결합 물질은 단량체 또는 다량체, 예를 들면, 이량체, 삼량체 또는 사량체일 수 있고쇄내 또는쇄간 결합, 예를 들면, 이황화 결합에 의해 안정화될 수 있다. 이들은 천연 또는 비-천연 발생 아미노산 잔기를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합 물질은 본원에 개시된 항체 분자의 하나 이상의 CDR을 제공하거나 본원에 개시된 항체 분자의 구조를 다른 방식으로 모방하는 항체 분자 또는 다른 폴리펩티드이다. 결합 물질은 앵타머, 핵산 또는 다른 분자 물체도 포함할 수 있다. 결합 물질은 다양한 방식, 예를 들면, 면역화, 합리적인 디자인, 무작위 구조의 스크리닝, 또는 이들 또는 다른 방법들의 병용에 의해 개발될 수 있다. 전형적으로, 결합 물질은 본원에 개시된 항체 분자, 예를 들면, 상당한 구조적 상동성, 예를 들면, CDR 서열을 공유하는 항체 분자가 접촉하는 에피토프와 실질적으로 동일한 에피토프와 접촉함으로써 작용할 것이다. 결합 물질은 아미노산, 당류, 또는 이들의 조합물과 상호작용할 수 있다. 항체 이외의 폴리펩티드가 본원에 개시된 서열, 예를 들면, 중쇄 및/또는 경쇄 CDR들의 하나 이상의 또는 완전한 세트를 제공하기 위한 스카폴드로서 사용될 수 있다. 예시적인 스카폴드는 애드넥틴(adnectin), 징크 핑거(zinc finger) DNA 결합 단백질, 단백질 A, 리포클린(lipoclin), 앵크리인(ankryin) 컨센서스 반복부 도메인, 티오레독신(thioredoxin), 안티칼린(anticalin), 센티린(centyrin), 아비머(avimer) 도메인, 유비퀴틴(ubiquitin), 펩티도미메틱(peptidomimetic), 스테이플드(stapled) 펩티드, 시스틴-노트(cystine-knot) 미니단백질 및 IgNAR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 물질은 핵산, 예를 들면, DNA, RNA 또는 이들의 혼합물이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 핵산은 이차, 삼차 또는 사차 구조를 보인다. 일부 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 핵산은 본원에 개시된 항체 분자의 구조를 모방하는 구조를 형성한다.

[0857] 본원에서 사용될 때, 넓은 스펙트럼 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 다수의 상이한 HA 분자들에 결합하고 임의적으로 상기 상이한 HA 분자들을 포함하는 바이러스를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 상기 결합 물질은 제1 HA에 결합하고 인간 인플루엔자 A 1군으로부터의 제2 HA에 결합하고, 임의적으로 상기 제1 또는 제2 HA 분자를 포함하는 바이러스를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 상기 결합 물질은 인플루엔자 A 1군 바이러스로부터의 제1 HA에 결합하고 인플루엔자 A 2군 바이러스로부터의 제2 HA에 결합하고, 임의적으로 상이한 HA 분자를 포함하는 바이러스를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 상기 결합 물질은 인플루엔자 A 1군 또는 2군 바이러스로부터의 제1 HA에 결합하고 인플루엔자 B 바이러스로부터의 HA에 결합하고, 임의적으로 상이한 HA 분자를 포함하는 바이러스를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 상기 결합 물질은 예를 들면, 상이한 군들로부터의 2개 이상의 상이한 바이러스 분기군 또는 클러스터에 결합하고 일부 실시양태에서 이들을 중화시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 결합 물질은 본원에 개시된 1군 및/또는 2군의 모든 또는 실질적으로 모든 군주들에 결합하고 일부 실시양태에서 이들을 중화시킨다. 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 H1, 예를 들면, H1a 또는 H1b 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 2군 H3 또는 H7 클러스터로부터의 하나 이상의 군주에 결합하고 일부 실시양태에서 이들을 중화시킨다. 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 H1, 예를 들면, H1a 또는 H1b 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 하나 이상의 인플루엔자 B 군주에 결합하고 일부 실시양태에서 이들을 중화시킨다. 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 2군 H3 또는 H7 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 하나 이상의 인플루엔자 B 군주에 결합하고 일부 실시양태에서 이들을 중화시킨다. 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 H1, 예를 들면, H1a 또는 H1b 클러스터로부터의 하나 이상의 군주, 2군 H3 또는 H7 클러스터로부터의 하나 이상의 군주 및 하나 이상의 인플루엔자 B 군주에 결합하고 일부 실시양태에서 이들을 중화시킨다. 일부 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 특정 숙주, 예를 들면, 조류, 낙타, 개, 고양이, 사향고양이, 말, 인간, 마우스, 돼지, 호랑이 또는 다른 포유동물, 또는 조류에 결합하고 임의적으로 이들의 감염을 중화시키거나 매개한다.

[0858] 본원에서 사용될 때, 용어 "병용 치료"는 다수의 물질들의 투여를 의미하고, 예를 들면, 이때 본원에 개시된 하나 이상의 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자가 대상체, 예를 들면, 인간 대상체에게 투여된다. 대상체 내로의 물질의 도입은 상이한 시점에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 물질은 중첩 요법으로 투여되거나, 대상체가 두 물질들에 동시에 노출되도록 투여되거나, 대상체의 반응이 단독으로 투여된 물질에서 관찰될 반응보다 더

우수하도록 투여된다.

- [0859] 본원에서 사용될 때, "탈출 돌연변이체(escape mutant)"는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 의한 중화에 대한 내성을 나타내는 돌연변이된 인플루엔자 균주이다. 일부 실시양태에서, 탈출 돌연변이체는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자에 의한 중화에 대한 내성을 나타내지만, 그의 모 균주는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자에 의해 중화된다.
- [0860] 본원에서 사용될 때, "대유행(pandemic) 인플루엔자"는 돌연변이에 의한 인플루엔자 균주의 인간 적응 또는 인플루엔자 A의 상이한 균주들의 재조합에 의한 균주의 출현으로 인해 발생하는 새로운 바이러스 균주를 의미한다. 발생한 대유행 균주는 종래 균주와 상당히 상이하고, 대다수의 사람들은 기존 면역을 거의 또는 전혀 갖지 않을 것이다. 증상 및 합병증은 계절성 인플루엔자의 전형적인 증상 및 합병증보다 더 심각하고 더 빈번할 수 있다. 과거 대유행 감기 바이러스의 예로는 예를 들면, 2009 H1N1 '돼지 감기', 1957-58 H2N2 '아시아 감기' 및 1968 H3N2 인플루엔자 균주가 있다.
- [0861] 천연 공급원으로부터 수득된 항체 분자, 예를 들면, 항체, 면역원 또는 일반적으로 폴리펩티드와 관련하여 본원에서 사용될 때, 용어 "정제된" 및 "단리된"은 천연 공급원으로부터의 오염 물질, 예를 들면, 천연 공급원으로부터의 세포 물질, 예를 들면, 세포에 존재하는 세포 테브리스, 막, 소기관, 핵산 덩어리 또는 단백질을 실질적으로 갖지 않는 분자를 의미한다. 따라서, 단리된 폴리펩티드, 예를 들면, 항체 분자는 (건조 중량을 기준으로) 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2% 또는 1% 미만의 세포 물질 및/또는 오염 물질을 갖는 폴리펩티드의 제제를 포함한다. 화학적으로 합성된 중, 예를 들면, 항체 분자 또는 면역원과 관련하여 사용될 때, 용어 "정제된" 및 "단리된"은 분자의 합성에 관여하는 화학 전구체 또는 다른 화학물질을 실질적으로 갖지 않는 중을 의미한다.
- [0862] 본원에서 사용될 때, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자의 제제는 다수의 분자의 본원에 기재된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 중량 또는 수를 기준으로 제제, 또는 제제의 활성 성분의 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9% 이상을 차지한다. 일부 실시양태에서, 상기 결합 물질은 중량 또는 수를 기준으로 제제, 제제의 활성 성분, 제제의 폴리펩티드 성분 또는 제제의 항체 분자의 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9% 이상을 차지하는 항체 분자이다. 일부 실시양태에서, 결합 물질은 항체 분자이고, 제제는 항체 분자의 공급원으로부터 유래되거나 항체 분자의 제조에서 사용된 오염물질, 예를 들면, 반응물, 용매, 전구체 또는 다른 중, 예를 들면, 항체 분자의 제조에 사용된 세포, 반응 혼합물 또는 다른 시스템으로부터 유래된 중을, 중량 또는 수를 기준으로 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1% 또는 0.5% 이하의 양으로 함유한다.
- [0863] 본원에서 사용될 때, 용어 "감염을 예방한다"는 대상체(예를 들면, 인간)가 인플루엔자에 노출되기 전(예를 들면, 1일, 2일, 1주, 2주, 3주 또는 1개월 이상 전)에 항체를 제공받은 경우 인플루엔자에 의해 감염될 가능성이 보다 낮다는 것을 의미한다.
- [0864] 본원에서 사용될 때, "계절성 인플루엔자"는 최근에 인간 집단에서 유행하는 균주와 동일하거나 밀접하게 관련되어 있는 균주이므로 대다수의 사람들이 그에 대한 면역을 적어도 부분적으로 갖고 있다. 이러한 균주는 심각한 질환을 야기할 가능성이 없다. 증상은 발열, 기침, 콧물 및 근육통을 포함할 수 있고, 드문 경우 합병증, 예컨대, 폐렴으로 인해 사망이 초래될 수 있다. 유행은 해마다 통상적으로 가을 및 겨울에 온대 기후에서 예측가능한 계절성 패턴을 따른다. 계절성 인플루엔자로 인한 감염은 통상적으로 감기로서 지칭된다.
- [0865] 본원에서 사용될 때, 특이적 결합은 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자가 10^{-5} 이하의 K_D 로 그의 항원에 결합한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 항체는 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} 또는 10^{-12} 이하의 K_D 로 그의 항원에 결합한다.
- [0866] 본원에서 사용될 때, 용어 "치료 유효량"은 대상체에 대한 긍정적인 결과를 발생시키는 치료제, 예를 들면, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자의 양을 의미한다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 대상체 집단에 투여될 때 치료 효과 또는 이익, 예를 들면, 효과 또는 증상의 표시의 경감 또는 예방과 통계학적 상관관계를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 미리 선택된 또는 합당한 이익/위험 비도 제공하는 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 특징, 증상 또는 특성의 발생을 및/또는 중증도를 감소시키고/시키거나 이러한 특징, 증상 또는 특성의 시작을 지연시키기에 효과적인 양이다. 치료 유효량은 하나 또는 다수의 유닛 용량을 포함할 수 있는 투약 요법으로 투여될 수 있다.
- [0867] 본원에서 사용될 때, 용어 "감염을 치료한다"는 일부 실시양태에서 인플루엔자에 의해 감염되고 인플루엔자의

증상(예를 들면, 감기)을 경험하는 대상체(예를 들면, 인간)가 항체를 투여받지 않은 경우보다 항체 분자를 투여받은 경우 덜 심각한 증상을 앓고/앓거나 더 빨리 회복할 것임을 의미한다. 일부 실시양태에서, 감염이 치료될 때, 대상체에서 바이러스를 검출하기 위한 분석은 감염에 효과적인 치료 후 바이러스를 덜 검출할 것이다. 예를 들면, 항체 분자, 예컨대, 본원에 기재된 항체 분자를 사용하는 진단 분석은 바이러스 감염의 효과적인 치료를 위한 항체 분자의 투여 후 환자의 생물학적 샘플에서 바이러스를 덜 검출하거나 전혀 검출하지 않을 것이다. 다른 분석, 예컨대, PCR(예를 들면, qPCR)도 환자에서 치료를 모니터링하거나 환자에서 바이러스 감염의 치료 후 존재, 예를 들면, 감소된 존재(또는 부재)를 검출하는 데에 이용될 수 있다. 치료는 특정 질환, 장애 및/또는 병태(예를 들면, 인플루엔자)의 효과 또는 증상의 하나 이상의 표시; 특징; 및/또는 원인을 예를 들면, 부분적으로 또는 완전히 완화할 수 있고/있거나, 호전시킬 수 있고/있거나, 경감시킬 수 있고/있거나, 억제할 수 있고/있거나, 중증도를 감소시킬 수 있고/있거나 발생률을 감소시킬 수 있고 임의적으로 시작을 지연시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체, 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체의 치료이다. 일부 실시양태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체의 치료이다. 일부 실시양태에서, 치료는 인플루엔자를 앓고 있는 것으로서 진단된 대상체의 치료이다.

[0868] 2개의 서열들 사이의 "상동성", 서열 동일성" 또는 "동일성"(이들 용어들은 본원에서 상호교환적으로 사용됨)의 계산을 다음과 같이 수행할 수 있다. 최적 비교 목적을 위해 서열들을 정렬한다(예를 들면, 최적 정렬을 위해 갭을 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열들 중 하나 또는 둘다에 도입할 수 있고, 비교 목적을 위해 비-상동성 서열들을 무시할 수 있다). 12의 갭 벌점, 4의 갭 연장 벌점 및 5의 프레임변동 갭 벌점을 갖는 블로섬(Blossum) 62 점수화 매트릭스와 함께 GCG 소프트웨어 패키지 내의 GAP 프로그램을 이용하여 최적 정렬을 가장 우수한 점수로서 결정한다. 그 다음, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열의 한 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유되어 있을 때, 분자들은 그 위치에서 동일하다(본원에서 사용될 때, 아미노산 또는 핵산 "동일성"은 아미노산 또는 핵산 "상동성"과 동등하다). 2개의 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 상기 서열들에 의해 공유된 동일한 위치들의 수의 함수이다.

[0869] 헤마글루티닌(HA) 폴리펩티드 및 인플루엔자

[0870] 인플루엔자 바이러스는 음성 센스 단일 가닥 절편화된 RNA 외피 바이러스이다. 2개의 당단백질인 헤마글루티닌(HA) 폴리펩티드 및 뉴라미니다제(NA) 폴리펩티드는 바이러스 외피의 외부 표면 상에 디스플레이된다. (헤마글루티닌의 유형에 대해) H 숫자 및 (뉴라미니다제 유형에 대해) N 숫자에 따라 표지된 여러 인플루엔자 A 아형들이 존재한다. 17개의 상이한 H 항원들(H1 내지 H17) 및 9개의 상이한 N 항원들(N1 내지 N9)이 존재한다. 인플루엔자 균주는 균주 HA 폴리펩티드 및 NA 폴리펩티드 아형의 수에 기초한 명명법, 예를 들면, H1N1, H1N2, H1N3, H1N4, H1N5 등에 의해 확인된다.

[0871] HA는 바이러스의 결합 및 숙주 세포 내로의 바이러스의 도입을 매개하는 주요 바이러스 표면 당단백질이고 중화 항체 반응의 일차 표적이다. HA는 3개의 동일한 단량체의 삼량체이다. 각각의 단량체는 단백질용해에 의해 2개의 이황화-결합된 폴리펩티드 쇠인 HA₁ 및 HA₂로 가공되는 전구체인 HA₀으로서 합성된다. 이 단백질의 엑토도메인은 (i) 수용체 결합 활성 및 주요 항원성 결정인자를 보유하는 구형 헤드 도메인, (ii) 힌지 영역, 및 (iii) 융합에 중요한 서열인 융합 펩티드가 위치하는 줄기 영역을 갖는다. 바이러스 복제 주기는 비리온이 그의 표면 헤마글루티닌 단백질을 통해 숙주 세포 상의 시알릴화된 글리칸 수용체에 부착되고 세포내이입에 의해 세포로 들어갈 때 시작된다. 엔도솜 내의 산성 환경은 삼량체의 줄기 영역 내에 숨겨진 융합 펩티드를 노출시키는 HA의 입체구조적 변화를 유도한다. 노출된 융합 펩티드는 세포 세포질 내로의 바이러스 리보뉴클레오타이드의 방출을 초래하는, 바이러스와 표적 세포막의 융합을 매개한다.

[0872] 인플루엔자 A 헤마글루티닌 아형은 2개의 주요 군 및 4개의 보다 작은 분기군으로 나누어지고, 이들은 클러스터로 더 나누어진다. 1군 인플루엔자 A 균주는 3개의 분기군으로 나누어진다: (i) H8, H9 및 H12("H9 클러스터"); (ii) H1, H2, H5, H6 및 H17("H1a 클러스터"); 및 (iii) H11, H13 및 H16("H1b 클러스터"). 2군 균주는 2개의 분기군으로 나누어진다: (i) H3, H4 및 H14("H3 클러스터"); 및 (ii) H7, H10 및 H15("H7 클러스터"). H1b 및 H1a 클러스터는 H1 클러스터로서 함께 분류된다. 상이한 HA 아형은 반드시 강한 아미노산 서열 동일성을 공유할 필요는 없지만, 그들의 전체 3D 구조는 유사하다.

[0873] 17개의 HA 폴리펩티드 아형들 중 3개만(H1, H2 및 H3)이 인간 감염에 적응되어 있다. 이들 아형들은 α2,6 시알릴화된 글리칸에 결합하는 능력을 공유한다. 대조적으로, 이들의 조류 대응물들은 α2,3 시알릴화된 글리칸에

우선적으로 결합한다. 인간을 감염시키도록 적응된 HA 폴리펩티드(예를 들면, 대유행 H1N1(1918) 및 H3N2(1967-68) 인플루엔자 아형으로부터의 HA 폴리펩티드)는 $\alpha 2,3$ 시알릴화된 글리칸에 우선적으로 결합하는 그들의 조류 기원물질(progenitor)에 비해 $\alpha 2,6$ 시알릴화된 글리칸에 우선적으로 결합하는 능력을 특징으로 한다(예를 들면, 문헌(Skehel & Wiley, Annu Rev Biochem, 69:531, 2000), 문헌(Rogers, & Paulson, Virology, 127:361, 1983), 문헌(Rogers et al., Nature, 304:76, 1983), 및 문헌(Sauter et al., Biochemistry, 31:9609, 1992) 참조).

[0874] 추가로, 인간의 감염을 매개하는 HA 폴리펩티드는 원뿔 위상의 글리칸에 비해 우산 위상의 글리칸에 우선적으로 결합한다(예를 들면, 미국 특허출원 공보 제2011/0201547호 참조). 임의의 특정 이론에 구속받거나 하지 않지만, 원뿔 위상의 글리칸이 $\alpha 2,6$ 시알릴화된 글리칸일 수 있을지라도, 인간 숙주를 감염시키는 능력은 특정 연결의 글리칸에의 결합과 보다 약한 상관관계를 갖고, 특정 위상의 글리칸에의 결합과 보다 강한 상관관계를 갖는다는 것이 제안되었다. 인간의 감염을 매개하는 HA 폴리펩티드는 원뿔 위상의 글리칸에 비해 우산 위상의 글리칸에 대한 선호를 종종 보이면서 우산 위상의 글리칸에 결합한다는 것이 입증되었다(예를 들면, 2009년 1월 2일 출원된 USSN 제12/348,266호, 2008년 11월 17일 출원된 USSN 제12/301,126호, 2008년 1월 3일 출원된 USSN 제61/018,783호, 2008년 1월 3일 출원된 USSN 제11/969,040호, 2007년 8월 14일 출원된 USSN 제11/893,171호, 2006년 8월 14일 출원된 USSN 제60/837,868호, 8월 14일 출원된 USSN 제60/837,869호, 및 2007년 8월 14일 출원된 PCT 특허출원 제PCT/US07/18160호 참조).

[0875] 성숙 HA 폴리펩티드는 3개의 도메인, 즉 (i) 주로 HA1 펩티드로 구성되고 수용체(시알릴화된 당단백질) 결합 영역을 함유하는 구형 도메인(헤드 도메인으로서도 공지되어 있음), (ii) 막 융합 펩티드가 존재하는 줄기 도메인(HA1 및 HA2), 및 (iii) 헤마글루티닌을 바이러스 외피에 고착시키는 경막 도메인(HA2)을 포함한다. HA1 펩티드와 HA2 펩티드의 계면에 존재하는 아미노산 세트는 모든 인플루엔자 아형들에 걸쳐 고도로 보존되어 있다. 표준 알파 나선을 포함하는 HA1/HA2 막 근위 영역(MPER)도 인플루엔자 아형들에 걸쳐 고도로 보존되어 있다.

[0876] HA 폴리펩티드는 HA 수용체로서 공지된 당단백질 수용체에 결합함으로써 세포의 표면과 상호작용한다. HA 폴리펩티드와 HA 수용체의 결합은 주로 HA 수용체 상의 N-연결된 글리칸에 의해 매개된다. 감기 바이러스 입자의 표면 상의 HA 폴리펩티드는 세포 숙주의 표면 상의 HA 수용체와 회합되어 있는 시알릴화된 글리칸을 인식한다. 세포 기구에 의한 바이러스 단백질 및 게놈의 복제 후, 새로운 바이러스 입자가 숙주로부터 떨어져 나와 인접 세포를 감염시킨다.

[0877] 현재, 백신은 감기를 예방하기 위해, 예를 들면, 감염을 예방하거나 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 효과를 최소화하기 위해 대상체, 예를 들면, 인간에게 투여된다. 전통적인 백신은 인플루엔자의 다양한 균주들로부터의 항원들의 각테일을 함유하고 인간이 바이러스에 감염되는 것을 예방하기 위해 인간에게 투여된다. HA는 인플루엔자 A 중화 항체의 주요 표적이고, HA는 HA 폴리펩티드의 막 원위 수용체 결합 서브도메인에 대해 주로 유도되는 항체 반응의 선택적 압력에 의해 유발된 연속적인 진화를 겪는다. 그러나, 대상체는 각테일 중의 항원의 기원이 되는 균주와 동일한 또는 밀접하게 관련된 균주로부터만 보호된다. 인간은 각테일에 포함되지 않은 감기의 다른 균주들에 의한 감염에 여전히 가장 취약하다. 본원에서 제공된 항체들의 이점들 중 하나는 인플루엔자 A 및 일부 실시양태에서 인플루엔자 B의 다수의 균주들에 걸쳐 보존되어 있는 HA의 에피토프에 결합하는 그들의 능력이다. 따라서, 본원에 기재된 항-HA 항체의 투여는 보다 더 넓은 스펙트럼의 인플루엔자(예를 들면, 인플루엔자 A 및 일부 실시양태에서 인플루엔자 B)에 의한 감염 및 이와 관련된 상태(예를 들면, 이차 감염, 예를 들면, 이차 세균 감염)로부터 개체를 보호하는 데에 더 효과적일 것이다. 추가로, 항체는 감염이 일어난 후 대상체를 치료하는 데에 효과적이다.

[0878] 항-HA 항체 분자

[0879] 본원에 기재된 결합 물질, 특히 항체 분자는 1군 및 2군 둘다로부터의 인플루엔자 A 바이러스에 결합할 수 있고, 일부 실시양태에서 인플루엔자 B 바이러스에도 결합할 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자는 1군으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개 이상의 균주 상의 HA 폴리펩티드에 결합할 수 있고, 2군으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상의 균주 상의 HA 폴리펩티드에도 결합할 수 있다. 또 다른 예에서, 본원에 기재된 항체 분자는 1군으로부터의 1개, 2개 또는 3개 이상의 분기군으로부터의 인플루엔자 균주 상의 HA 폴리펩티드에 결합할 수 있고, 2군의 1개 또는 2개 분기군으로부터의 인플루엔자 균주 상의 HA 폴리펩티드에도 결합할 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자는 세포 도입을 억제하므로 감염 과정에서 초기 단계를 표적화한다.

[0880] 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 특히 항체 분자는 계절성 또는 대유행 인플루엔자 균주에 의한 감염을

치료하거나 예방하기에 효과적일 수 있다. 본원에 기재된 결합 물질, 특히 항체 분자는 인플루엔자 A 바이러스의 1군 또는 2군 균주, 또는 일부 실시양태에서 인플루엔자 B 바이러스의 균주를 예방하거나 치료하는 그들의 능력을 특징으로 할 수 있다. 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 특히 항체 분자는 1군의 하나 이상의 균주, 2군의 하나 이상의 균주 및 인플루엔자 B 바이러스의 하나 이상의 균주에 의한 감염을 예방하거나 치료하기에 효과적이다.

[0881] 결합 물질, 특히 항체 분자는 대상체가 노출된 날짜와 동일한 날짜에 투여된 경우, 또는 예를 들면, 감염 1일, 2일, 3일, 4일 또는 보다 긴 시간 후, 또는 환자가 첫 번째 증상을 경험할 때 투여된 경우 감염을 치료하기에 효과적일 수 있다.

[0882] 균주(변종)

[0883] 본원에 기재된 항체 분자는 1군의 하나 이상의 인플루엔자 균주, 2군의 하나 이상의 인플루엔자 균주 및 하나 이상의 인플루엔자 B 균주, 및 이들 균주들 내의 특정 단리물들을 치료하기에 효과적이다. 특정 항체 분자들은 다른 단리물들보다 특정 단리물들의 치료에 더 효과적일 수 있다. 예시적인 인플루엔자 균주 및 단리물은 하기 표 1에 기재되어 있다.

[0884] [표 1]

예시적인 인플루엔자 변종 및 단리물

유형	군	HA 유형	단리물
A	1	H1N1	A/PR/8/34(PR-8 로서도 공지됨) A/솔로몬 제도/03/06 A/솔로몬 제도/20/1999 A/캘리포니아/07/2009 A/뉴 칼레도니아/20/99 A/방콕/10/83 A/야마가타/120/86 A/오사카/930/88 A/스위타/1/89 A/캘리포니아/04/2009
A	1	H2N2	A/오쿠다/57 A/아다치/2/57 A/쿠마모토/1/65 A/카이즈카/2/65 A/이즈미/5/65 A/닭/PA/2004
A	1	H5N1	A/베트남/1203/04 A/오리/싱가포르/3/97 A/오리/MN/1525/81
A	1	H9N2	A/홍콩/1073/2004 A/돼지/홍콩/9/98 A/빨닭/HK/WF10/99
A	1	H16N3	A/붉은부리갈매기/몽골/1756/2006
A	2	H3N2	X-31 A/빅토리아/3/75 A/와이오밍/03/2003 A/위스콘신/67/2005 A/브리스반/10/2007 A/캘리포니아/7/2004 A/뉴욕/55/2004 A/모스코바/10/1999 A/아이치/2/68 A/북경/32/92/X-117 A/후쿠오카/C29/85 A/쓰촨성/2/87 A/이바라키/1/90 A/스위타/1/90 A/퍼쓰/16/2009 A/우루과이/716/2007 A/푸젠/411/2003 A/파나마/2007/99 A/산둥/09/93
A	2	H7N7	A/네덜란드/219/2003
B			B/위스콘신/1/2010

[0885]

[0886] 친화성은 인플루엔자 A 바이러스에 대한 주어진 1군 또는 2군 군주 또는 인플루엔자 B 바이러스에 대한 군주의 특정 단리물에 대한 친화성일 수도 있다. 예시적인 단리물은 상기 표 1에서 제공된 바와 같다.

[0887] 억제 기작

[0888] 특정 기작에 의해 제한되지 않지만, HA 특이적 항체는 다수의 방법들을 이용함으로써, 예컨대, 바이러스가 숙주 세포 상의 표면 단백질 상의 시알산 잔기에 부착되는 것을 차단함으로써, 엔도솜에서 융합 활성을 유발하는 HA의 구조적 전이를 방해함으로써, 또는 부착 및 바이러스 세포 융합을 동시에 억제함으로써 감염을 억제할 수 있다.

[0889] 일부 실시양태에서, 본원에서 특징지어진 항체 분자는 HA 삼량체 계면에서 에피토프에 결합한다. 삼량체 계면에서의 구조적 변화는 바이러스 막과 세포내이입성(endocytic) 막의 융합에 중요하고, 본원에 기재된 항체 분자는 감염의 이 중요한 단계를 방해한다. HA의 융합유도 활성을 측정하는 분석은 당분야에서 공지되어 있다. 예를 들

면, 한 융합 분석은 세포-세포 융합 사건에서 일어나는 융합세포 형성을 측정한다. 인플루엔자 바이러스 균주 HA를 발현하고 표시하는 세포가 이 분석에서 사용될 수 있다. 이들 세포에서 막-고착된 헤마글루티닌은 낮은 pH(예를 들면, pH 5)에의 짧은(예를 들면, 3분) 노출에 의해 융합 입체구조로 전환하도록 유도된다. 2시간 내지 3시간 동안 항온처리하여 세포가 회복하고 융합하여 융합세포를 형성할 수 있게 한다. 핵 염색을 이용하여 이들 융합 생성물의 가시화를 보조할 수 있고, 이들의 수를 융합 활성의 척도로서 사용한다. 후보 항-HA 항체를 낮은 pH 처리 전 또는 후에 첨가하여 항체가 융합 과정의 어느 단계를 방해하는 지를 확인할 수 있다.

[0890] 또 다른 유형의 융합 분석은 내용물 혼합을 모니터링한다. 내용물 혼합을 측정하기 위해, 숙주 세포(예를 들면, 적혈구)를 염료(예를 들면, 루시퍼 엘로우)로 적색함으로써 융합 유도 조건(예를 들면, 낮은 pH, 예컨대, 6 미만의 pH 또는 5 미만의 pH)에의 노출 후 HA-결합된 숙주 세포의 내용물이 HA 발현 세포로 전달될 수 있는 지를 확인한다. 염료가 숙주 세포의 내용물과 혼합되지 못하는 경우, 융합이 억제된다는 결론을 내릴 수 있다. 예를 들면, 문헌(Kemble et al., J. Virol. 66:4940-4950, 1992)을 참조한다.

[0891] 또 다른 예에서, 융합 분석은 액체 혼합을 모니터링함으로써 수행된다. 액체 혼합 분석은 숙주 세포(예를 들면, 적혈구)를 형광 염료(예를 들면, R18(옥타데실로다민)) 또는 염료 쌍(예를 들면, CPT-PC/DABS-PC)(형광 공명 에너지 전달을 위한 것임)으로 표지하고, 숙주 세포 및 HA 발현 세포를 융합 유도 조건에 노출시키고 형광 탈소광(FDQ)에 대해 분석함으로써 수행될 수 있다. 액체 혼합은 바이러스 외피 내로의 표지의 회색을 야기하고 그 결과로서 탈소광을 야기한다. 탈소광에서의 지체 또는 탈소광의 부재는 막 융합 억제를 표시한다. 예를 들면, 문헌(Kemble et al., J. Virol. 66:4940-4950, 1992) 및 문헌(Carr et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94:14306-14313, 1997)을 참조한다.

[0892] 탈출 돌연변이체

[0893] 일부 실시양태에서, 인플루엔자 균주는 특징지어진 항체 분자와 접촉할 때 탈출 돌연변이체를 거의 생성하지 않을 것이다.

[0894] 탈출 돌연변이체는 당분야에서 공지된 방법에 의해 확인될 수 있다. 예를 들면, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 세포가 본 개시내용에서 특징지어진 항-HA 항체에의 장기간 또는 반복된 노출 하에서 바이러스에 의해 감염될 때 탈출 돌연변이체를 생성하지 않을 것이다.

[0895] 한 예시적인 방법은 감염물을 50%까지 약화시키는 것으로 공지된 농도의 항체의 존재 하에서 세포(예를 들면, MDCK 세포)를 고정된 양의 인플루엔자 A 바이러스 입자로 감염시키는 단계를 포함한다. 각각의 계대감염 후 수집된 바이러스 자손을 사용하여 동일한 또는 보다 더 높은 농도의 항체의 존재 하에서 새로운 세포 배양물을 감염시킨다. 이들 조건 하에서 다회 주기의 감염 후, 예를 들면, 15 주기, 12 주기, 11 주기, 10 주기, 9 주기, 8 주기, 7 주기, 6 주기 또는 5 주기의 감염 후, 20개의 바이러스 플라크 피크(pick)로부터 추출된 HA 뉴클레오타이드 서열을, 바이러스 단리물이 항체에 의한 중화에 대한 내성을 나타내게 하는 돌연변이(탈출 돌연변이체)에 대한 존재도에 대해 평가한다. 항체에 대한 감소된 민감성을 갖는 돌연변이체가 다수의 라운드의 선택 후, 예를 들면, 11, 10 또는 9 라운드의 선택 후 검출되지 않는 경우, 항체는 탈출 돌연변이에 대한 내성을 나타내는 것으로 확인된다(예를 들면, 문헌(Throsby et al. (2008) PLoS One, volume 3, e3942) 참조).

[0896] 또 다른 예에서, 중화 항체의 최소 억제 농도(MIC)를 측정하는 분석을 이용하여 탈출 돌연변이체를 확인할 수 있다. 항체 분자의 MIC는 인플루엔자에 의한 세포 배양물의 감염을 예방하기 위해 바이러스와 혼합될 수 있는 항체 분자의 가장 낮은 농도이다. 탈출 돌연변이체가 바이러스 집단 내에서 발생하는 경우, 집단 내에서 내성 돌연변이를 보유하는 바이러스 입자의 비율이 증가하기 때문에 항체 선택 압력 하에서 증식 라운드가 증가할수록 특정 항체의 MIC가 증가하는 것이 관찰될 것이다. 인플루엔자 탈출 돌연변이체는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 반응하여 거의 발생하지 않으므로 MIC는 시간에 따라 동일하게 유지될 것이다.

[0897] 탈출 돌연변이체의 발생에 대해 모니터링하기에 적합한 또 다른 분석은 세포변성 효과(CPE) 분석이다. CPE 분석은 인플루엔자 균주를 중화시키는(즉, 감염을 예방하는) 항체의 능력을 모니터링한다. CPE 분석은 바이러스를 중화시키기 위해 세포 배양물에서 요구된 항체의 최소 농도를 제공한다. 탈출 돌연변이체가 발생하는 경우, 항체가 바이러스의 중화에 덜 효과적이게 되기 때문에 특정 항체의 CPE는 시간에 따라 증가할 것이다. 바이러스 균주는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 반응하여 탈출 돌연변이체를 거의 생성하지 않으므로, CPE는 시간에 따라 본질적으로 동일하게 유지될 것이다.

[0898] 정량 중합효소 연쇄 반응(qPCR)도 탈출 돌연변이체의 발생에 대해 모니터링하는 데에 이용될 수 있다. qPCR은 인플루엔자 균주를 중화시키는(즉, 감염을 예방하는) 항체의 능력을 모니터링하는 데에 유용하다. 항체가 바이

러스를 효과적으로 중화시키는 경우, 세포 배양물 샘플에 대해 수행된 qPCR은 바이러스 게놈 핵산의 존재를 검출하지 않을 것이다. 탈출 돌연변이체가 발생하는 경우, qPCR은 시간에 따라 점점 더 많은 바이러스 게놈 핵산을 증폭할 것이다. 탈출 돌연변이체는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 반응하여 거의 발생하지 않으므로, qPCR은 심지어 시간의 경과 후에도 바이러스 게놈 핵산을 거의 검출하지 않을 것이다.

[0899] 결합 및 친화성

[0900] 일부 실시양태에서, 본원에서 특징지어진 결합 물질, 특히 항체 분자는 하기 폴리펩티드들 중 2개 이상의 폴리펩티드에 결합한다:

[0901] 1군 인플루엔자 균주로부터의 하나 이상의 HA 폴리펩티드(예를 들면, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 폴리펩티드);

[0902] 2군 인플루엔자 균주로부터의 하나 이상의 HA 폴리펩티드(예를 들면, H3, H4, H14, H7, H10 또는 H15 폴리펩티드); 및

[0903] 인플루엔자 B 균주로부터의 하나 이상의 HA 폴리펩티드.

[0904] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 1군 인플루엔자 균주로부터의 HA(예를 들면, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 폴리펩티드)에 대한 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} 또는 10^{-12} 이하의 K_D 를 가질 것이다.

[0905] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 2군 인플루엔자 균주로부터의 HA(예를 들면, H3, H4, H14, H7, H10 또는 H15 폴리펩티드)에 대한 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} 또는 10^{-12} 이하의 K_D 를 가질 것이다.

[0906] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 인플루엔자 B HA에 대한 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} 또는 10^{-12} 이하의 K_D 를 가질 것이다.

[0907] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는

[0908] a) (1군 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들면, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 폴리펩티드에 대한 친화성을 나타내는) 제1 K_D ; 및

[0909] b) (2군 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들면, H3, H4, H14, H7, H10 또는 H15 폴리펩티드에 대한 친화성을 나타내는) 제2 K_D

[0910] 를 가질 것이고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘다 10^{-8} 이하의 값, 및 서로의 10배 또는 100배 이내의 값 중 하나 또는 둘다이다.

[0911] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는

[0912] a) (H1, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 H1에 대한 친화성을 나타내는) 제1 K_D ; 및

[0913] b) (H3 폴리펩티드, 예를 들면, H3N2 균주, 예를 들면, A/브리스반/59/2007로부터의 H3에 대한 친화성을 나타내는) 제2 K_D

[0914] 를 가질 것이고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘다 10^{-8} 이하의 값, 및 서로의 10배 또는 100배 이내의 값 중 하나 또는 둘다이다.

[0915] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는

[0916] a) (H1, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 H1에

대한 친화성을 나타내는) 제1 K_D ; 및

- [0917] b) (H3 폴리펩티드, 예를 들면, H3N2 균주, 예를 들면, A/브리스반/59/2007로부터의 H3에 대한 친화성을 나타내는) 제2 K_D
- [0918] 를 가질 것이고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘다 10^{-8} 이하의 값, 및 서로의 10배 또는 100배 이내의 값 중 하나 또는 둘다이다.
- [0919] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는
- [0920] a) (1군 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들면, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 폴리펩티드에 대한 친화성 및/또는 2군 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들면, H3, H4, H14, H7, H10 또는 H15 폴리펩티드에 대한 친화성을 나타내는) 제1 K_D ; 및
- [0921] b) (인플루엔자 B HA, 예를 들면, B/위스콘신/1/2010으로부터의 HA에 대한 친화성을 나타내는) 제2 K_D
- [0922] 를 가질 것이고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘다 10^{-8} 이하의 값, 및 서로의 10배 또는 100배 이내의 값 중 하나 또는 둘다이다.
- [0923] 한 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는
- [0924] a) (1군 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들면, H1, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 H1에 대한 친화성, 및/또는 2군 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들면, H3N2 균주, 예를 들면, A/브리스반/59/2007로부터의 H3 폴리펩티드에 대한 친화성을 나타내는) 제1 K_D ; 및
- [0925] b) (인플루엔자 B HA에 대한 친화성을 나타내는) 제2 K_D
- [0926] 를 가질 것이고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘다 10^{-8} 이하의 값, 및 서로의 10배 또는 100배 이내의 값 중 하나 또는 둘다이다.
- [0927] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항-HA 항체보다 더 높은 친화성으로 1군 인플루엔자 균주로부터의 하나 이상의 HA 폴리펩티드에 결합하고, 기준 항-HA 항체보다 더 높은 친화성으로 2군 인플루엔자 균주로부터의 하나 이상의 HA 폴리펩티드에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항-HA 항체보다 더 높은 친화성으로 인플루엔자 A 균주로부터의 하나 이상의 HA 폴리펩티드에 결합하고, 기준 항-HA 항체보다 더 높은 친화성으로 인플루엔자 B 균주로부터의 하나 이상의 HA 폴리펩티드에 결합한다. 예시적인 기준 HA 항체는 Ab 67-11(본원과 동일한 날짜에 출원된 미국 특허출원 제61/645,453호), FI6(본원에서 사용될 때, FI6은 미국 특허출원 공보 제2010/0080813호, 미국 특허출원 공보 제2011/0274702호, 국제 특허출원 공보 제W02013/011347호 또는 2011년 7월 28일 온라인으로 공개된 문헌(Corti et al., Science 333:850-856, 2011의 도 12A 내지 12C에 구체적으로 개시된 임의의 FI6 서열을 의미함), FI28(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), C179(Okuno et al., J. Virol. 67:2552-1558, 1993), F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009), CR9114(Dreyfus et al., Science 337:1343, 2012) 및 CR6261(Ekiert et al., Science 324:246, 2009)을 포함한다.
- [0928] 친화성, 또는 상대적인 친화성 또는 결합력은 당분야에서 공지된 방법, 예컨대, ELISA 분석(효소 연결된 면역흡착 분석), 표면 플라즈몬 공명(SPR, 예를 들면, 비아코어™ 분석), 또는 KinExA® 분석(사피다인 인코포레이티드(Sapidyne, Inc.))에 의해 측정될 수 있다. 상대적인 결합 친화성은 ELISA 분석에 따라 본원에서 표현된다. 본원에서 사용될 때, 1군 HA, 2군 HA 및 인플루엔자 B HA에 "높은 친화성"으로 결합하는 항-HA 항체는 ELISA에 의해 측정될 때 200 pM 이하, 예를 들면, 100 pM 이하의 K_D 로 1군 HA에 결합할 수 있고, ELISA에 의해 측정될 때 200 pM 이하, 예를 들면, 100 pM 이하의 K_D 로 2군 HA에 결합할 수 있고, ELISA에 의해 측정될 때 200 pM 이하, 예를 들면, 100 pM 이하의 K_D 로 인플루엔자 B HA에 결합할 수 있다.
- [0929] 예시적인 항-HA 항체 분자

[0930] 표 2에 제시된 하나 이상의 CDR 서열 및 하나 이상의 골격(FR) 서열을 갖는 항체가 본원에서 제공된다.

[0931] [표 2]

항-HA 항체에 대한 중쇄 및 경쇄 CDR 및 FR 서열

CDR/FR 영역	아미노산 서열	서열번호
HC CDR1	[S/T]Y[A/G]MH	1
HC CDR2	V[I/V/L]S[Y/F]DG[S/N][Y/N][K/R]YYADSVQG	2
HC CDR3	D[S/T][R/K/Q]LR[S/T]LLYFEWLS[Q/S]G[Y/L/V][F/L][N/D][P/Y]	3
LC CDR1	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D]YKNYLA	4
LC CDR1	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D/Q/R/E]YKNYLA	170
LC CDR2	W[A/G]S[T/A/Y/H/K/D][R/L]E[S/T]	5
LC CDR3	QQ[Y/H]YRTPP[T/S]	6
HC FR1	[E/Q]VQLLE[S/T]GGGLVKPGQSLKLSAASGFTF[S/T]	7
HC FR2	WVRQPPGKGLEWVA	8
HC FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	9
HC FR4	WG[A/Q]G[T/A][T/M][L/V]TVSS	10
LC FR1	[E/D]I[V/Q]MTQSP[D/S][S/T][L/V][A/S][V/A][S/T][L/V/R]G[E/D]R[A/V][T/S]I[N/T/Q/D/R/C][K/R]SS	11
LC FR2	WYQQKPGQ[K][P/A]PKLLIY	12
LC FR3	GVP[D/E/S]RFSGSGSGTDFTLTISLQ[A/P]ED[V/F/K/D]A[V/T]YYC	13
LC FR4	FG[G/Q/T/S/N]GTK[L/V][D/E]IK	14

[0932]

[0933] 한 실시양태에서, 항-HA 항체는 하기 표 3에서 정의된 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다. 표 3의 가변 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 각각 도 2 및 3, 또는 도 17에서 제공되어 있다.

[0934]

[표 3]

항-HA 항체에 대한 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 표기

	항체	HC	서열번호	LC	서열번호
1.	Ab A18	15	15	28	28
2.	Ab 014	16	16	29	29
3.	Ab 028	16	16	30	30
4.	Ab 001	17	17	31	31
5.	Ab 002	18	18	31	31
6.	Ab 003	19	19	31	31
7.	Ab 009	17	17	32	32
8.	Ab 010	18	18	32	32
9.	Ab 011	19	19	32	32
10.	Ab 017	17	17	33	33
11.	Ab B18	18	18	33	33
12.	Ab 019	19	19	33	33
13.	Ab 025	17	17	34	34
14.	Ab 026	18	18	34	34
15.	Ab 027	19	19	34	34
16.	Ab 086	20	20	34	34
17.	Ab 154	21	21	29	29
18.	Ab 155	21	21	30	30
19.	Ab 157	22	22	29	29
20.	Ab 159	22	22	35	35
21.	Ab 160	17	17	36	36
22.	Ab 186	17	17	37	37
23.	Ab 187	17	17	38	38
24.	Ab 188	17	17	39	39
25.	Ab 189	17	17	40	40
26.	Ab 190	17	17	41	41
27.	Ab 191	17	17	42	42
28.	Ab 192	17	17	43	43
29.	Ab 193	17	17	44	44
30.	Ab 194	19	19	37	37
31.	Ab 195	19	19	38	38
32.	Ab 196	19	19	39	39
33.	Ab 197	19	19	40	40
34.	Ab 198	19	19	41	41
35.	Ab 199	19	19	42	42
36.	Ab 200	19	19	43	43
37.	Ab 202	17	17	45	45
38.	Ab 203	18	18	45	45
39.	Ab 204	19	19	45	45
40.	Ab 210	23	23	45	45
41.	Ab 211	17	17	46	46
42.	Ab 212	18	18	46	46
43.	Ab 213	19	19	46	46
44.	Ab 219	23	23	46	46
45.	Ab A001	24	24	47	47
46.	Ab A002	24	24	48	48
47.	Ab A003	24	24	49	49
48.	Ab 004	25	25	47	47
49.	Ab 005	25	25	48	48

[0935]

50.	Ab 006	25	25	49	49
51.	Ab 007	26	26	47	47
52.	Ab 008	26	26	48	48
53.	Ab A009	26	26	49	49
54.	Ab A010	24	24	50	50
55.	Ab A011	24	24	51	51
56.	Ab 012	25	25	50	50
57.	Ab 013	25	25	51	51
58.	Ab A14	26	26	50	50
59.	Ab 015	26	26	51	51
60.	Ab 016	27	27	47	47
61.	Ab A017	27	27	48	48
62.	Ab C18	27	27	49	49
63.	Ab A019	27	27	50	50
64.	Ab 031	24	24	45	45
65.	Ab 032	25	25	45	45
66.	Ab 033	26	26	45	45
67.	Ab 034	27	27	45	45
68.	Ab 037	24	24	46	46
69.	Ab 038	25	25	46	46
70.	Ab 039	26	26	46	46
71.	Ab 040	27	27	46	46
72.	Ab 043	25	25	60	60
73.	Ab 044	25	25	52	52
74.	Ab 045	25	25	57	57
75.	Ab 046	25	25	59	59
76.	Ab 047	25	25	55	55
77.	Ab 048	25	25	58	58
78.	Ab 049	25	25	54	54
79.	Ab 050	25	25	56	56
80.	Ab 051	25	25	53	53
81.	Ab 052	25	25	61	61
82.	Ab 067	25	25	153	153
83.	Ab 068	25	25	154	154
84.	Ab 069	25	25	155	155
85.	Ab 070	25	25	156	156
86.	Ab 071	162	162	52	52
87.	Ab 072	163	163	52	52
88.	Ab 073	25	25	165	165
89.	Ab 074	25	25	166	166
90.	Ab 075	25	25	167	167
91.	Ab 076	25	25	168	168
92.	Ab 077	25	25	169	169
93.	Ab 078	164	164	52	52
94.	Ab 079	164	164	155	155
95.	Ab 080	164	164	166	166
96.	Ab 081	164	164	169	169

[0936]

[0937]

한 실시양태에서, 항-HA 항체는 하기 표 4A에서 정의된 중쇄 및/또는 하기 표 4A에서 정의된 경쇄를 포함한다.

[0938] [표 4A]

중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 표기

HC	서열번호	LC	서열번호
15	15	28	28
16	16	29	29
17	17	30	30
18	18	35	35
19	19	31	31
21	21	32	32
22	22	33	33
20	20	34	34
23	23	36	36
24	24	45	45
25	25	46	46
26	26	37	37
27	27	38	38
HC 컨센서스 (HC161)	161	39	39
162	162	40	40
163	163	41	41
164	164	42	42
		43	43
		44	44
		47	47
		48	48
		49	49
		50	50
		51	51
		52	52
		53	53
		54	54
		55	55
		56	56
		57	57
		58	58
		59	59
		60	60
		61	61
		153	153
		154	154
		155	155
		156	156
		LC 컨센서스 (LC62)	62
		165	165
		166	166
		167	167
		168	168
		169	169

[0939]

[0940]

한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 표 4A에서 정의된 중쇄 서열 및 표 4A에서 정의된 경쇄 서열을 포함한다.

[0941]

한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 본원, 예를 들면, 표 4A에서 정의된 중쇄 서열을 포함하고, 이때 디펩티드가 N-말단에 융합되어 있다. 전형적으로, 디펩티드는 이소류신-아스파르트산(Ile-Asp)이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 본원, 예를 들면, 표 4A에서 정의된 경쇄 서열을 포함하고, 이때 디펩티드가 N-말단에 융합되어 있다. 전형적으로, 디펩티드는 Ile-Asp이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 N-말단 Ile-Asp 디펩티드를 포함하는 중쇄 및 Ile-Asp 디펩티드를 포함하는 경쇄를 포함한다. 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드의 전구펩티드 서열에서, Ile-Asp 디펩티드는 신호 서열과 FR1 사이에 존재한다. N-말단에서 Ile-Asp 디펩티드를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 서열들은 표 4B에서 확인된다.

[0942] [표 4B]

중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 표기(이때, 서열은 N-말단 Ile-Asp 디펩티드를 포함함)

HC	서열번호	LC	서열번호
15-ID	96	28-ID	110
16-ID	97	29-ID	111
17-ID	98	30-ID	112
18-ID	99	35-ID	113
19-ID	100	31-ID	114
21-ID	101	32-ID	115
22-ID	102	33-ID	116
20-ID	103	34-ID	117
23-ID	104	36-ID	118
24-ID	105	45-ID	119
25-ID	106	46-ID	120
26-ID	107	37-ID	121
27-ID	108	38-ID	122
HC 컨센서스 ID (161-ID)	109	39-ID	123
		40-ID	124
		41-ID	125
		42-ID	126
		43-ID	127
		44-ID	128
		47-ID	129
		48-ID	130
		49-ID	131
		50-ID	132
		51-ID	133
		52-ID	134
		53-ID	135
		54-ID	136
		55-ID	137
		56-ID	138
		57-ID	139
		58-ID	140
		59-ID	141
		60-ID	142
		61-ID	143
		153-ID	157
		154-ID	158
		155-ID	159
		156-ID	160
		LC 컨센서스 ID (62-ID)	144

[0943]

[0944] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 당분야에서 공지된 항체가 아니다. 예를 들면, 항체는 Ab 67-11(미국 가특허출원 제61/645,453호), FI6(본원에서 사용될 때 FI6은 미국 특허출원 공보 제 2010/0080813호, 미국 특허출원 공보 제2011/0274702호, 국제 특허출원 공보 제W02013/011347호 및 2011년 7월 28일 온라인으로 공개된 문헌(Corti et al., Science 333:850-856)의 도 12A 내지 12C에 구체적으로 개시된 임의의 FI6 서열을 의미함), FI28(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), C179(Okuno et al., J. Virol. 67:2552-1558, 1993), F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009), CR9114(Dreyfus et al., Science 337:1343, 2012) 또는 CR6261(Ekiert et al., Science 324:246, 2009)이 아니다.

[0945] 한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 Ab 67-11(본원과 동일한 날짜에 출원된 미국 가특허출원 제61/645,453호)이 아니다.

[0946] 변이체

[0947] 한 실시양태에서, 항체 분자, 예를 들면, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 본원, 예를 들면, 표 3, 표 4A, 표 4B, 도 2, 도 13 또는 도 17에 개시된 중쇄, 예를 들면, 서열번호 161의 컨센서스 서열과 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 유사하거나 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 가변 중쇄 면역글로불린 도메인을 갖고, 본원, 예를 들면, 표 3, 표

4A, 표 4B, 도 3, 도 14 또는 도 17에 개시된 경쇄, 예를 들면, 서열번호 62의 컨센서스 서열과 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 유사하거나 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 가변 경쇄 면역글로불린 도메인을 갖는다. 컨센서스 서열은 컴퓨터에 의해 디자인된 수백 개의 VH/VL 조합물의 생화학적 및 생물리학적 성질의 분석을 통해 확인되었다. 컨센서스 서열은 바람직한 생화학적 및 생물리학적 데이터를 포함하는 다수의 서열들이 정렬될 때 각각의 아미노산이 그 부위에서 가장 자주 존재하는 아미노산인 아미노산 서열을 나타낸다.

[0948] 예시적인 항-HA 결합 항체는 본원에 개시된 특정 항체의 하나 이상의 CDR들, 예를 들면, 모든 3개의 HC CDR들 및/또는 모든 3개의 LC CDR들, 또는 이러한 항체와 전체적으로 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 유사하거나 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 CDR들을 갖는다.

[0949] 한 실시양태에서, H1 및 H2 추가변 루프들은 본원에 기재된 항체의 루프들과 동일한 표준 구조를 갖는다. 한 실시양태에서, L1 및 L2 추가변 루프들은 본원에 기재된 항체의 루프들과 동일한 표준 구조를 갖는다.

[0950] 한 실시양태에서, HC 및/또는 LC 가변 도메인 서열의 아미노산 서열은 본원에 기재된 항체의 HC 및/또는 LC 가변 도메인의 아미노산 서열과 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 유사하거나 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일하다. HC 및/또는 LC 가변 도메인 서열의 아미노산 서열은 1개 이상의 아미노산 내지 10개, 8개, 6개, 5개, 4개, 3개 또는 2개 이하의 아미노산에 의해 본원에 기재된 항체의 상응하는 서열과 상이할 수 있다. 예를 들면, 차이는 주로 또는 전체적으로 골격 영역에 존재할 수 있다.

[0951] 특정 실시양태에서, 아미노산 차이는 보존적 아미노산 차이(예를 들면, 보존적 아미노산 치환)이다. "보존적" 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기로 치환되어 있는 치환이다. 유사한 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기의 패밀리는 당분야에서 정의되어 있다. 이들 패밀리는 예를 들면, 염기성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들면, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들면, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들면, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들면, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지된 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들면, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들면, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[0952] HC 및 LC 가변 도메인 서열의 아미노산 서열은 높은 엄격성 조건 하에서 본원에 기재된 핵산 서열, 또는 본원에 기재된 가변 도메인 또는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열과 혼성화하는 핵산 서열에 의해 코딩될 수 있다. 한 실시양태에서, HC 및/또는 LC 가변 도메인의 하나 이상의 골격 영역(예를 들면, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4)의 아미노산 서열은 본원에 기재된 항체의 HC 및 LC 가변 도메인의 상응하는 골격 영역과 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 유사하거나 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일하다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 또는 경쇄 골격 영역(예를 들면, HC FR1, FR2 및 FR3)은 인간 생식세포주 항체로부터의 상응하는 골격 영역의 서열과 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 유사하거나 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일하다.

[0953] 에피토프의 검증

[0954] 한 실시양태에서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 특정 에피토프에 기초한 백신을 검증하는 데에 유용하다. 예를 들면, 본 개시내용에서 특징지어진 항체의 표적인 에피토프는 에피토프 입체구조를 뒷받침하기에, 예를 들면, 천연 상태에서 일시적으로 또는 최소한으로 접근될 수 있는 에피토프를 안정화시키기에 적합한 펩티드 골격을 확인하기 위한 컴퓨터 이용 방법에 의해 평가될 수 있다. 에피토프 및 골격 성질의 컴퓨터 이용 추출은 데이터베이스의 자동화된 스크리닝이 후보 수용자 펩티드 스카폴드를 확인할 수 있게 한다. 수용자 스카폴드는 예를 들면, 베타 시트, 베타 샌드위치, 루프, 및 알파 또는 베타 나선 중 하나 이상을 포함하는 특정 삼차 구조를 가질 수 있다. 후보 에피토프-스카폴드 항원은 예컨대, 본 개시내용에서 특징지어진 항체와의 결합 성질, 예를 들면, 에피토프-스카폴드/항체 복합체의 결합 친화성 또는 구조 분석을 확인하기 위해 시험관내에서 분석될 수 있거나, 시험관내 중화에서 분석될 수 있다. 면역 반응을 발생시키는(예를 들면, 항체를 발생시키는) 에피토프-스카폴드의 능력은 에피토프-스카폴드를 동물(예를 들면, 포유동물, 예컨대, 래트, 마우스, 기니아 피그 또는 토끼)에게 투여한 후, 예를 들면, ELISA 분석으로 항-에피토프-스카폴드 항체의 존재에 대해 혈청을 시험함으로써 시험될 수 있다. 인플루엔자 A 1군 또는 2군 균주, 또는 이들 두 유형의 인플루엔자 균주들, 또는 인플루엔자 B

균주에 의한 감염에 대한 보호를 이끌어내는 에피토프-스카폴드의 능력은 생체내, 예컨대, 동물(예를 들면, 포유동물)에서 평가될 수 있다. 따라서, 본 개시내용에서 특징지어진 항체는 에피토프가 기능적으로 중요하고 에피토프의 표적화가 1군 또는 2군 인플루엔자 균주, 또는 이들 두 유형의 균주들, 또는 인플루엔자 B 균주에 의한 감염으로부터의 보호를 제공할 것이라는 검증을 제공할 수 있다.

[0955] 항체 분자의 제조

[0956] 본원에 기재된 방법에 의해 발생된 항체 분자를 코딩하는 핵산(예를 들면, 유전자)은 서열분석될 수 있고, 상기 핵산의 전부 또는 일부는 이 핵산의 전부 또는 일부를 발현하는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들면, 핵산은 항체, 예컨대, 단일 체 항체(scFv), F(ab')₂ 단편, Fab 단편 또는 Fd 단편을 코딩하는 유전자의 단편을 포함할 수 있다.

[0957] 본 개시내용은 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포도 제공한다. 상기 숙주 세포는 예를 들면, 원핵 또는 진핵 세포, 예를 들면, 포유동물 세포 또는 효모 세포, 예를 들면, 피키아(Pichia)(예를 들면, 문헌(Powers et al. (2001) J. Immunol. Methods 251:123-35) 참조), 한세울라(Hanseula) 또는 사카로마이세스(Saccharomyces)일 수 있다.

[0958] 항체 분자, 특히 전장 항체 분자, 예를 들면, IgG는 포유동물 세포에서 제조될 수 있다. 제조할 발현을 위한 예시적인 포유동물 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(예를 들면, 문헌(Kaufman and Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621)에 기재된 바와 같이 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는 문헌(Urlaub and Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220)에 기재된 dhfr⁻ CHO 세포를 포함함), 림프구 세포주, 예를 들면, NS0 골수종 세포 및 SP2 세포, COS 세포, K562, 및 형질전환 동물, 예를 들면, 형질전환 포유동물로부터의 세포를 포함한다. 예를 들면, 세포는 유선 상피 세포이다.

[0959] 재조합 발현 벡터는 면역글로불린 도메인을 코딩하는 핵산 서열 이외에 추가 핵산 서열, 예컨대, 숙주 세포에서의 벡터의 복제를 조절하는 서열(예를 들면, 복제기점) 및 선택 마커 유전자를 보유할 수 있다. 선택 마커 유전자는 벡터가 도입되어 있는 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다(예를 들면, 미국 특허 제4,399,216호, 제4,634,665호 및 제5,179,017호 참조). 예시적인 선택 마커 유전자는 (메토티렉세이트 선택/증폭을 이용하는 dhfr⁻ 숙주 세포에서 사용되는) 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 유전자 및 (G418 선택을 위한) neo 유전자를 포함한다.

[0960] 항체 분자(예를 들면, 전장 항체 또는 이의 항원 결합 부분)의 재조합 발현을 위한 예시적인 시스템에서, 항체 중쇄 및 항체 경쇄 둘다를 코딩하는 재조합 발현 벡터는 insan칼슘 매개 형질감염에 의해 dhfr⁻ CHO 세포 내로 도입된다. 재조합 발현 벡터 내에서 항체 중쇄 및 경쇄 유전자는 높은 수준의 유전자 전사를 유도하기 위한 인핸서/프로모터 조절 요소(예를 들면, SV40, CMV, 아데노바이러스 등으로부터 유래됨, 예컨대, CMV 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 요소 또는 SV40 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 요소)에 각각 작동가능하게 연결되어 있다. 재조합 발현 벡터는 메토티렉세이트 선택/증폭을 이용하여 상기 벡터로 형질감염되어 있는 CHO 세포를 선택할 수 있게 하는 DHFR 유전자도 보유한다. 선택된 형질전환체 숙주 세포는 항체 중쇄 및 경쇄가 발현되도록 배양되고, 온전한 항체 분자는 배양 배지로부터 회수된다. 표준 분자생물학 기법이 재조합 발현 벡터의 제조, 숙주 세포의 형질감염, 형질전환체의 선택, 숙주 세포의 배양 및 배양 배지로부터의 항체의 회수에 이용된다. 예를 들면, 일부 항체들은 단백질 A 또는 단백질 G를 사용한 친화성 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 예를 들면, 정제된 항체는 당분야에서 공지된 단백질 농축 기법을 이용함으로써 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 농도로 농축될 수 있다.

[0961] 항체 분자는 형질전환 포유동물에 의해 제조될 수도 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,849,992호는 형질전환 포유동물의 유선에서 항체 분자를 발현하는 방법을 기술한다. 유증 특이적 프로모터, 및 관심있는 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재된 항체 및 분비를 위한 신호 서열을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 형질전환유전자가 구축된다. 이러한 형질전환 포유동물의 암컷에 의해 제조된 유증은 그 내부에 분비된 관심있는 항체, 예를 들면, 본원에 기재된 항체를 포함한다. 항체 분자는 유증으로부터 정제될 수 있거나 일부 적용의 경우 직접적으로 사용될 수 있다.

[0962] 항체 분자는 항체 중쇄 및 항체 경쇄를 코딩하는 핵산을 함유하는 벡터의 투여 후 생체내에서 발현될 수도 있다. 그 다음, 벡터 매개 유전자 전달은 순환계 내로의 항-HA 항체의 분비를 조작하는 데에 이용된다. 예를 들면, 본원에 기재된 항-HA 항체 중쇄 및 항-HA 항체 경쇄는 아데노 관련 바이러스(AAV)-기초 벡터 내로 클로닝되

고, 항-HA 항체 중쇄 및 항-HA 항체 경쇄 각각은 프로모터, 예컨대, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터의 조절 하에 있다. 예컨대, 근육내 주사에 의한 대상체, 예컨대, 환자, 예를 들면, 인간 환자에게의 벡터의 투여는 항-HA 항체의 발현 및 순환계 내로의 분비를 일으킨다.

[0963] 결합 물질의 변경

[0964] 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 다수의 성질을 갖도록, 예를 들면, 변경된, 예를 들면, 연장된 반감기를 갖도록, 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 표지와 연결, 예를 들면, 공유결합되도록, 독소와 연결, 예를 들면, 공유결합되도록, 또는 다른 성질, 예를 들면, 변경된 면역 기능을 갖도록 변경될 수 있다.

[0965] 항체 분자는 변경, 예를 들면, Fc 기능을 변경시키는, 예를 들면, Fc 수용체 또는 Clq, 또는 이들 둘다와의 상호작용을 감소시키거나 제거하는 변경을 포함할 수 있다. 한 예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 하나 이상의 잔기에서 돌연변이될 수 있다.

[0966] Fc 도메인을 포함하는 일부 항체 분자의 경우, 항체 제조 시스템은 Fc 영역이 글리코실화되어 있는 항체 분자를 합성하도록 디자인될 수 있다. Fc 도메인은 아스파라긴 297에 상응하는 잔기를 적절하게 글리코실화시키는 포유동물 발현 시스템에서 제조될 수 있다. Fc 도메인은 다른 진행 번역 후 변경도 포함할 수 있다.

[0967] 다른 적합한 Fc 도메인 변경은 국제 특허출원 공보 제W02004/029207호에 기재된 변경을 포함한다. 예를 들면, Fc 도메인은 X_mAb[®] Fc(젠코르(Xencor)), 미국 캘리포니아주 몬로비아 소재)일 수 있다. Fc 도메인 또는 이의 단편은 Fc γ 수용체(Fc γ R) 결합 영역, 예컨대, 국제 특허출원 공보 제W005/063815호에 기재된 도메인 및 단편 내에 치환을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인 또는 이의 단편은 신생아 Fc 수용체(FcRn) 결합 영역, 예컨대, 국제 특허출원 공보 제W005047327호에 기재된 도메인 및 단편 내에 치환을 갖는다. 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 단일쇄 또는 이의 단편, 또는 이들의 변경된 버전, 예컨대, 국제 특허출원 공보 제W02008143954호에 기재된 버전이다. 다른 적합한 Fc 변경은 당분야에서 공지되어 있고 기재되어 있다.

[0968] 항체 분자는 예를 들면, 순환계, 예를 들면, 혈액, 혈청, 림프절, 기관지폐포 세척물 또는 다른 조직에서 그의 안정화 및/또는 체류를 예를 들면, 1.5배, 2배, 5배, 10배 또는 50배 이상 개선하는 모이어티로 변경될 수 있다.

[0969] 예를 들면, 본원에 기재된 방법에 의해 발생된 항체 분자는 중합체, 예를 들면, 실질적으로 항원성을 나타내지 않는 중합체, 예컨대, 폴리알킬렌 옥사이드 또는 폴리에틸렌 옥사이드와 연결될 수 있다. 적합한 중합체는 실질적으로 중량에 따라 달라질 것이다. 약 200 내지 약 35,000 달톤(또는 약 1,000 내지 약 15,000 및 2,000 내지 약 12,500)의 수 평균 분자량을 포함하는 중합체가 사용될 수 있다.

[0970] 예를 들면, 본원에 기재된 방법에 의해 발생된 항체 분자는 수용성 중합체, 예를 들면, 친수성 폴리비닐 중합체, 예를 들면, 폴리비닐알코올 또는 폴리비닐피롤리돈에 접합될 수 있다. 이러한 중합체의 비-제한적 목록은 폴리알킬렌 옥사이드 단독중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화된 폴리올, 이들의 공중합체 및 이들의 블록 공중합체를 포함하되, 상기 블록 공중합체의 수용성은 유지된다. 추가 유용한 중합체는 폴리옥시알킬렌, 예컨대, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 및 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체(플루로닉스); 폴리메타크릴레이트; 카보머; 당류 단량체 D-만노스, D-갈락토스, L-갈락토스, 푸코스, 프럭토스, D-자일로스, L-아라비노스, D-글루쿠론산, 시알산, D-갈락투론산, D-만누론산(예를 들면, 폴리만누론산 또는 알긴산), D-글루코사민, D-갈락토사민, D-글루코스 및 뉴라민산을 포함하는 분지된 또는 비분지된 다당류(동중다당류 및 이종다당류, 예컨대, 락토스, 아밀로펙틴, 전분, 하이드록시에틸 전분, 아밀로스, 텍스트란 설페이트, 텍스트란, 텍스트린, 글리코젠, 또는 산 뮤코다당류의 다당류 서브유닛, 예를 들면, 하이알루론산을 포함함); 당 알코올의 중합체, 예컨대, 폴리소르비톨 및 폴리만니톨; 헤파린; 또는 헤파란을 포함한다.

[0971] 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 또 다른 물질 또는 모이어티(예를 들면, 세포독성 또는 세포 증식억제 모이어티, 표지 또는 검출가능한 모이어티, 또는 치료 모이어티)에 접합될 수 있다. 예시적인 모이어티는 세포독성제 또는 세포증식억제제, 예를 들면, 치료제, 약물, 방사선 방출 화합물, 식물, 진균 또는 세균 유래의 분자, 또는 생물학적 단백질(예를 들면, 단백질 독소) 또는 입자(예를 들면, 재조합 바이러스 입자, 예를 들면, 바이러스 코트 단백질); 검출가능한 물질; 약제; 및/또는 항체 또는 항체 부분과 또 다른 분자(예컨대, 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)의 연결을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩티드를 포함한다. 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 임의의 적합한 방법(예를 들면, 화학적 커플링, 유전적 융합, 공유결합, 비공유연결 또는 다른 방식의 연결)에 의해 하나 이상의 다른 분자 물질에 기능적으로

연결될 수 있다.

- [0972] 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 표지 또는 영상화제와 결합될 수 있다. 이러한 모이어티는 효소(예를 들면, 호스라디쉬 퍼옥시다제, 베타-갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제, 아세틸콜린에스터라제, 글루코스 옥시다제 등), 방사성표지(예를 들면, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I 등), 햅텐, 형광 표지(예를 들면, FITC, 로다민, 란타나이드 포스포르, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 파이크 에리쓰린 등), 인광 분자, 화학발광 분자, 발색단, 발광 분자, 광친화성 분자, 착색된 입자 또는 친화성 리간드, 예컨대, 바이오틴, 이차 레포터에 의해 인식되는 예정된 폴리펩티드 에피토프(예를 들면, 류신 지퍼 쌍 서열, 또는 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 모이어티, 예를 들면, 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 표지는 잠재적 입체장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해 부착된다.
- [0973] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 검출가능한 효소에 의해 유도체화되고 효소가 검출가능한 반응 생성물을 생성하기 위해 사용하는 추가 시약을 첨가함으로써 검출된다. 예를 들면, 검출가능한 물질인 호스라디쉬 퍼옥시다제가 존재하는 경우, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출될 수 있는 착색된 반응 생성물을 발생시킨다. 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 보결분자단(예를 들면, 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴)에 의해 유도체화될 수도 있다. 예를 들면, 항체는 바이오틴에 의해 유도체화될 수 있고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접적인 측정을 통해 검출될 수 있다.
- [0974] 일부 실시양태에서, 모이어티는 특히 상자성 이온 및 NMR-검출가능한 물질을 포함한다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 상자성 이온은 크로뮴(III), 망간(II), 철(III), 철(II), 코발트(II), 니켈(II), 구리(II), 네오다이뮴(III), 사마뮴(III), 이테르븀(III), 가돌리늄(III), 바나듐(II), 테르븀(III), 다이스프로슘(III), 홀뮴(III), 에르븀(III), 란타늄(III), 금(III), 납(II) 및/또는 비스무쓰(III) 중 하나 이상이다.
- [0975] 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 치료제, 예를 들면, 항-바이러스 활성, 소염 활성 또는 세포 독성 활성 등을 포함하는 물질에 연결, 예를 들면, 접합되도록 변경될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 인플루엔자 감염의 증상 또는 원인을 치료할 수 있다(예를 들면, 항-바이러스 활성, 진통 활성, 소염 활성, 면역조절 활성, 수면 유도 활성 등).
- [0976] 치료 방법 및 투여
- [0977] 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 대상체, 예를 들면, 인플루엔자 바이러스에 의해 감염되어 있거나 인플루엔자 바이러스에 의해 감염될 위험에 있는 대상체, 예를 들면, 인간 대상체의 치료에 사용될 수 있다.
- [0978] 임의의 인간이 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 치료 또는 예방을 위해 본 개시내용에서 특징지어진 항체 분자를 제공받을 후보이다. 감염될 위험이 높은 인간, 예를 들면, 면역손상된(immunocompromised) 개체, 및 인플루엔자 바이러스에 노출될 위험이 높은 인간이 특히 상기 항체 분자를 사용한 치료를 제공받기에 적합하다. 면역손상된 개체는 노인(65세 이상) 및 소아(예를 들면, 6개월 내지 18세), 및 만성 의학적 병태를 갖는 인간을 포함한다. 노출될 위험이 높은 인간은 건강 관리 종사자, 교사 및 응급 구조원(예를 들면, 소방관, 경찰)을 포함한다.
- [0979] 본원에 기재된 항체 분자는 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염), 또는 인플루엔자와 관련된 이차 감염을 포함하는 위험, 또는 대상체에 대한 임의의 임의의 효과(예를 들면, 증상 또는 합병증)를 예방하거나 감소시키는(예를 들면, 최소화하는) 데에 사용될 수도 있다. 이차 기회 세균 감염(예를 들면, 주로 폐렴구균에 의한 이차 세균 폐렴)은 계절성 및 대유행 인플루엔자 감염과 관련된 전체 이환율 및 사망률에 상당히 기여한다. 본원에 기재된 항체 분자는 대상체에서 기회 이차 감염(예를 들면, 세균 감염)으로부터의 합병증을 예방하거나 감소시키는(예를 들면, 최소화하는) 데에 사용될 수 있다.
- [0980] 항체 분자는 다양한 방법에 의해 대상체, 예를 들면, 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 많은 적용의 경우, 투여 경로는 정맥내 주사 또는 관주, 피하 주사 및 근육내 주사 중 하나이다. 항체 분자는 고정된 용량 또는 mg/kg 용량으로서 투여될 수 있다. 항체 분자는 정맥내(IV) 또는 피하(SC) 투여될 수 있다. 예를 들면, 항체 분자는 예를 들면, 4주마다 약 50 mg 내지 600 mg IV, 또는 예를 들면, 주마다 1회 이상(예를 들면, 주마다 2회) 약 50 mg 내지 100 mg SC(예를 들면, 75 mg)의 고정된 유닛 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는

50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 또는 600 mg 이상의 고정된 유닛 용량으로 IV 투여된다. IV 용량의 투여는 주마다 1회, 2회 또는 3회 이상; 2주, 3주, 4주 또는 5주마다 1회; 또는 보다 낮은 빈도로 수행될 수 있다.

[0981] 한 실시양태에서, 항체 분자는 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 100 mg 또는 120 mg 이상의 고정된 유닛 용량으로 SC 투여된다. SC 용량의 투여는 주마다 1회, 2회 또는 3회 이상; 2주, 3주, 4주 또는 5주마다 1회; 또는 보다 낮은 빈도로 수행될 수 있다.

[0982] 본 개시내용에서 특징지어진 항-HA 항체는 예컨대, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 또는 600 mg 이상의 고정된 유닛 용량으로 흡입, 예컨대, 코내 또는 경구 흡입에 의해 투여될 수도 있다.

[0983] 한 실시양태에서, 항-HA 항체는 벡터 매개 유전자 전달을 통해, 예컨대, 항-HA 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 벡터의 전달을 통해 대상체에게 투여되고, 상기 항체는 신체 내에서 중쇄 및 경쇄 유전자로부터 발현된다. 예를 들면, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산은 AAV 벡터, 예컨대, 자가-상보적 AAV 벡터 내에 클로닝될 수 있고, scAAV 벡터는 주사, 예컨대, IM 주사에 의해 인간에게 투여될 수 있고, 항체는 인간의 순환계 내로 발현되고 분비된다.

[0984] 항체 분자는 약 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들면, 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 25 mg/kg 또는 약 25 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들면, 약 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 6.0 mg/kg, 5.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 2.0 mg/kg 또는 1.0 mg/kg 이하의 용량으로 볼루스로 투여될 수도 있다. 변경된 용량 범위는 전형적으로 4주마다 또는 1개월 당 1회 투여의 경우 약 3000 mg/대상체, 약 1500 mg/대상체, 약 1000 mg/대상체, 약 600 mg/대상체, 약 500 mg/대상체, 약 400 mg/대상체, 약 300 mg/대상체, 약 250 mg/대상체, 약 200 mg/대상체 또는 약 150 mg/대상체 미만의 용량을 포함한다. 항체 분자는 예를 들면, 3주 내지 5주마다, 예를 들면, 4주마다, 또는 매달 투여될 수 있다.

[0985] 투약은 항체의 선행 투여의 환자의 제거율에 따라 조절될 수 있다. 예를 들면, 환자는 환자 시스템 내의 항체의 수준이 예정된 수준 미만으로 떨어지기 전에 제2 또는 후속 용량을 투여받을 수 없다. 한 실시양태에서, 환자로부터의 샘플(예를 들면, 혈장, 혈청, 혈액, 소변 또는 뇌척수액(CSF))이 항체의 존재에 대해 분석되고, 항체의 수준이 예정된 수준을 초과하는 경우, 환자는 제2 또는 후속 용량을 투여받지 않을 것이다. 환자의 시스템 내의 항체의 수준이 예정된 수준 미만인 경우, 환자는 제2 또는 후속 용량을 투여받는다. 항체 수준이 (예정된 수준을 초과하여) 너무 높은 것으로 측정된 환자는 1일, 2일 또는 3일, 또는 1주 후 다시 시험될 수 있고, 환자 샘플에서 항체의 수준이 예정된 수준 미만으로 떨어진 경우, 환자는 제2 또는 후속 용량의 항체를 투여받을 수 있다.

[0986] 특정 실시양태에서, 항체는 신속한 방출로부터 약물을 보호할 담체, 예컨대, 이식물을 포함하는 조절 방출 제제, 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템으로 제제화될 수 있다. 생분해성 및 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴라젠, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 많은 제조 방법들이 특허를 받았거나 일반적으로 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌(Controlled Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Second Edition, J. Robinson and V. H. L. Lee, eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)을 참조한다.

[0987] 약학 조성물은 의료 장치에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 약학 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대, 미국 특허 제5,399,163호, 제5,383,851호, 제5,312,335호, 제5,064,413호, 제4,941,880호, 제4,790,824호 또는 제4,596,556호에 기재된 장치에 의해 투여될 수 있다. 잘 공지된 이식물 및 모듈의 예는 예를 들면, 조절된 속도로 약물을 분배하기 위한 이식가능한 마이크로관주 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,487,603호; 피부를 통해 약물을 투여하기 위한 치료 장치를 개시하는 미국 특허 제4,486,194호; 정확한 관주 속도로 약물을 전달하기 위한 약물 관주 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,447,233호; 연속적인 약물 전달을 위한 가변 유동 이식가능한 관주 장치를 개시하는 미국 특허 제4,447,224호; 다중챔버 구획을 포함하는 삼투압 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,439,196호; 및 삼투압 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,475,196호에서 논의되어 있다. 물론, 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈도 공지되어 있다.

[0988] 일부 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 예를 들면, 액체, 분무제 또는 에어로졸로서 예를 들면, 흡입, 경구 또는 코 전달, 예를 들면, 국소 도포, 예를 들면, 액체 또는 점적, 또는 흡입에 의해 투여된다.

- [0989] 본원에 기재된 항체 분자는 바이러스 감염 또는 감염의 증상의 치료를 위해 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 제2 약물과 함께 투여될 수 있다. 항체 분자 및 하나 이상의 제2 또는 추가 물질은 동일한 제제로 함께 제제화될 수 있거나 별개의 제제로 제제화될 수 있고, 동시적으로 또는 임의의 순서로 순차적으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0990] 용량 요법은 원하는 반응, 예컨대, 치료 반응 또는 병용 치료 효과를 제공하도록 조절된다. 일반적으로, (별개의 또는 함께 제제화된) 용량의 항체 분자와 제2 또는 추가 물질의 임의의 병용이 대상체에게 생체이용가능한 양의 상기 두 물질들을 제공하기 위해 이용될 수 있다.
- [0991] 본원에서 사용될 때, 단위 제형 또는 "고정된(정해진) 용량"은 치료될 대상체를 위한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 유닛을 의미하고, 각각의 유닛은 요구된 약학 담체 및 임의적으로 또 다른 물질과 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 예정된 양의 활성 화합물을 함유한다.
- [0992] 약학 조성물은 "치료 유효량"의 본원에 기재된 물질을 포함할 수 있다. 항체 분자가 제2 또는 추가 물질과 함께 투여되는 실시양태에서, 이러한 유효량은 투여된 제1 물질과 제2 또는 추가 물질의 병용 효과를 기초로 결정될 수 있다. 물질의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 원하는 반응, 예컨대, 하나 이상의 감염 파라미터의 호전, 또는 감염의 하나 이상의 증상, 예컨대, 오한, 발열, 인후통, 근육통, 두통, 기침, 무기력, 피로 및 일반적인 불편함의 호전을 이끌어내는 화합물의 능력에 따라 달라질 수도 있다. 또한, 치료 유효량은 치료적으로 유리한 효과가 조성물의 임의의 독성 또는 유해 효과를 능가하는 양이다.
- [0993] 한 실시양태에서, 예를 들면, 약학 제제로서 제공된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자의 투여는 하기 경로들 중 하나에 의해 달성된다: 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 피하, 심실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(액체, 산제, 연고, 크림, 분무제 또는 점적제), 점막, 코, 협측, 장, 설하; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입; 및/또는 경구 분무제, 코 분무제 및/또는 에어로졸.
- [0994] 병용 치료 및 예시적인 제2 또는 추가 물질
- [0995] 예를 들면, 약학 조성물로서 제공된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 단독으로 투여될 수 있거나 하나 이상의 다른 치료, 예를 들면, 제2 또는 추가 치료제의 투여와 함께 투여될 수 있다.
- [0996] 일부 실시양태에서, 병용은 필요한 항체 분자 또는 다른 치료의 용량을 낮출 수 있고, 이러한 점은 일부 실시양태에서 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 병용은 하나 또는 두 물질들의 전달 또는 효능을 향상시킬 수 있다. 물질들 또는 치료들은 (예를 들면, 환자에게 투여되는 단일 제제로서, 또는 동시에 투여되는 2개의 별개의 제제로서) 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0997] 이러한 제2 또는 추가 물질은 백신, 항-바이러스 물질 및/또는 추가 항체를 포함한다. 전형적인 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자와 함께 제제화되지 않지만, 다른 실시양태에서 함께 제제화된다.
- [0998] 일부 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질은 하기 효과들 중 하나 이상의 효과가 달성되도록 투여된다: 한 물질의 치료 수준 또는 치료 효과가 다른 물질의 치료 수준 또는 치료 효과와 중첩되거나; 검출가능한 수준의 두 물질들이 동시에 존재하거나; 치료 효과가 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 또는 제2 또는 추가 물질의 부재 하에서 관찰될 치료 효과보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 각각의 물질은 그 물질에 대해 결정된 용량 및 시간 일정으로 투여될 것이다.
- [0999] 제2 또는 추가 물질은 예를 들면, 인플루엔자의 치료 또는 예방용 물질일 수 있다. 예를 들면, 본원에서 제공된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 예를 들면, 치료 항체는 환자의 면역 시스템을 자극하도록 백신, 예를 들면, 본원에 기재된 백신 또는 인플루엔자 캡티드들의 혼합물(각테일로서도 공지되어 있음)과 함께 투여되어 인플루엔자 A의 특정 균주에 의한 감염을 예방할 수 있다. 다른 예에서, 제2 또는 추가 물질은 항-바이러스 물질(예를 들면, 항-NA 또는 항-M2 물질), 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드성 약제, 제2 치료 항체 분자(예를 들면, 항-HA 항체), 아즈비트, 프로테아제 또는 글리코시다제(예를 들면, 시알리다제) 등이다.
- [1000] 예시적인 항-바이러스 물질은 예를 들면, 백신, 뉴라미니다제 억제제 또는 뉴클레오사이드 유사체를 포함한다. 예시적인 항-바이러스 물질은 예를 들면, 지도부딘(zidovudine), 강사이클로비르(gancyclovir), 비다라빈(vidarabine), 이독수리딘(idoxuridine), 트리플루리딘(trifluridine), 포스카넷(foscarnet), 아사이클로비르(acyclovir), 리바비린(ribavirin), 아만타딘(amantadine), 레만티딘(remantidine), 사퀴나비르(saquinavir), 인디나비르(indinavir), 리토나비르(ritonavir), 알파-인터페론 및 다른 인터페론, 뉴라미니다제 억제제(예를

들면, 자나미비르(zanamivir)(릴렌자(Relenza)[®]), 오셀타미비르(oseltamivir)(타미플루(Tamiflu)[®]), 라니나미비르(laninamivir), 페라미비르(peramivir) 및 리만타딘(rimantadine)을 포함할 수 있다. 예시적인 제2 항체 분자는 예를 들면, Ab 67-11(미국 특허출원 제61/645,453호), FI6(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), FI28(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), C179(Okuno et al., J. Virol. 67:2552-8, 1993), F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009), CR9114(Dreyfus et al., Science 337:1343, 2012), 또는 CR6261(예를 들면, 문헌(Ekiert et al., Science 324:246, 2009) 참조)을 포함한다. 따라서, Ab 044는 항체들 중 임의의 항체와 함께 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 2개 이상의 결합 물질들, 예를 들면, 본원에 개시된 항체 분자들이 함께 투여될 수 있다(예를 들면, Ab 044가 Ab 032와 함께 투여될 수 있다). 병용의 경우, 두 물질들은 동일한 용량 유닛의 일부로서 투여될 수 있거나 별도로 투여될 수 있다. 인플루엔자 감염과 관련된 증상의 치료에 유용한 다른 예시적인 물질은 아세트아미노펜, 이부프로펜, 아스피린 및 나프록센이다.

[1001] 한 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질은 공-제제(co-formulation)로서 제공되고, 공-제제는 대상 체에게 투여된다. 예를 들면, 공-제제를 투여하기 24시간 이상 전 또는 후에 1회 용량의 항체 제제 및 이어서 1회 용량의 제2 또는 추가 물질 함유 제제를 별도로 투여하는 것도 가능하다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질은 별개의 제제로서 제공되고, 투여 단계는 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질을 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 순차적 투여는 동일한 날에(예를 들면, 서로 1시간 이내에, 또는 3시간, 6시간 또는 12시간 이상의 간격으로) 또는 상이한 날에 제공될 수 있다.

[1002] 일부 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질은 시간 간격을 두고 다회 용량으로서 각각 투여된다. 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질은 일반적으로 요법에 따라 각각 투여된다. 하나 또는 둘다에 대한 요법은 정기적인 주기성을 가질 수 있다. 항체 분자에 대한 요법은 제2 또는 추가 물질에 대한 요법과 상이한 주기성을 가질 수 있다(예를 들면, 한 물질이 다른 물질보다 더 빈번하게 투여될 수 있다). 한 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질 중 하나는 매주 1회 투여되고, 다른 물질은 매달 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질 중 하나는 예를 들면, 30분 초과 내지 1시간, 2시간, 4시간 또는 12시간 미만의 시간에 걸쳐 연속적으로 투여되고, 나머지는 볼루스로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 순차적 투여가 수행된다. 한 물질의 투여와 또 다른 물질의 투여 사이의 시간은 분, 시간, 일 또는 주일 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자는 또 다른 치료의 용량을 감소시키는 데에, 예를 들면, 투여되는 또 다른 물질과 관련된 부작용을 감소시키는 데에 사용될 수도 있다. 따라서, 병용은 항체 분자의 부재 하에서 사용될 용량보다 10%, 20%, 30% 또는 50% 이상 더 낮은 용량으로 제2 또는 추가 물질을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질은 임의의 적절한 방법에 의해, 예를 들면, 피하, 근육내 또는 정맥내 투여될 수 있다.

[1003] 일부 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질 각각은 이들 각각이 단일치료를 위해 처방되는 용량과 동일한 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 단독으로 투여되는 경우 효능을 위해 요구된 양 이하의 용량으로 투여된다. 마찬가지로, 제2 또는 추가 물질은 단독으로 투여되는 경우 효능을 위해 요구된 양 이하의 용량으로 투여될 수 있다.

[1004] 일부 경우, 본원에 기재된 제제, 예를 들면, 본 개시내용에서 특징지어진 항체 분자를 함유하는 제제는 하나 이상의 제2 또는 추가 물질을 포함하거나, 하나 이상의 제2 또는 추가 물질을 함유하는 제제와 함께 투여된다.

[1005] 한 실시양태에서, 예를 들면, 약학 제제로서 제공된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 복수의 입자, 예를 들면, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13 마이크론의 평균 입자 크기를 포함하는 입자의 흡입 또는 에어로졸 전달에 의해 투여된다.

[1006] 약학 조성물

[1007] 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 예컨대, 인플루엔자의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물로서 제제화될 수 있다.

[1008] 전형적으로, 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용될 때, "약학적으로 허용가능한 담체"는 생리학적으로 상용가능한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균제, 향진균제, 등장성 물질, 흡수 지연제 등을 포함한다.

[1009] "약학적으로 허용가능한 염"은 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고 임의의 원치않는 독성학적 효과를 부여하지 않는 염을 의미한다(예를 들면, 문헌(Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19) 참조). 이러한 염의 예로는 산 부가 염 및 염기 부가 염이 있다. 산 부가 염은 무독성 무기산, 예컨대, 염화수소산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등으로부터 유도된 염뿐만 아니라, 무독성 유기산, 예컨대, 지

방향족 모노카복실산 및 디카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 설폰산, 방향족 설폰산 등으로부터 유도된 염도 포함한다. 염기 부가 염은 알칼리성 토금속, 예컨대, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등으로부터 유도된 염뿐만 아니라, 무독성 유기 아민, 예컨대, N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등으로부터 유도된 염도 포함한다.

- [1010] 항체 분자를 포함하는 조성물은 당분야에서 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다. 약학 제제화는 잘 확립된 기술이고, 문헌(Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472)); 문헌(Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN: 0683305727)); 및 문헌(Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3rd ed. (2000) (ISBN: 091733096X))에 더 기재되어 있다.
- [1011] 약학 조성물은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 이들은 예를 들면, 액체 제형, 반고체 제형 및 고체 제형, 예컨대, 액체 용액(예를 들면, 주사가능한 용액 및 관주가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 환제, 산제, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 상기 제형은 의도된 투여 방식 및 치료 적용에 의해 좌우될 수 있다. 전형적으로, 본원에 기재된 물질을 위한 조성물은 주사가능한 또는 관주가능한 용액의 형태로 존재한다.
- [1012] 이러한 조성물은 비경구 방식(예를 들면, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사)에 의해 투여될 수 있다. 본원에서 사용될 때, 어구 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"은 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식으로, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 근육내(IM), 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 피부밑, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수강내, 경막외 및 흉골내 주사 또는 관주를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [1013] 약학 조성물은 멸균 주사가능한 제형(예를 들면, 피하 주사 또는 정맥내 관주에 적합한 제형)으로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 주사 또는 국소 적용에 적합한 액체 제형으로 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 건조된 제형, 예를 들면, 산제(예를 들면, 동결건조되고/되거나 멸균된 제제)로서 제공된다. 약학 조성물은 안정성을 향상시키는 조건 하에서, 예를 들면, 질소 하에서 또는 진공 하에서 제공될 수 있다. 건조된 물질은 주사 전에 수성 희석제(예를 들면, 물, 완충제, 염 용액 등)로 재구성될 수 있다.
- [1014] 한 실시양태에서, 항-HA 항체를 함유하는 약학 조성물은 코내로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-HA 항체를 함유하는 약학 조성물은 흡입, 예컨대, 경구 또는 코 흡입에 의해 투여된다.
- [1015] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 예를 들면, 국소 도포, 예를 들면, 액체 또는 점적제, 또는 흡입에 의한 예를 들면, 액체, 분무제 또는 에어로졸로서의 흡착, 경구 또는 코 전달에 적합하다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 예를 들면, 흡입 또는 에어로졸 전달에 적합한 복수의 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 평균 입자 크기는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13 마이크론이다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 예를 들면, 흡입 또는 에어로졸 전달에 적합한 건조된 산제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 습윤화제, 예를 들면, 물, 식염수 또는 생리학적 pH의 다른 액체의 포함을 통해 습윤 산제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 예를 들면, 코 또는 협강 내로의 전달에 적합한 점적제로서 제공된다.
- [1016] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 전달 디바이스, 예를 들면, 주사기, 점적기 또는 점적기 병, 흡입기, 또는 계량된 용량 장치, 예를 들면, 흡입기 내에 배치된다.
- [1017] 한 실시양태에서, 약학 조성물은 본 개시내용에서 특징지어진 항-HA 항체 분자의 중쇄 및 항-HA 항체 분자의 경쇄를 코딩하는 벡터, 예컨대, 아데노바이러스 관련 바이러스(AAV)-기초 벡터를 함유한다. 상기 벡터를 함유하는 조성물은 예컨대, 주사, 예를 들면, IM 주사에 의해 대상체, 예컨대, 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터의 조절 하에 있는 항-HA 항체를 코딩하는 유전자는 신체 내에서 발현되고, 재조합 항-HA 항체 분자는 순환계 내로 도입된다. 예를 들면, 문헌(Balazs et al., Nature 30:481:81-84, 2011)을 참조한다.
- [1018] 약학 조성물은 전형적으로 멸균되어야 하고 제조 및 저장의 조건 하에서 안정해야 한다. 약학 조성물은 투여에 대한 규제 및 산업 표준을 충족하다는 것을 보장하기 위해 시험될 수도 있다.
- [1019] 상기 조성물은 용액, 미세유화액, 분산액, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정돈된 구조물로서 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 용액은 요구된 양의 본원에 기재된 물질을 상기 나열된 성분들 중 하나 또는 이들의 조합물과 함께 적절한 용매에 도입한 후 필요에 따라 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 본원에 기재된 물질을, 기초 분산 매질 및 상기 나열된 성분들 중 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균 비

히클 내로 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 산제의 경우, 전형적인 제조 방법은 본원에 기재된 물질 및 임의의 추가 원하는 성분을 함유하는 미리 멸균 여과된 용액으로부터 상기 본원에 기재된 물질 및 임의의 추가 원하는 성분으로 구성된 분말을 생성하는 진공건조 및 동결건조이다. 용액의 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅제, 예컨대, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구된 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사가 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 물질, 예를 들면, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[1020] 약학 조성물은 단위 유닛 용량 및/또는 복수의 단위 유닛 용량으로서 대량으로 제공될 수 있고/있거나, 제조될 수 있고/있거나, 포장될 수 있고/있거나 판매될 수 있다. 전형적으로, 벌크 제제는 2, 5, 10, 20, 50 또는 100 유닛 이상의 용량을 함유할 것이다. 유닛 용량은 전형적으로 단위 투여로 환자 내로 도입된 양이다. 일부 실시양태에서, 유닛 용량의 일부만이 도입된다. 일부 실시양태에서, 작은 다회, 예를 들면, 1.5회, 2회, 3회, 5회 또는 10회만큼 많은 유닛 용량이 투여된다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 용량, 및/또는 이러한 용량의 편리한 분획, 예를 들면, 이러한 용량의 2분의 1 또는 3분의 1과 동등하다.

[1021] 면역원 및 백신

[1022] 본 발명의 항체는 1개 이상, 예를 들면, 2개 이상의 인플루엔자 균주에 대한 면역을 유도하고 일부 실시양태에서 이러한 인플루엔자 균주로부터 보호를 제공하는 데에 유용한 에피토프를 확인시켜주었다. 이들 에피토프는 본원에서 "광범위 면역원"으로서 지칭된다. 한 실시양태에서, 광범위 면역원은 면역을 유도하고, 일부 실시양태에서 하나 이상이 1군 균주, 및 1군 균주, 2군 균주 및 인플루엔자 B 균주로부터 선택된 제2 균주에 대한 보호를 부여한다. 이 용어가 본원에서 사용될 때, 광범위 면역원은 본 발명의 항체, 예를 들면, Ab 044, Ab 069, Ab 032 및 Ab 031 중 하나와 광범위 면역원의 결합을 허용하도록 HA, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA의 충분한 서열 및 3차원 구조를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 광범위 면역원은 본원에 기재된 항체, 예를 들면, Ab 044, Ab 069, Ab 032 및 Ab 031 중 하나의 에피토프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 광범위 면역원은 Ab 67-11, FI6, FI28, C179 및 CR6261 중 하나 이상에 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, Ab 044는 천연 HA, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA에 결합하는 친화성의 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 이상의 친화성으로 광범위 면역원에 결합한다. 한 실시양태에서, CR6261은 천연 HA, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA에 결합하는 친화성의 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 친화성으로 광범위 면역원에 결합한다. 한 실시양태에서, 광범위 면역원은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 20개, 30개 또는 40개 이상의 잔기에 의해 야생형과 상이하다. 한 실시양태에서, 광범위 면역원은 천연 HA, 예를 들면, 1군 균주, 예를 들면, H1N1 균주, 예를 들면, A/사우쓰 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토 리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들면, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 HA에 결합하는 친화성의 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 친화성으로 Ab 67-11, FI6, FI28, C179 및 CR6261 중 하나 이상에 결합한다. 한 실시양태에서, 광범위 면역원은 CR626에 대한 그의 친화성보다 10%, 30%, 50%, 100% 또는 200% 이상 더 큰 친화성으로 Ab 044에 결합한다. 한 실시양태에서, Ab 044, Ab 069, Ab 032 및 Ab 031 중 하나, 예를 들면, Ab 044의 에피토프는 광범위 면역원 상의 면역우성 에피토프이다.

[1023] 본원에서 사용될 때, 용어 "광범위 백신"은 광범위 면역원 또는 유기체, 예를 들면, 인플루엔자 바이러스에 대한 항체 또는 면역의 형성을 유도할 수 있는 광범위 면역원, 또는 광범위 면역원을 코딩하는 핵산을 포함하는 제제를 의미한다. 광범위 면역원은 유기체, 예를 들면, 인플루엔자 바이러스로부터의 사멸된 또는 약화된 바이러스 또는 항원성 결정인자를 포함할 수 있다. 전형적으로, 광범위 백신은 하나 이상의 추가 성분, 예를 들면, 담체, 아ジュ반트 등을 포함할 것이다.

[1024] 한 실시양태에서, 광범위 백신은 2개의 광범위 면역원, 또는 2개의 광범위 면역원을 코딩하는 핵산을 포함한다.

[1025] 본원에 개시된 광범위 면역원, 및 광범위 면역원 또는 광범위 면역원을 코딩하는 핵산을 포함하는 백신(광범위 백신)은 대상체, 예를 들면, 인간 대상체에서 본원에 기재된 하나 이상의 인플루엔자 바이러스에 대한 면역 반응을 이끌어내는 데에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 광범위 백신은 본원에 기재된 인플루엔자 바이러스

들 중 하나 이상에 대한 보호를 부여한다(예를 들면, 감염을 발생시킬 기회 또는 감염의 증상을 감소시키거나 감염의 중증도를 완화한다). 본 발명의 광범위 백신은 광범위 면역원을 포함하는 HA 폴리펩티드, 광범위 면역원을 포함하는 HA 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 광범위 면역원을 포함하는 입자, 예를 들면, VLP, 리포좀, 나노입자 또는 미세입자, 또는 광범위 면역원을 코딩하는 핵산을 포함할 수 있다. 백신은 살아있는 또는 불활성화된, 예를 들면, 복제 결핍 바이러스를 포함할 수 있다. 인플루엔자뿐만 아니라 다른 바이러스도 광범위 백신에서 사용될 수 있다.

[1026] 본원에서 사용될 때, 용어 "면역원", "항원성 제제" 또는 "항원성 조성물"은 척추동물, 예를 들면, 포유동물, 예를 들면, 인간에게 투여될 때 면역 반응을 유도할 수 있는 제제를 의미한다.

[1027] 백신 제제

[1028] 광범위 면역원, 예를 들면, 광범위 면역원을 포함하는 폴리펩티드, VLP, 리포좀, 나노입자 또는 미세입자는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 조성물로 제제화될 수 있다. 광범위 면역원을 코딩하는 핵산은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 조성물로 제제화될 수 있다. 담체 또는 부형제는 그 자신이 조성물을 제공받는 동물에게 유해한 면역 반응의 생성을 유도하지 않고 과도한 독성을 야기하지 않으면서 백신 성분으로서 투여될 수 있는 약제이다. 본원에서 사용될 때, 용어 "약학적으로 허용가능한 백신 성분"은 포유동물, 예를 들면, 인간에서의 사용에 대해 연방정부 또는 주정부의 규제 관청에 의해 승인되었거나 미국 약전, 유럽 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 나열되어 있는 성분, 예를 들면, 담체를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체의 비-제한적 예로는 식염수, 완충된 식염수, 텍스트로스, 물, 글리세롤, 멸균 등장성 수성 완충제, 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 및 이들의 조합물이 있다. 한 실시양태에서, 제제는 백신을 인간에게 투여하는 데에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 멸균 상태이고/이거나 미립자 물질을 함유하지 않고/않거나 발열원성을 나타내지 않는다. 백신은 습윤화제, 유화제 및 완충제 중 하나 이상도 포함할 수 있다. 백신은 고체 제형, 예를 들면, 동결건조된 산제, 액체 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 환제, 캡슐제, 지속 방출 제제 또는 산제일 수 있다.

[1029] 일부 실시양태에서, 광범위 백신은 하나 이상의 아주변트를 포함할 수 있다. 아주변트는 면역 반응을 향상시키는 물질이고 이들의 용도는 당분야에서 공지되어 있다(예를 들면, 문헌("Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach", Pharmaceutical Biotechnology, Volume 6, Eds. Powell and Newman, Plenum Press, New York and London, 1995) 참조). 아주변트의 비-제한적 예로는 완전 프로인트 아주변트(CFA), 불완전 프로인트 아주변트(IFA), 스쿠알렌, 스쿠알란, 수산화알루미늄, 알루미늄 염, 칼슘 염, 및 남아메리카 나무 퀴라자 사포나리아 몰리나(Quillaja Saponaria Molina)의 나무껍질로부터 유래된 사포닌 분획(예를 들면, QS21)이 있다. 일부 실시양태에서, 아주변트는 오일 및 물을 포함하는 유화액일 수 있다. 오일상은 스쿠알렌, 스쿠알란 및/또는 계면활성제를 포함할 수 있다. 계면활성제는 비-이온성 계면활성제, 예를 들면, 소르비탄 또는 만나이드의 모노-C12-C24-지방산 또는 디-C12-C24-지방산 에스테르일 수 있다.

[1030] 톨-유사 수용체(TLR)에 의해 인식되는 분자의 합성 변이체도 아주변트로서 사용될 수 있다. TLR은 신체가 병원체와 관련된 분자 패턴을 인식함으로써 자가 분자와 비-자가 분자를 구별하는 데에 도움을 준다. TLR에 의해 인식되는 분자는 이중 가닥 RNA, 지질다당류, 바이러스 특이적 또는 세균 특이적 변형을 갖는 단일 가닥 RNA, 및 바이러스 특이적 또는 세균 특이적 변형을 갖는 DNA를 포함한다. TLR에 의해 인식되는 이들 천연 발생 분자들의 성질을 모방하는 합성 분자는 면역 반응을 유발하는 데에 도움을 주므로 아주변트로서 사용될 수 있다. 이러한 합성 분자의 비-제한적 예로는 폴리리보이노신산:폴리리보사이티딜산(폴리(I:C)), 하나 이상의 잠겨진 핵산 뉴클레오타이드를 갖는 이중 가닥 핵산, 약독화된 지질 A 유도체(ALD)(예를 들면, 모노포스포릴 지질 A 및 3-테아실 모노포스포릴 지질 A) 및 이미퀴모드가 있다.

[1031] 백신은 면역 자극제와 함께 제제화될 수 있거나 면역 자극제의 투여와 함께 투여될 수 있다. 면역 자극제는 면역 시스템의 반응을 증가시키는 분자이다. 면역 자극제의 비-제한적 예로는 면역자극 활성, 면역증강 활성 및 전구염증 활성을 갖는 사이토카인, 림포카인 및 케모카인, 예컨대, 인터류킨(예를 들면, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-12, IL-13), 성장인자(예를 들면, 과립구-대식세포(GM)-콜로니 자극 인자(CSF)); 및 다른 면역자극 분자, 예컨대, 대식세포 염증성 인자, Flt3 리간드, B7.1, B7.2 등이 있다. 면역 자극제는 VLP와 동일한 제제로 투여될 수 있거나 별도로 투여될 수 있다. 면역 자극제는 단백질로서, 또는 면역자극 단백질을 발현할 수 있는 핵산으로서 투여될 수 있다.

[1032] 투여

- [1033] 일반적으로, 광범위 백신은 하나 이상의 인플루엔자 균주에 대한 면역 반응을 자극하기에 충분한 유효량으로 투여될 것이다. 백신 용량은 임상 인자, 예를 들면, 연령, 신체 상태, 체중, 성별, 식습관 및 투여 시간에 기초하여 이 범위 내에서 조절될 수 있다.
- [1034] 광범위 면역원 또는 광범위 백신을 투여하는 방법은 장 투여 및 비경구 투여를 포함한다. 이들은 경막외 또는 점막 투여(예를 들면, 코내 및 경구 또는 폐 경로, 또는 좌제)에 의해 제공될 수도 있다. 이들은 흡입, 또는 협강 또는 비강과의 직접적인 접촉에 의해 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 광범위 면역원 또는 광범위 백신은 근육내, 정맥내, 피하, 경피 또는 피내 투여된다. 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들면, 관주 또는 볼루스 주사; 상피 또는 점막피부 내층(예를 들면, 구강 점막, 결장, 결막, 비인두, 인두, 질, 요도, 방광 및 장 점막 등)을 통한 흡수; 및 임의의 편리한 수단, 예를 들면, 바늘 및 주사기 또는 무바늘 주사 장치를 이용한 주사, 점적, 큰 입자를 포함하는 에어로졸, 또는 상부 호흡관 내로의 분무에 의해 투여될 수 있다. 광범위 면역원 또는 백신은 다른 생물학적 활성 물질, 예를 들면, 면역원성 물질, 예를 들면, 항-바이러스제 및/또는 항생제와 함께 투여될 수 있다.
- [1035] 일부 실시양태에서, 광범위 면역원 또는 광범위 백신은 면역화 부위에서 면역 반응을 이끌어내기 위해 점막 조직을 표적화하도록 투여된다. 예를 들면, 점막 조직은 특정 점막 표적화 성질을 갖는 아류번트를 함유하는 조성물의 경구 투여를 이용함으로써 면역화를 위해 표적화될 수 있다. 표적화될 수 있는 점막 조직의 예로는 장 관련 림프 조직(GALT), 비인두 림프 조직(NALT) 및 기관지 관련 림프 조직(BALT)이 있으나 이들로 한정되지 않는다.
- [1036] 광범위 면역원 또는 광범위 백신은 예를 들면, 대상체에게의 순차적 투여에 의해 용량 일정에 따라 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 제1 용량이 투여되고 일정한 시간 후 제2 용량이 투여된다. 제1 용량과 제2 용량 사이의 시간은 2주 내지 1년, 예를 들면, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월 또는 약 5개월 내지 약 6개월일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 제2 용량이 투여된 후, 제1 용량으로부터 일정한 시간 후 제3 용량이 투여된다. 제1 용량과 제3 용량 사이의 시간은 약 3개월 내지 약 2년 이상, 예를 들면, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월 또는 약 7개월 내지 약 1년일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈청, 소변 및/또는 점막 분비물 중의 특정 면역글로불린의 수준이 역치 미만으로 떨어질 때 제2 용량, 제3 용량 또는 그 이상의 용량이 투여된다. 한 실시양태에서, 제1 용량과 제2 용량 사이의 시간은 약 1개월이고 제1 용량과 제3 용량 사이의 시간은 약 6개월이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 용량과 제2 용량 사이의 시간은 약 6개월이다. 일부 실시양태에서, 예를 들면, 대상체가 신생아 또는 유아일 때, 용량은 유년기 전체에 걸쳐 투여될 수 있다. 대상체를 감염의 증가된 위험에 놓이게 하는 다른 인자, 예를 들면, 건강 관리 종사자, 보육 종사자, 어린 소아의 가족 구성원, 노인 및/또는 손상된 심폐 기능을 갖는 개체인 대상체는 용량 일정에 영향을 미칠 수 있다(예를 들면, 대상체가 보다 많은 용량 또는 보다 빈번한 용량을 복용하기를 요구할 수 있다). 다회 용량이 요구되는 경우, 용량은 동일한 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [1037] 당업자는 광범위 면역원 또는 광범위 백신의 용량을 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들면, 용량은 보호 또는 치료 면역 반응을 이끌어내는 용량을 확인함으로써, 예를 들면, 혈청에서 특정 면역글로불린의 수준을 측정하거나 대상체의 혈청, 소변 또는 점막 분비물 샘플에서 항체의 역치 비를 측정함으로써 결정될 수 있다. 용량은 동물, 예를 들면, 기니아 피그, 햄스터, 흰담비, 친칠라, 마우스 또는 래트에서의 연구로부터 결정될 수 있다. 동물은 특정 감염 물질에 의해 야기된 질환의 연구에서 대상체로서 사용되기 위해 상기 감염 물질에 대한 천연 숙주일 필요는 없다. 용량은 당분야에서 상용적인, 인간에서의 임상 연구로부터 결정될 수도 있다. 당업자는 투여 경로가 용량에 영향을 미칠 것임을 이해할 것이다. 용량은 시험관내 연구 또는 동물 모델을 이용한 연구로부터 취득된 용량-반응 곡선으로부터 계산될 수도 있다.
- [1038] 광범위 면역원 또는 백신은 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 야기된 질환을 갖지 않거나 인플루엔자 바이러스에 의해 감염되지 않았고 현재 감염되지 않은 대상체에게 투여될 수 있다(예를 들면, 광범위 면역원 또는 백신은 감염의 위험에 있는 대상체에게 투여될 수 있다). 광범위 면역원 또는 백신은 예를 들면, 제2 균주에 의한 감염으로부터 보호하기 위해 제1 인플루엔자 균주에 의해 감염된 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 광범위 면역원 또는 백신은 제1 균주로부터 보호한다. 일부 실시양태에서, 광범위 면역원 또는 백신은 제1 균주로부터 보호하지 않는다.
- [1039] 일부 실시양태에서, 대상체는 성인, 50세 초과와 성인, 18세 미만의 청소년, 2세 미만의 유아 또는 6개월 미만의 영아이다.
- [1040] 한 실시양태에서, 대상체는 폐의 장애, 예를 들면, 만성 섬유증, 폐기종, 천식 또는 세균 감염, 또는 심혈관 질

환에 대한 위험에 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역손상된다. 한 실시양태에서, 대상체는 건강 관리 제공자, 예를 들면, 의사, 간호사 또는 조무사이다. 한 실시양태에서, 상기 대상체는 일하거나, 정기적으로 방문하거나, 병원, 간호실, 보조 관리 시설, 진료실 또는 의사의 사무실에서 생활한다.

- [1041] 광범위 면역원 및 광범위 백신은 예를 들면, 인플루엔자 감염의 하나 이상의 증상 또는 효과를 예방하거나, 지연시키거나 최소화하기 위해 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료 또는 물질과 함께, 예를 들면, 제2 또는 추가 물질의 투여와 함께 투여될 수 있다.
- [1042] 일부 실시양태에서, 병용은 필요한 광범위 백신 또는 다른 치료의 용량을 낮출 수 있고, 이것은 일부 실시양태에서 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 병용은 하나 또는 두 물질들의 전달 또는 효능을 향상시킬 수 있다. 물질들 또는 치료들은 (예를 들면, 환자에게 투여되는 단일 제제로서, 또는 동시에 투여되는 2개의 별개의 제제로서) 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다.
- [1043] 이러한 제2 또는 추가 물질은 다른 백신, 항-바이러스 물질 및/또는 항체를 포함한다. 전형적인 실시양태에서, 제2 또는 추가 물질은 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자와 함께 제제화되지 않지만, 다른 실시양태에서 함께 제제화된다.
- [1044] 일부 실시양태에서, 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질은 하기 효과들 중 하나 이상의 효과가 달성되도록 투여된다: 한 물질의 치료 수준 또는 치료 효과가 다른 물질의 치료 수준 또는 치료 효과와 중첩되거나; 검출가능한 수준의 두 물질들이 동시에 존재하거나; 치료 효과가 광범위 백신, 또는 제2 또는 추가 물질의 부재 하에서 관찰될 치료 효과보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 각각의 물질은 그 물질에 대해 결정된 용량 및 시간 일정으로 투여될 것이다.
- [1045] 제2 또는 추가 물질은 예를 들면, 인플루엔자의 치료 또는 예방용 물질일 수 있다. 예를 들면, 본원에서 제공된 광범위 백신은 환자의 면역 시스템을 자극하도록 또 다른 백신, 예를 들면, 인플루엔자 켈티드들의 혼합물(각테일로서도 공지되어 있음)과 함께 투여되어 인플루엔자 A의 특정 균주에 의한 감염을 예방할 수 있다. 다른 예에서, 제2 또는 추가 물질은 항-바이러스 물질(예를 들면, 항-NA 또는 항-M2 물질), 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드성 물질, 제2 치료 항체 분자(예를 들면, 항-HA 항체), 아주번트, 프로테아제 또는 글리코시다제(예를 들면, 시알리다제) 등이다.
- [1046] 예시적인 항-바이러스 물질은 예를 들면, 백신, 뉴라미니다제 억제제 또는 뉴클레오시드 유사체를 포함한다. 예시적인 항-바이러스 물질은 예를 들면, 지도부딘, 강사이클로비르, 비다라빈, 이독수리딘, 트리플루리딘, 포스카넷, 아사이클로비르, 리바비린, 아만타딘, 레만티딘, 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 알파-인터페론 및 다른 인터페론, 뉴라미니다제 억제제(예를 들면, 자나미비르(릴렌자[®]), 오셀타미비르(타미플루[®]), 라니나미비르, 페라미비르) 및 리만타딘을 포함할 수 있다. 예시적인 항체 분자는 예를 들면, Ab 67-11(미국 특허출원 제61/645,453호), FI6(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), FI28(미국 특허출원 공보 제2010/0080813호), C179(Okuno et al., J. Virol. 67:2552-8, 1993), F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009), CR9114(Dreyfus et al., Science 337:1343, 2012), 또는 CR6261(예를 들면, 문헌(Ekiert et al., Science 324:246, 2009) 참조)을 포함한다. 다른 예시적인 항체는 본원에 기재된 항체, 예를 들면, Ab 044, Ab 069, Ab 032 또는 Ab 031을 포함한다. 병용의 경우, 두 물질들은 동일한 용량 유닛의 일부로서 투여될 수 있거나 별도로 투여될 수 있다. 인플루엔자 감염과 관련된 증상의 치료에 유용한 다른 예시적인 물질은 아세트아미노펜, 이부프로펜, 아스피린 및 나프록센이다.
- [1047] 한 실시양태에서, 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질은 별도의 제제로서 제공되고, 투여 단계는 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질을 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 순차적 투여는 동일한 날에(예를 들면, 서로 1시간 이내에, 또는 3시간, 6시간 또는 12시간 이상의 간격으로) 또는 상이한 날에 제공될 수 있다.
- [1048] 일부 실시양태에서, 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질은 시간 간격을 두고 다회 용량으로서 각각 투여된다. 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질은 일반적으로 요법에 따라 각각 투여된다. 하나 또는 둘다에 대한 요법은 정기적인 주기성을 가질 수 있다. 광범위 백신에 대한 요법은 제2 또는 추가 물질에 대한 요법과 상이한 주기성을 가질 수 있다(예를 들면, 한 물질이 다른 물질보다 더 빈번하게 투여될 수 있다). 한 실시양태에서, 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질 중 하나는 매주 1회 투여되고, 다른 물질은 매달 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질 중 하나는 예를 들면, 30분 초과 내지 1시간, 2시간, 4시간 또는 12시간 미만의 시간에 걸쳐 연속적으로 투여되고, 나머지는 볼루스로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 순차적 투여가 수행된다. 한 물질의 투여와 또 다른 물질의 투여 사이의 시간은 분, 시간, 일 또는 주일 수 있다. 본원에

기재된 광범위 백신은 또 다른 치료의 용량을 감소시키는 데에, 예를 들면, 투여되는 또 다른 물질과 관련된 부작용을 감소시키는 데에 사용될 수도 있다. 따라서, 병용은 광범위 백신의 부재 하에서 사용될 용량보다 10%, 20%, 30% 또는 50% 이상 더 낮은 용량으로 제2 또는 추가 물질을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질은 임의의 적절한 방법, 예를 들면, 피하, 근육내 또는 정맥내 투여될 수 있다.

[1049] 일부 실시양태에서, 광범위 백신 및 제2 또는 추가 물질 각각은 이들 각각이 단일치료를 위해 처방되는 용량과 동일한 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 광범위 백신은 단독으로 투여되는 경우 효능을 위해 요구된 양 이하의 용량으로 투여된다. 마찬가지로, 제2 또는 추가 물질은 단독으로 투여되는 경우 효능을 위해 요구된 양 이하의 용량으로 투여될 수 있다.

[1050] 일부 경우, 본원에 기재된 제제, 예를 들면, 본 개시내용에서 특징지어진 광범위 백신을 함유하는 제제는 하나 이상의 제2 또는 추가 물질, 예를 들면, 하나의 제2 또는 추가 물질을 포함하거나, 하나 이상의 제2 또는 추가 물질을 함유하는 제제와 함께 투여된다.

[1051] 한 실시양태에서, 광범위 백신의 투여는 하기 경로들 중 하나에 의해 달성된다: 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 피하, 심실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(액체, 산제, 연고, 크림, 분무제 또는 점적제), 점막, 코, 협측, 장, 설하; 기관내 점적주입, 기관지 점적주입 및/또는 흡입; 및/또는 경구 분무제, 코 분무제 및/또는 에어로졸.

[1052] 한 실시양태에서, 광범위 백신은 복수의 입자, 예를 들면, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13 마이크론의 평균 입자 크기를 포함하는 입자의 흡입 또는 에어로졸 전달에 의해 투여된다.

[1053] 본 발명의 백신은 본원의 임의의 부분에서 본 발명의 항체를 사용한 치료와 관련하여 논의된 제2 작용제(물질)(agent) 또는 치료와 병용될 수 있다.

[1054] 바이러스-유사 입자

[1055] 광범위 면역원은 바이러스-유사 입자(VLP)로 제공될 수 있다. VLP는 바이러스와 일부 성분 및 구조적 유사성을 공유하지만 일반적으로 감염성을 갖지 않는 구조물이다. VLP는 전형적으로 바이러스 계통을 결여하므로 복제할 수 없다. VLP는 전형적으로 관심있는 항원성 단백질을 포함하는 하나 이상의 바이러스 단백질을 세포에서 클로닝하고 함께 발현시키고 관심있는 항원성 단백질을 포함하는 VLP를 세포로부터 회수함으로써 제조될 수 있다. 이것은 이하에 보다 상세히 기재되어 있다.

[1056] 클로닝

[1057] 분자 클로닝 방법은 당분야에서 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Berger and Kimmel, Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology, Vol. 152 Academic Press, Inc., San Diego, Calif., and Sambrook et al, Molecular Cloning-A Laboratory Manual (3rd Ed.), Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 2000) 참조). 분자 클로닝 방법은 폴리펩티드 내에서의 아미노산의 결실, 삽입, 치환 및 다른 변경을 허용하는 폴리펩티드 조작 및 돌연변이유발 기법을 포함한다. 분자 클로닝 방법은 폴리펩티드를 코딩하거나, 폴리펩티드의 발현을 증가시키거나, 감소시키거나 조절하거나 다른 방식으로 변경시키는 핵산의 단리 및 조작 기법도 포함한다. 분자 클로닝 방법은 폴리펩티드 및 핵산의 유전적 조작 및 발현을 용이하게 하는 벡터도 포함한다.

[1058] 벡터는 핵산이 세포 또는 살아있는 유기체들 사이에서 복제될 수 있게 하거나 전염될 수 있게 하는 비히클이다. 벡터는 플라스미드, 바이러스, 박테리오파지, 전구바이러스, 파지미드, 트랜스포존 또는 인공 염색체일 수 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 벡터는 자율적으로 복제할 수 있거나 숙주 세포 또는 유기체의 기구를 통해 복제할 수 있다. 벡터는 단리된 형태, 또는 다른 성분, 예를 들면, 단백질과 복합체 형태로 존재할 수 있는 DNA 및/또는 RNA를 포함할 수 있다. 분자 클로닝 방법은 외생성 핵산을 벡터 내로 삽입하여 핵산 및/또는 폴리펩티드, 예를 들면, 인플루엔자 HA의 발현을 위한 구축물을 생성하는 데에 이용될 수 있다.

[1059] 발현

[1060] 외생성 핵산 및/또는 폴리펩티드를 발현하는 방법은 당분야에서 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Sambrook) 참조). 전형적으로, 외생성 발현은 전술된 방법을 이용함으로써 생성된 발현 구축물을 숙주 세포 또는 유기체 내로 도입하는 단계 및 숙주 세포의 생화학적 기구가 외래 핵산 및/또는 폴리펩티드 중 하나 이상을 생성하게 하는 단계를 수반한다. 숙주 세포는 원핵 세포, 예를 들면, 세균, 또는 진핵 세포, 예를 들면, 진균, 식물, 조류, 양서류, 선충, 곤충 또는 포유동물, 예를 들면, 마우스, 햄스터, 원숭이 또는 인간 세포일 수 있으나, 이들

로 한정되지 않는다. 곤충 세포의 예로는 Sf9, SfZ1, 하이 파이프(High Five) 세포 및 드로소필라 S2 세포가 있다. 진균(효모를 포함함) 숙주 세포의 예로는 사카로마이세스 세레비지애(*S. cerevisiae*), 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)의 종, 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 아스페길러스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 쉬조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*), 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 및 야로위아 리폴라이티카(*Yarrowia lipolytica*.)가 있다. 포유 동물 세포의 예로는 COS 세포, 새끼 햄스터 신장 세포, 마우스 L 세포, LNCaP 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 인간 배아 신장(HEK) 세포, 아프리카 녹색 원숭이 세포, CV1 세포, HeLa 세포, MDCK 세포, Vero 및 Hep-2 세포가 있다. 양서류 세포의 한 예는 제노퍼스 라비스(*Xenopus laevis*)의 난모세포이다. 원핵 세포의 예로는 이. 콜라이(*E. coli*), 바실러스 서브틸리스(*B. subtilis*) 및 마이코박테리아가 있다. 숙주 세포는 다세포 유기체의 일부일 수 있거나 시험관내에서, 예를 들면, 조직, 장기, 세포의 혼합된 집단, 또는 세포의 클론 집단에서 성장될 수 있다. 발현 구축물은 예를 들면, 형질감염, 형질도입, 형질전환, 전기천공, 미세주입, 지질감염 또는 감염에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다.

[1061] VLP는 외생성 폴리펩티드의 발현을 가능하게 하는 하나 이상의 구축물이 도입되어 있는 숙주 세포를 배양함으로써 제조될 수 있다. 외생성 단백질은 인플루엔자 바이러스의 폴리펩티드, 예를 들면, M1, HA 또는 NA; M1, HA 또는 NA의 단편; 또는 M1, HA 또는 NA의 변이체와 동일하거나 이러한 폴리펩티드로부터 유도된 폴리펩티드일 수 있다. 발현 구축물은 하나 이상의 추가 요소, 예를 들면, 마커, 예를 들면, 선택 마커, 또는 복제기점을 함유할 수 있다. VLP의 제조를 위해 세포를 성장시키는 방법은 회분식, 유가식, 연속식 및 관주식 세포 배양 기법을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. VLP 제조의 효율을 증가시키기 위한 방법 및 시약이 사용될 수 있다. 예를 들면, 숙주 세포 내에서 외생성 폴리펩티드(들)의 수송을 용이하게 하기 위해 리더 서열, 예를 들면, 신호 서열이 하나 이상의 외생성 폴리펩티드, 예를 들면, M1, HA 및/또는 NA에 추가될 수 있다.

[1062] *VLP의 단리 및 정제*

[1063] 당분야에서 공지된 방법, 예컨대, 밀도 구배 원심분리, 여과, 이온 교환 크로마토그래피 및 겔 여과 크로마토그래피를 이용하여 VLP를 단리하고 정제할 수 있다. 전술된 방법을 이용하여 VLP를 숙주 세포로 제조하고 배양 배지 내로 분비시킨다. 배양 배지로부터 VLP를 단리하고 정제하기 위한 전형적인 단계적 절차는 (1) VLP를 농축하기 위한 배양 배지의 한외여과, (2) 배양 배지의 성분을 제거하기 위한 VLP의 정용여과, (3) 세포 debris 및 미립자를 제거하기 위한 수크로스 밀도 구배 상에서의 VLP의 원심분리, 및 (4) 핵산을 제거하기 위한 VLP의 음이온 교환 크로마토그래피를 포함한다.

[1064] 소포체(Vesicles)

[1065] 광범위 면역원을 소포체 내로 도입하거나 소포체로 포장할 수 있다. 전형적으로, 소포체는 양친매성 분자(예를 들면, 지방산, 지질, 스테로이드 등)를 포함하는 하나 이상의 이중층에 의해 둘러싸인 수성 구획을 갖는다. 광범위 면역원은 소포체의 수성 코어 내에 함유될 수 있거나 양친매성 이중층에 편재화될 수 있다.

[1066] 일부 실시양태에서, 소포체의 양친매성 분자는 비이온성, 예를 들면, 비이온성 계면활성제이다. 예를 들면, 비이온성 양친매성 분자는 글리세롤 기체의 에스테르-연결된 계면활성제일 수 있다. 이러한 글리세롤 에스테르는 2개의 고급 지방족 아실 기체 중 하나, 예를 들면, 각각의 아실 모이어티 내에 10개 이상의 탄소 원자를 함유하는 아실 기를 포함할 수 있다. 이러한 글리세롤 에스테르 기체의 계면활성제는 하나 초과인 글리세롤 유닛, 예를 들면, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 글리세롤 유닛을 포함할 수 있다. 글리세롤 모노에스테르, 예를 들면, C12-C20 알칸올 또는 알켄올 모이어티, 예를 들면, 카프로일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 올레일 또는 스테아로일을 함유하는 글리세롤 모노에스테르를 사용할 수 있다. 글리세롤 기체의 예시적인 에스테르-연결된 계면활성제는 1-모노팔미토일 글리세롤이다.

[1067] 소포체 이중층의 비이온성 양친매성 분자는 에테르-연결된 계면활성제일 수도 있다. 예를 들면, 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 저급 지방족 글리콜, 예컨대, 에틸렌 글리콜을 갖는, 글리세롤 또는 글리콜 기체의 에테르-연결된 계면활성제를 사용할 수 있다. 이러한 글리콜 기체의 계면활성제는 하나 초과인 글리콜 유닛, 예를 들면, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 글리콜 유닛을 포함할 수 있다(예를 들면, 디글리콜세틸 에테르 및/또는 폴리옥시에틸렌-3-라우릴 에테르). C12-C20 알칸올 또는 알켄올 모이어티, 예를 들면, 카프릴, 라우릴, 미리스틸, 세틸, 올레일 또는 스테아릴을 함유하는 글리콜 또는 글리세롤 모노에테르를 포함하는 글리콜 또는 글리세롤 모노에테르를 사용할 수 있다. 양친매성 분자로서 사용될 수 있는 에틸렌 옥사이드 축합 생성물의 예에 대해서는 PCT 공개 공보 제W088/06882호를 참조한다(예를 들면, 폴리옥시에틸렌 고급 지방족 에테르 및 아민 계면활성제). 에테르-연결된 계면활성제의 비-제한적 예로는 1-모노세틸 글리세롤 에테르 및 디글리콜세틸 에테르가 있다.

- [1068] 일부 실시양태에서, 비이온성 계면활성제를 포함하는 소포체는 이온성 양친매성 분자도 포함할 수 있다. 예를 들면, 이온성 양친매성은 소포체가 음으로 하전되게 할 수 있고, 이것은 소포체를 안정화시키고 분산을 촉진하는 데에 도움을 줄 수 있다. 소포체 내로 도입될 수 있는 이온성 양친매성 분자는 고급 알칸산 및 알켄산(예를 들면, 팔미트산, 올레산), 및 산성 기를 함유하는 다른 화합물, 예를 들면, 포스페이트(예를 들면, 디알킬 포스페이트, 예를 들면, 디세틸포스페이트, 또는 포스파티드산 또는 포스파티딜 세린) 및 설페이트 모노에스테르(예를 들면, 고급 알킬 설페이트, 예를 들면, 세틸설페이트)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 이온성 양친매성은 중량 기준으로 비이온성 계면활성제의 1% 내지 30%, 2% 내지 20%, 또는 5% 내지 15%의 양으로 존재할 수 있다.
- [1069] 일부 실시양태에서, 소포체는 이중층을 형성할 수 있는 고분자량 소수성 분자, 예를 들면, 스테로이드, 예를 들면, 콜레스테롤을 추가로 포함할 수 있다. 스테로이드의 존재는 예를 들면, 물성을 이중층에 부여함으로써 이중층의 형성을 용이하게 할 수 있다. 스테로이드는 중량 기준으로 비이온성 계면활성제의 20% 내지 120%, 25% 내지 90%, 또는 35% 내지 75%의 양으로 존재할 수 있다.
- [1070] 일부 실시양태에서, 소포체는 빌로솜(bilosome)(예를 들면, 미국 특허 제5,876,721호 참조)일 수 있다. 본원에서 사용될 때, "빌로솜"은 점막을 횡단하는 지질-유사 분자의 수송을 용이하게 하는 비이온성 계면활성제 및 수송 항상 분자를 포함하는 소포체이다.
- [1071] 비이온성 계면활성제를 포함하는 소포체의 제조 방법은 당분야에서 공지되어 있다. 당업자는 이러한 방법이 광범위 면역원을 포함하는 소포체의 제조에 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [1072] 바이러스 벡터
- [1073] 광범위 면역원은 인플루엔자 바이러스로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 광범위 면역원은 HA 폴리펩티드, 예를 들면, 야생형과 상이한 HA 폴리펩티드로 도입된다. 일부 실시양태에서, 광범위 면역원을 포함하는 HA 폴리펩티드는 야생형 서열, 예를 들면, 조작된 서열이 아니다. 이 폴리펩티드는 비리온의 제조 동안 상기 폴리펩티드를 트랜스로 제공함으로써 비리온 내로 도입될 수 있거나, 바이러스의 게놈이 상기 폴리펩티드를 생성하도록 조작될 수 있다. 어느 경우든 광범위 면역원을 포함하는 바이러스 입자가 생성된다. 한 실시양태에서, 바이러스는 약독화된 표현형을 갖도록 조작된다(예를 들면, 바이러스는 인간 세포에서 전혀 복제될 수 없거나 매우 낮은 수준으로만 복제될 수 있다). 일부 실시양태에서, 바이러스는 불활성화된다. 불활성화 방법은 변성제, 예를 들면, 포르말린, 열 또는 세제와의 접촉을 포함한다. 광범위 면역원은 비-인플루엔자 바이러스로 제공될 수 있다(예를 들면, 비-인플루엔자 바이러스 벡터는 뉴캐슬병 바이러스, 백시니아 바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스(AAV), 레트로바이러스 또는 렌티바이러스일 수 있다).
- [1074] 키트
- [1075] 한 실시양태에서, 광범위 면역원 또는 백신은 키트 내에 포장된다. 일부 실시양태에서, 키트는 2개의 용기들을 포함하고, 이들 중 하나는 광범위 면역원을 함유하고, 나머지는 아쥬번트를 함유한다. 일부 실시양태에서, 키트는 2개의 용기들을 포함하고, 이들 중 하나는 동결건조된 분말로서 광범위 면역원을 함유하고, 나머지는 광범위 면역원을 재현탁하기 위한 액체를 함유한다. 키트는 약학적 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 및 판매를 규제하는 정부 관청에 의해 요구된 안내문으로서, 조성물이 인간에게의 투여를 위한 제조, 사용 및/또는 판매에 대해 승인되었다는 것을 표시하는 안내문을 함유할 수 있다.
- [1076] 백신은 기밀 밀봉된 용기 내에 제공될 수 있다. 백신은 액체로서 제공될 수 있거나, 또는 예를 들면, 물 또는 식염수의 첨가에 의해 대상체에게의 투여에 적합한 농도로 재구성될 수 있는 동결건조된 분말로서 제공될 수 있다.
- [1077] 에피토프
- [1078] HA는 천연 상태에서 단백질용해적으로 프로세싱된 성숙 서브유닛으로 구성된 동종삼량체로서 존재한다. 상기 삼량체의 각각의 서브유닛은 전구체로서 합성된다. 전구체 분자는 이황화 결합에 의해 연결된 2개의 폴리펩티드쇄로 단백질용해적으로 프로세싱되어 성숙 HA 폴리펩티드를 형성한다. 성숙 HA 폴리펩티드는 하기 2개의 도메인을 포함한다: (1) 섬유 줄기를 통해 분자의 기저부터 글리칸 수용체 결합 도메인을 함유하는 막 근위 헤드 영역까지 뻗어 있어 절단 부위에서 종결되는 섬유 영역으로 되돌아가는 코어 HA-1 도메인, 및 (2) HA의 줄기 영역 및 경막 도메인을 포함하는 HA-2 도메인. HA-1은 글리칸 결합 부위를 포함한다. 글리칸 결합 부위는 HA와 HA 수용체의 결합을 매개하는 것을 담당할 수 있다. HA-2 도메인은 HA-1 도메인을 제시하는 작용을 한다. HA 삼량체

는 HA 단량체의 줄기의 3개의 긴 HA α -나선들 사이의 극성 상호작용 및 비-극성 상호작용에 의해 안정화될 수 있다.

- [1079] 모든 인플루엔자 아형들로부터의 HA 서열들은 잘 보존되어 있는 HA-1 도메인과 HA-2 도메인의 계면에서 아미노산 세트를 공유한다. 표준 α -나선 및 그의 근처에 있는 잔기를 포함하는 HA-1/HA-2 계면 막 원위 에피토프 영역(MPER)도 광범위한 아형들에 걸쳐 보존되어 있다(Ekiert et al., Science, 324(5924):246, 2009; Sui et al., Nat Struct Mol Biol. 16(3):265, 2009).
- [1080] Ab 044는 1군 및 2군으로부터의 HA에 대한 높은 친화성을 갖는다. Ab 044는 다수의 인플루엔자 균주들에 걸쳐 넓게 보존되어 있는 입체구조적 에피토프에 결합한다. 상이한 균주들/아형들로부터의 HA의 선형 서열을 따라 분포된 다수의 아미노산 잔기들이 Ab 044 입체구조적 에피토프에 기여한다. Ab 044와 H3의 상호작용을 도킹 연구로 분석하였고, Ab 044에 의해 결합되는 (또는 결합되지 않는) 잔기를 확인하였다.
- [1081] ZDOCK를 이용하여 Ab 044의 Fv를 I군 및 II군 균주들에 대해 도킹하였다. H1N1의 해상된 결정 구조를 주형으로서 유지하는 스위스 모델(SWISS MODEL) 상동성 모델링 서버를 이용하여 HA 항원의 구조를 모델링하였다. ZDOCK는 탈용매화 및 정전기 에너지 항목('ZRANK')을 따라 형태 상보성을 이용하여 도킹된 자세의 순위를 매긴다. 도킹된 자세가 천연 복합체로부터 유의하게 벗어나지 않게 하기 위해, 맵핑된 에피토프 및 파라토프 잔기를 알려진 스캐닝으로 결합 계면 내에 포함시킨다.
- [1082] 비교 연구를 위해, FI6에 결합하는(또는 결합하지 않는) 아미노산을 공개된 미국 특허출원 공보 제2011/0274702 A1호(중화 항-인플루엔자 A 바이러스 항체 및 이의 용도; 2011년 7월 18일 출원됨)로부터 입수하였다.
- [1083] ZDOCK는 고속 푸리에 변환-기초 단백질 도킹 프로그램이다. 이것은 매사추세츠 의과대학의 지핑 웡(Zhiping Weng)에 의해 개발되었다. ZDOCK에서, 2개의 PDB 파일들이 입력물이고 출력물은 그들의 복합체의 예측된 구조이다. 상기 프로그램은 2개의 단백질들 사이의 병진 및 회전 공간에서 모든 가능한 결합 방식을 검색하고 에너지 점수화 함수로 각각을 평가한다. 단백질의 구조는 디지털 신호로 전환되고, 고속 푸리에 변환 기법이 컴퓨터 이용 시간을 감소시키는 데에 이용된다. ZDOCK는 문헌들(Pierce BG, Hourai Y, Weng Z. (2011) Accelerating Protein Docking in ZDOCK Using an Advanced 3D Convolution Library. PLoS One 6(9): e24657, Pierce B, Tong W, Weng Z. (2005) M-ZDOCK: A Grid-based Approach for Cn Symmetric Multimer Docking. Bioinformatics 21(8): 1472-1476; Mintseris J, Pierce B, Wiehe K, Anderson R, Chen R, Weng Z. (2007) Integrating Statistical Pair Potentials into Protein Complex Prediction. Proteins 69(3): 511-520; and Chen R, Li L, Weng Z. (2003) ZDOCK: An Initial-stage Protein Docking Algorithm. Proteins 52(1): 80-7)에서 논의되어 있다.
- [1084] 스위스 모델은 전체적으로 자동화된 단백질 구조 상동성 모델링 서버이다. 이것은 ExPASy 웹 서버를 통해 접근될 수 있거나 프로그램 DeepView(Swiss Pdb-Viewer)로부터 접근될 수 있다. 스위스 모델은 문헌들(Arnold K., Bordoli L., Kopp J., and Schwede T. (2006). The Workspace: A web-based environment for protein structure homology modelling. Bioinformatics, 22, 195-201; Kiefer F, Arnold K, Kunzli M, Bordoli L, Schwede T (2009). The SWISS-MODEL Repository and associated resources. Nucleic Acids Research. 37, D387-D392; and Peitsch, M. C. (1995) Protein modeling by E-mail Bio/Technology 13: 658-660)에서 논의되어 있다.
- [1085] Ab 044에 결합하는 H3 잔기 및 FI6에 결합하는 H3 잔기는 이하에 논의되어 있다.
- [1086] H3 HA1
- [1087] H3 HA1의 아미노산 서열은 서열번호 173으로서 아래에 제공되어 있다. 쇄선 상자로 표시된 잔기 N38, I278 및 D291은 Ab 044에 의해 결합되지만 FI6에 의해서는 결합되지 않고; 점선 상자로 표시된 잔기 Q327, T328 및 R329는 FI6에 의해 결합되지만 Ab 044에 의해서는 결합되지 않고; 직선 상자로 표시된 잔기 T318, R321 및 V323은 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합된다.

```

QDLPGNDNST ATLCLGHHAV PNGTLVKIT DDQIEVTNAT ELVQSSSTGK
ICNNPHRILD GIDCTLIDAL LGDPHCDVFQ NETWDLFVER SKAFSNCYPY DVPDYASLRS
LVASSGTLEF ITEGFTWTGV TQNGGSNACK RGP GSGFFSR LNWLTKSGST YPVLNVTMPN
NDNFDKLYIW GIHPSTNQE QTSLYVQASG RVTVSTRRSQ QTIIPNIGSR PWVRGLSSRI
SIYWTIVKPG DVLVINSNGN LIAPRGYFKM RTGKSSIMRS DAPIDTCISE CITPNGSIPN
DKPFQNVNKI TYGACPKYVK QNTLKLATGM RNVPKQTR (서열번호 173)

```

[1088]

- [1089] H3 HA2
- [1090] H3 HA2의 아미노산 서열은 서열번호 174로서 아래에 제공되어 있다. 선택 상자로 표시된 잔기 N12는 Ab 044에 의해 결합되지만 FI6에 의해서는 결합되지 않고; 점선 상자로 표시된 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46은 FI6에 의해 결합되지만 Ab 044에 의해서는 결합되지 않고; 직선 상자로 표시된 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 및 E57은 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합된다.
- [1091]
 KLN RVIE KTN EK FHQIEKEF SEVEGRIQDL EKYVEDTKID LWSYNAELLV ALENQHTIDL
 TDSEMNKLFE KTRRQLRENA EEMGNGCFKI YHKCDNACIE SIRNGTYDHD VYRDEALNNR
 FQIKG (서열번호 174)
- [1092] Ab 044에 결합하는 H1 잔기 및 FI6에 결합하는 H1 잔기는 이하에 논의되어 있다.
- [1093] H1 HA1
- [1094] H1 HA1의 아미노산 서열은 서열번호 181로서 아래에 제공되어 있다. 선택 상자로 표시된 잔기 H31, N279 및 S292는 Ab 044에 의해 결합되지만 FI6에 의해서는 결합되지 않는다. 점선 상자로 표시된 잔기 Q328 및 S329는 FI6에 의해 결합되지만 Ab 044에 의해서는 결합되지 않고; 직선 상자로 표시된 잔기 T319, R322 및 I324는 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합된다.
- [1095]
 TNADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVT SVNLL
 EDSHNGKLCK LKGIAPLQLG KCNIAGWLLG NPECDLLLTA SSWSYIVETS
 NSENGTCYPG DFIDYEELRE QLSSVSSFKE FEIFPKTSSW PNHETTKGVT
 AACSYAGASS FYRNLLWLTK KGSSYPKLSK SYVNNKGKEV LVLWGVHHP
 TGTDQOSLYQ NADAYVSVGS SKYNRRFTPE IAARPKVRDQ AGRMNYWT
 LEPGDTITFE ATGNLIAPWY AFALNRGSGS GIITSDAPVH DCTKQCQTPH
 GAINS LFPQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MATGLRNTIPS IQS
 (서열번호 181)
- [1096] H1 HA2
- [1097] H1 HA2의 아미노산 서열은 서열번호 182로서 아래에 제공되어 있다. 선택 상자로 표시된 잔기 G12는 Ab 044에 의해 결합되지만 FI6에 의해서는 결합되지 않는다. 점선 상자로 표시된 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46은 FI6에 의해 결합되지만 Ab 044에 의해서는 결합되지 않고; 직선 상자로 표시된 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57은 Ab 044 및 FI6 둘다에 의해 결합된다.
- [1098]
 GLFGAIA GF IEGGWTGMID GWYGYHHQNE QGSGYAADOK STQNAIDGIT
 NKVNSVIEKM NTQFTAVGKE FNNLERRIEN LNKKVDDGFL DIWTYNAELL
 VLLENERTLD FHDSNVRNLY EKVKSQKNN AKEIGNGCFE FYHKCDDACM
 ESVRNGTYDY PKYSEESKLN REEIDGVKLE SMGVYQILAI YSTVASSLVL
 LVSLGAISFW MCSNGSLQCR ICI (서열번호 182)
- [1099] 도 26은 Ab 044 에피토프의 부분일 것으로 예측되지만 강조된 FI6의 에피토프의 부분이 아닌 아미노산 잔기를 갖는 H3 HA를 3차원적으로 표현한 것이다. 즉, 강조된 아미노산은 Ab 044의 에피토프에만 존재한다.
- [1100] 도 27은 FI6의 에피토프의 부분이지만 강조된 Ab 044의 에피토프의 부분일 것으로 예측되지 않는 아미노산 잔기를 갖는 H3 HA를 3차원적으로 표현한 것이다.
- [1101] 진단 방법
- [1102] 본원에서 제공된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 생물학적 샘플, 예를 들면, 환자 샘플, 예컨대, 체액 샘플, 예를 들면, 혈액, 혈청, 타액, 점액 또는 소변 샘플, 또는 조직 샘플, 예컨대, 생검에서 인플루엔자의 존재를 확인하는 데에 유용하다.
- [1103] 한 실시양태에서, 환자 샘플은 본 개시내용에서 특징지어진 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자와 접촉되고 결합이 검출된다. 결합은 다수의 포맷 및 검출 수단, 예를 들면, 항원 포획 분석, 예컨대, ELISA 분석 또는 웨스턴 블롯, 또는 면역조직화학 분석에 의해 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 예를 들면, 불용성 매트릭스, 예를 들면, 비드 또는 다른 기판, 및 HA의 결합을 검출하는 데에 이용되는 검출 분자에 커플링된 상태로 제공된다.
- [1104] 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자와 HA의 결합은 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자에 결합하는 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 시약, 예를 들면, 항체를 포함하는 시약에 의해 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합 물

질, 예를 들면, 항체 분자는 검출가능한 모이어티를 갖는다. 적합한 검출가능한 모이어티는 효소(예를 들면, 호스라디쉬 퍼옥시다제, 베타-갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제, 아세틸콜린에스터라제, 글루코스 옥시다제 등), 방사성표지(예를 들면, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I 등), 형광, 형광 표지(예를 들면, FITC, 로다민, 란타나이드 포스포르, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸 아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 파이크에리쓰린 등), 인광 분자, 화학발광 분자, 발색단, 발광 분자, 광친 화성 분자, 착색된 입자 또는 친화성 리간드, 예컨대, 바이오틴, 이차 레포터에 의해 인식되는 예정된 폴리펩티드 에피토프(예를 들면, 류신 지퍼 쌍 서열, 또는 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 잠재적 입체장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해 부착된다.

[1105] 일부 실시양태에서, 인간은 본원에 기재된 방법에 의해 인플루엔자 바이러스의 존재에 대해 시험되고, 시험이 양성인 경우, 본원에서 제공된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 예를 들면, 항체가 투여된다.

[1106] 본원에서 제공된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자, 예를 들면, 항체는 예컨대, 세포에서 HA를 확인하기 위해 세포학 분석용으로 사용될 수 있다. 상기 분석은 비색 분석일 수 있다. 정상(감염되지 않은) 개체로부터의 생물학적 샘플은 대조군으로서 사용된다. 진단 분석은 시험관내에서 수행될 수 있다.

[1107] 진단 분석은 배양물 중의 세포, 예를 들면, 배양물 중의 포유동물 세포의 감염을 확인하기 위해 수행될 수도 있다. 항체 분자는 시험관내 분석에서 사용될 수 있다.

[1108] 본원에서 특징지어진 항체 분자가 광범위한 HA 아형들에 결합하기 때문에, 본 개시내용에서 특징지어진 진단 분석은 인플루엔자의 다양한 구별되는 균주들에 의해 감염된 환자에서 인플루엔자 바이러스의 존재를 검출할 수 있다. 특정 아형 항체, 또는 다른 분석(예를 들면, RFLP(제한 단편 길이 다형성), PCR(중합효소 연쇄 반응), RT-PCR(중합효소 연쇄 반응에 커플링된 역전사), 노던 블롯, 서던 블롯 또는 DNA 서열분석)으로 환자 샘플을 더 시험하여 바이러스의 특정 균주를 추가로 확인할 수 있다.

[1109] 한 실시양태에서, 인플루엔자 A에 의해 감염된 것으로 확인된 환자는 감염을 치료하기 위해 본 개시내용에서 특징지어진 항체 분자를 더 투여받을 수 있다.

[1110] 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자가 배치되는 고체 기관, 예를 들면, 비드, 덩스틱, 어레이 등도 제공된다.

[1111] 키트

[1112] 예를 들면, 본원에 기재된 방법에 의해 발생된, 본원에 개시된 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자는 키트로 제공될 수 있다. 키트는 하나 이상의 다른 구성요소, 예를 들면, 용기, 완충제 또는 다른 희석제, 전달 디바이스 등을 포함할 수 있다.

[1113] 한 실시양태에서, 키트는 예컨대, 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 치료 또는 예방을 위해 항체 분자를 대상체에게 투여하기 위한 물질을 포함한다. 예를 들면, 키트는 (a) 항체 분자를 포함하는 조성물을 함유하는 용기, 임의적으로 (b) 제2 치료제를 포함하는 조성물을 함유하는 용기, 및 임의적으로 (c) 정보 자료 중 하나 이상 또는 전부를 포함할 수 있다.

[1114] 또 다른 실시양태에서, 키트는 예컨대, 생물학적 샘플에서 HA를 검출하기 위한 진단 분석에서 항체 분자를 사용하기 위한 물질을 포함한다. 예를 들면, 키트는 (a) 항체 분자를 포함하는 조성물을 함유하는 용기, 임의적으로 (b) 예를 들면, ELISA 또는 면역조직화학 분석에서 사용될 시약, 예를 들면, 항체를 검출하기 위해 검출가능한 모이어티로 표지된 시약을 함유하는 용기, 및 임의적으로 (c) 정보 자료 중 하나 이상 또는 전부를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 키트는 검출가능한 모이어티를 포함하는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자를 포함한다.

[1115] 한 실시양태에서, 키트는 결합 물질, 예를 들면, 항체 분자가 배치되는 고체 기관, 예를 들면, 비드, 덩스틱, 어레이 등을 포함한다.

[1116] 정보 자료는 본원에 기재된 방법 및/또는 치료 이익 또는 진단 분석을 위한 물질의 용도에 관한 설명, 지시, 마케팅 또는 다른 자료일 수 있다.

[1117] 키트의 정보 자료는 그의 형태에서 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 정보 자료는 항체의 제조, 농도, 만기일, 회분 또는 제조 장소 정보 등에 대한 정보를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 정보 자료는 감염, 예를 들면, 바이러스 감염 또는 이차 감염(예를 들면, 이차 세균 감염)을 갖는 대상체를 치료하기 위해 예를

들면, 적합한 용량, 제형 또는 투여 방식(예를 들면, 본원에 기재된 용량, 제형 또는 투여 방식)으로 항체를 투여하는 방법에 관한 것이다.

- [1118] 또 다른 실시양태에서, 정보 자료는 예를 들면, 생물학적 샘플에서 인플루엔자 바이러스의 존재를 검출하기 위한 진단 분석을 위해 항체 분자를 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [1119] 정보는 인쇄된 텍스트, 컴퓨터 판독가능한 자료, 비디오 녹음 또는 오디오 녹음, 또는 실질적인 자료에 대한 링크 또는 주소를 제공하는 정보를 포함하는 다양한 포맷으로 제공될 수 있다.
- [1120] 키트 내의 조성물은 물질 이외에 다른 성분, 예컨대, 용매 또는 완충제, 안정화제 또는 보존제를 포함할 수 있다. 물질은 임의의 형태, 예를 들면, 액체, 건조된 또는 동결건조된 형태, 및 실질적으로 순수한 및/또는 멸균된 형태로 제공될 수 있다. 물질이 액체 용액으로 제공될 때, 액체 용액은 전형적으로 수용액이다. 물질이 건조된 형태로 제공될 때, 재구성은 일반적으로 적합한 용매의 첨가에 의해 달성된다. 용매, 예를 들면, 멸균수 또는 완충제가 임의적으로 키트 내에 제공될 수 있다.
- [1121] 키트는 물질을 함유하는 조성물 또는 조성물들을 위한 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 조성물 및 정보 자료를 위한 별도의 용기, 칸막이 또는 구획을 함유한다. 예를 들면, 조성물은 병, 바이알 또는 주사기 내에 함유될 수 있고, 정보 자료는 플라스틱 보호관 또는 다발 내에 함유될 수 있다. 다른 실시양태에서, 키트의 별도의 요소들은 단일 비분할된 용기 내에 함유된다. 예를 들면, 조성물은 포장의 형태로 부착된 정보 자료를 갖는 병, 바이알 또는 주사기 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 키트는 물질의 하나 이상의 단위 제형(예를 들면, 본원에 기재된 제형)을 각각 함유하는 다수의(예를 들면, 팩)의 개별 용기들을 포함한다. 용기는 조합 유닛 용량, 예를 들면, 항체 분자 및 제2 또는 추가 물질 둘다를 예컨대, 원하는 비로 포함하는 유닛을 포함할 수 있다. 예를 들면, 키트는 예를 들면, 단위 조합 유닛 용량을 각각 함유하는 다수의 주사기, 앰플, 포일 다발, 블리스터 팩 또는 의료 장치를 포함할 수 있다. 키트의 용기는 공기 밀폐성, 방수성(예를 들면, 수분 또는 증발에서의 변화에 대한 불투과성), 및/또는 광 밀폐성을 가질 수 있다.
- [1122] 키트는 임의적으로 조성물의 투여에 적합한 장치, 예를 들면, 입자 또는 에어로졸의 전달을 위한 주사기 또는 장치, 예를 들면, 흡입기, 분무 장치, 점적제 또는 다른 적합한 전달 디바이스를 포함한다. 상기 디바이스는 물질들 중 하나 또는 둘다로 미리 적재된 상태로 제공될 수 있거나, 비어있되 적재에 적합한 상태일 수 있다.
- [1123] 본 발명은 추가 한정으로서 해석되어서는 안 되는 하기 실시예에 의해 더 예증된다.

[1124] [표 4C]

해산 및 아미노산 서열

서열번호	해 번호	출처	설명	서열
1	n.a.	표 2	HC CDR1의 컨센서스 AA 서열	[S/T]Y[A/G]ME
2	n.a.	표 2	HC CDR2의 컨센서스 AA 서열	V[I/V/L]S[Y/F]D[G[S/N][Y/N][K/R]YVADSVQG
3	n.a.	표 2	HC CDR3의 컨센서스 AA 서열	D[S/T][R/K/Q]LR[S/T]LLYFEMLS[Q/S][G/Y/L/V][F/L][N/D][P/Y]
4	n.a.	표 2	LC CDR1의 컨센서스 AA 서열	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/M][N/S/D/Q/R/E]YKNYLA
170	n.a.	표 2	LC CDR1의 컨센서스 AA 서열	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/M][N/S/D/Q/R/E]YKNYLA
5	n.a.	표 2	LC CDR2의 컨센서스 AA 서열	W[A/G]S[T/A/Y/H/K/D][R/L]E[S/T]
6	n.a.	표 2	LC CDR3의 컨센서스 AA 서열	QQ[Y/H]YRTPP[T/S]
7	n.a.	표 2	HC FR1의 컨센서스 AA 서열	[E/Q]VQLLE[S/T]GGGLVKGQSLKLSAASGFTF[S/T]
8	n.a.	표 2	HC FR2의 컨센서스 AA 서열	WVRPPFGKLEWVA
9	n.a.	표 2	HC FR3의 컨센서스 AA 서열	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
10	n.a.	표 2	HC FR4의 컨센서스 AA 서열	WG[A/Q]G[T/A][T/M][L/V]TVSS
11	n.a.	표 2	LC FR1의 컨센서스 AA 서열	[E/D]I[V/Q]MTQSP[D/S][S/T][L/V][A/S][V/A][S/T][L/V/R]G[E/D]R[A/V] [T/S]I[N/T/Q/D/R]/C[K/R]SS
12	n.a.	표 2	LC FR2의 컨센서스 AA 서열	WYQKPG[Q/K][P/A]PKLLY
13	n.a.	표 2	LC FR3의 컨센서스 AA 서열	GVPID[E/S]RFSGGSGDFTLTISLQ[A/P]ED[V/F/K/D]A[V/T]YYC
14	n.a.	표 2	LC FR4의 컨센서스 AA 서열	FG[G/Q/T/S/N]GTK[L/V][D/E]IK
15	15 VH15	표 3, 표 4A, 도 2	Ab A18의 HC VR의 AA 서열; 전체 HC 도메인은 도 1에 제시되어 있고; ID 버전은 도 13에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	EVQLLESGGGLVKGPGSLKLSCAASGFTTSGYGMHWVRPPGKLEWAVVISYDGSYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKSLRSLLYFEMLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
28	28 VL28	표 3, 표 4A 도 3	Ab A18의 LC VR의 AA 서열; 전체 LC 도메인은 도 1에 제시되어 있고; ID 버전은 도 14에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGSGDFTLTISSLQAEDEVAVYCCQYRTPPTFGGGTKLDIK
16	16 VH16	표 3 표 4A 도 2	Abs 014 및 028의 HC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	EVQLLESGGGLVKGPGSLKLSCAASGFTTSGYGMHWVRPPGKLEWAVVISYDGSYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKSLRSLLYFEMLSGGLDYGQAMVTYSS
29	29 VL29	표 3 표 4A 도 3	Abs 014, 154 및 157의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFYKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGSGDFTLTISSLQAEDEVAVYCCQYRTPPTFGGGTKLDIK
30	30 VL30	표 3 표 4A 도 3	Abs 028 및 155의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFYKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGSGDFTLTISSLQAEDEVAVYCCQYRTPPTFGGGTKLDIK

[1125]

17	17 VH17	표 3 표 4A 도 2	Abs 001, 009, 017, 025, 160, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 202 및 211의 HC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVOLLESGGLVKPGOSLKISCAASGFTTSSYGMHWROPFGKLEWVAVVSDGNKYKYYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYLQMNLSL RAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFELWSQYFENPWGAGTTITVSS
31	31 VL31	표 3 표 4A 도 3	Abs 001, 002 및 003의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTFNKNYLAWYQKPGPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGGTDFTLTISLQAE VAVYYCQHYRTPTSPFGGKLDIK
18	18 VH18	표 3 표 4A 도 2	Abs 002, 010, B18, 026, 203 및 212의 HC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVOLLESGGLVKPGOSLKISCAASGFTTSSYGMHWROPFGKLEWVAVVSDGNKYKYYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYLQMNLSL RAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFELWSQYFENPWGAGTTITVSS
19	19 VH19	표 3 표 4A 도 2	Abs 003, 011, 019, 027, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 204 및 213의 HC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVOLLESGGLVKPGOSLKISCAASGFTTSSYGMHWROPFGKLEWVAVVSDGNKYKYYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYLQMNLSL RAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFELWSQYFENPWGAGTTITVSS
32	32 VL32	표 3 표 4A 도 3	Abs 009, 010 및 011의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTFNKNYLAWYQKPGPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGGTDFTLTISLQAE VAVYYCQHYRTPTSPFGGKLDIK
33	33 VL33	표 3 표 4A 도 3	Abs 017, B18 및 019의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTFNKNYLAWYQKPGPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGGTDFTLTISLQAE VAVYYCQHYRTPTSPFGGKLDIK
34	34 VL34	표 3 표 4A 도 3	Abs 025, 026, 027 및 086의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTFNKNYLAWYQKPGPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGGTDFTLTISLQAE VAVYYCQHYRTPTSPFGGKLDIK
20	20 VH20	표 3 표 4A 도 2	Ab 086의 HC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVOLLESGGLVKPGOSLKISCAASGFTTSSYGMHWROPFGKLEWVAVVSDGNKYKYYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYLQMNLSL RAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFELWSQYFENPWGAGTTITVSS
21	21 VH21	표 3 표 4A 도 2	Ab 154 및 155의 HC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVOLLESGGLVKPGOSLKISCAASGFTTSSYGMHWROPFGKLEWVAVVSDGNKYKYYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYLQMNLSL RAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFELWSQYFENPWGAGTTITVSS
22	22 VH22	표 3 표 4A 도 2	Ab 157 및 159의 HC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVOLLESGGLVKPGOSLKISCAASGFTTSSYGMHWROPFGKLEWVAVVSDGNKYKYYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYLQMNLSL RAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFELWSQYFENPWGAGTTITVSS
35	35 VL35	표 3 표 4A 도 3	Ab 159의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTFNKNYLAWYQKPGPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGGTDFTLTISLQAE VAVYYCQHYRTPTSPFGGKLDIK
36	36 VL36	표 3 표 4A 도 3	Ab 160의 LC VR의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTFNKNYLAWYQKPGPKLLIYWASTRESGVDPDFSGSGGTDFTLTISLQAE VAVYYCQHYRTPTSPFGGKLDIK

[1126]

37	37 VL37	표 3 표 4A	Abs 186 및 194의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE
38	38 VL38	표 3 표 4A 도 3	Abs 187 및 195의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK
39	39 VL39	표 3 표 4A 도 3	Abs 188 및 196의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK
40	40 VL40	표 3 표 4A 도 3	Abs 189 및 197의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK
41	41 VL41	표 3 표 4A 도 3	Abs 190 및 198의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK
42	42 VL42	표 3 표 4A	Abs 191 및 199의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK
43	43 VL43	표 3 표 4A 도 3	Abs 192 및 200의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK
44	44 VL44	표 3 표 4A 도 3	Ab 193의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	EIVMTQSPDSIAVSLGERATINCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK
45	45 VL45	표 3 표 4A 도 3	Abs 202, 203, 204, 210, 031, 032, 033 및 034의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSISASVGDRTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYCCQHYRTPPSFSGTGKVEIK
46	46 VL46	표 3 표 4A 도 3	Abs 211, 212, 213, 219, 037, 038, 039 및 040의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSISASVGDRTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYCCQHYRTPPSFSGTGKVEIK
23	23 VH23	표 3 표 4A 도 2	Ab 210 및 219의 HC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVQLLESGGGLVFPQGSIKLSCAASGFTTSGYGMHWVRPQPKGLEWVAVSYDGNKYKADVQGRFTISRDNKNTLIYIQMNSL RAEDTAVYCAKDSKLSRLIYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTSS
24	24 VH24	표 3 표 4A 도 2	Abs A001, A002, A003, A010, A011, 031 및 037의 HC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 13에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	EVQLLESGGGLVFPQGSIKLSCAASGFTTSGYGMHWVRPQPKGLEWVAVSYDGNKYKADVQGRFTISRDNKNTLIYIQMNSL RAEDTAVYCAKDSKLSRLIYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTSS
47	47 VL47	표 3 표 4A 도 3	Abs A001, 004, 007 및 016의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPDITAVTIGERATIQCKSSQVTNFKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQHYRTPPSFSGTGKLDIK

48	48 VL48	표 3 표 4A 도 3	Abs 002, 005, 008 및 A017의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIVMTQSPDITVAVTYGERATINCKSSQTVTFNKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
25	25 VH25	표 3 표 4A 도 2	Abs 004, 005, 006, 012, 013, 032, 038, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 067, 068, 069, 070, 073, 074, 075, 076 및 077의 HC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 13에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	QVQLLESTGGILVRFQSGSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPEKGLWVAVVSDGNKYKYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNSL RAEDTAVYYCAKDSRLRLTLLYFEMWLSQGYFENWQGTTLTVSS
49	49 VL49	표 3 표 4A 도 3	Abs A003, 006, A009 및 C18의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIVMTQSPDITVAVTYGERATINCKSSQTVTFNKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
26	26 VH26	표 3 표 4A 도 2	Abs 007, 008, A009, A14, 015, 033 및 039의 HC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVQLLESTGGILVRFQSGSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPEKGLWVAVVSDGNKYKYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNSL RAEDTAVYYCAKDSRLRLTLLYFEMWLSQGYFENWQGTTLTVSS
50	50 VL50	표 3 표 4A 도 3	Abs A010, 012, A14 및 A019의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIVMTQSPDITVAVTYGERATINCKSSQTVTFNKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
51	51 VL51	표 3 표 4A 도 3	Abs A011, 013 및 015의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIVMTQSPDITVAVTYGERATINCKSSQTVTFNKNYLAWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE EAVYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
27	27 VH27	표 3 표 4A 도 2	Abs 016, A017, C18, A019, 034 및 040의 HC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVQLLESTGGILVRFQSGSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPEKGLWVAVVSDGNKYKYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNSL RAEDTAVYYCAKDSRLRLTLLYFEMWLSQGYFENWQGTTLTVSS
60	60 VL60	표 3 표 4A 도 3	Ab 043의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRSQSITFNKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYIESGVPSRFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
52	52 VL52	표 3 표 4A 도 3	Abs 044, 071, 072 및 078의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있고; NT 서열은 실시예 1에 제시되어 있다.	DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRSQSITFNKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYIESGVPSRFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
57	57 VL57	표 3 표 4A 도 3	Ab 045의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRSQSITFNKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYIESGVPSRFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED VATYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
59	59 VL59	표 3 표 4A 도 3	Ab 046의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRSQSITFNKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYIESGVPSRFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED DATYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK
55	55 VL55	표 3 표 4A	Ab 047의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCRSQSITFNKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYIESGVPSRFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYCCQQRHRTPPSFGQGTCLDIK

58	58 VL58	도 3 표 3 표 4A 도 3	Ab 048의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSGSGGTDFLLTISSLPED KATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
54	54 VL54	표 3 표 3 표 4A 도 3	Ab 049의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSHLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
56	56 VL56	표 3 표 3 표 4A	Ab 060의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSDLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
53	53 VL53	표 3 표 3 표 4A 도 3	Ab 061의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSTLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
61	61 VL61	표 3 표 3 표 4A 도 3	Ab 062의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSTRESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
153	153 VL153	표 3 표 3 표 4A 도 3	Ab 067의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFOYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
154	154 VL154	표 3 표 3 표 4A 도 3	Ab 068의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
155	155 VL155	표 3 표 3 표 4A	Abs 069 및 079의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFEYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
156	156 VL156	표 3 표 3 표 4A 도 3	Ab 070의 LC VR의 AA 서열: ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFDYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSTRESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
162	162 VL162	표 3 표 3 표 4A 도 17	Ab 071의 HC VR의 AA 서열	EVQLLESGGGLVPRPGSQIKLSCAASGFSSTYAMHWVRQPGKGLEWVAVVSVDGNKYKYADTYQGRFTISRDNKNTLYIQMNSL RAEDTAVYCCAKDSRLRLSLIYFENWLSQGIYFNWQGTITLVSS
163	163 VL163	표 3 표 3 표 4A 도 17	Ab 072의 HC VR의 AA 서열	EVQLLESGGGLRKPFGSQIKLSCAASGFSSTYAMHWVRQPGKGLEWVAVVSVDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYIQMNSL RAEDTAVYCCAKDSRLRLSLIYFENWLSQGIYFNWQGTITLVSS
165	165 VL165	표 3 표 3 표 4A 도 17	Ab 073의 LC VR의 AA 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITWNFKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK
166	166 VL166	표 3 표 3 표 4A	Abs 074 및 080의 LC VR의 AA 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITWDYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYWGSYLESVPSRFSGSGGTDFLLTISSLPED FATYYCQHQHYRTPPSFGQGTKEIK

[1130]

167	도 17 표 3 표 4A 도 17	Ab 075의 LC VR의 AA 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITWQYKNIYAWYQKPKKLLIYWGSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED FATYYCQGHYPTSPFGGQTKVEIK
168	표 3 표 4A 도 17	Ab 076의 LC VR의 AA 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITWYKNIYAWYQKPKKLLIYWGSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED FATYYCQGHYPTSPFGGQTKVEIK
169	표 3 표 4A 도 17	Abs 077 및 081의 LC VR의 AA 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITWEYKNIYAWYQKPKKLLIYWGSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED FATYYCQGHYPTSPFGGQTKVEIK
164	표 3 표 4A 도 17	Abs 078, 079, 080 및 081의 HC VR의 AA 서열	QVQLTETGGGLVFRPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLWAVVSYDGNKYKYYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNSL RAEDTAVYYCAKDSRLRLSLLYFHWLSQGYENFWGAGTTLTVSS
161	표 4A 도 2	HC VR 린체서스의 AA 서열; ID 버전은 도 13에 제시되어 있다.	EVQLLESGGGLVFRPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLWAVVSYDGSNKYYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNSL RAEDTAVYYCAKDSRLRLSLLYFHWLSQGYENFWGAGTTLTVSS
62	표 4A 도 3	LC VR 린체서스의 AA 서열; ID 버전은 도 14에 제시되어 있다.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSIITFNKYNIYAWYQKPKKLLIYWGSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED FATYYCQGHYPTSPFGGQTKVEIK
96	표 4B 도 13	Ab A18의 HC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVQLLESGGGLVFRPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLWAVVSYDGSYKYYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNI SRAEDTAVYYCAKDSRLRLSLLYFHWLSQGYENFWGAGTTLTVSS
110	표 4B 도 14	Ab A18의 LC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDSLSAVSLGERATINCKSSQSVTFYKNIYAWYQKPKKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQGYRTPTPTFGGGTKLIDIK
97	표 4B 도 13	Abs 014 및 028의 HC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVQLLESGGGLVFRPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLWAVVSYDGSNKYYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNI SRAEDTAVYYCAKDTKRLSLLYFHWLSQGYENFWGAGTTLTVSS
111	표 4B 도 14	Abs 014, 154 및 157의 LC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDSLSAVSLGERATINCKSSQSVTFYKNIYAWYQKPKKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQGYRTPTPTFGGGTKLIDIK
98	표 4B 도 13	Ab 001, 009, 017, 025, 160, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 202 및 211의 HC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVQLLESGGGLVFRPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLWAVVSYDGNKYKYYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNI SRAEDTAVYYCAKDSRLRLSLLYFHWLSQGYENFWGAGTTLTVSS
112	표 4B 도 14	Abs 028 및 155의 LC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDSLSAVSLGERATINCKSSQSVTFYKNIYAWYQKPKKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQGYRTPTPTFGGGTKLIDIK
99	표 4B 도 13	Abs 002, 010, B18, 026, 203 및 212의 HC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVQLLESGGGLVFRPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLWAVVSYDGNKYKYYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNI SRAEDTAVYYCAKDSRLRLSLLYFHWLSQGYENFWGAGTTLTVSS
113	표 4B 도 14	Ab 159의 LC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDSLSAVSLGERATINCKSSQSVTFYKNIYAWYQKPKKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQGYRTPTPTFGGGTKLIDIK
100	표 4B 도 13	Abs 003, 011, 019, 027, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 204 및 213의 HC VR의 AA 서열; 비-ID 버전은 도 2에	IDEVQLLESGGGLVFRPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLWAVVSYDGNKYKYYADSVQGRFTISRDN SKNTLYIQMNI SRAEDTAVYYCAKDSRLRLSLLYFHWLSQGYENFWGAGTTLTVSS

114	31-ID	표 4B 도 14	제시되어 있다. Abs 001, 002 및 003의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDETWMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK
101	21-ID	표 4B 도 13	Abs 154 및 155의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGGLVRFPGOSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVROPFGKGLEWAVVSDGNKKYVADSVQGRFTISRDNKNTLYLQWN SIRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFHWLSGLLDYWGQGMATVSS
115	32-ID	표 4B 도 14	Abs 009, 010 및 011의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDETWMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK
102	22-ID	표 4B 도 13	Abs 157 및 159의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGGLVRFPGOSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVROPFGKGLEWAVVSDGNKKYVADSVQGRFTISRDNKNTLYLQWN SIRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFHWLSGLLDYWGQGMATVSS
116	33-ID	표 4B 도 14	Abs 017, B18 및 019의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDETWMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK
103	20-ID	표 4B 도 13	Abs 086의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGGLVRFPGOSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVROPFGKGLEWAVVSDGNKKYVADSVQGRFTISRDNKNTLYLQWN SIRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFHWLSGLLDYWGQGMATVSS
117	34-ID	표 4B 도 14	Abs 025, 026, 027 및 086의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDETWMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK
104	23-ID	표 4B 도 13	Abs 210 및 219의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGGLVRFPGOSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVROPFGKGLEWAVVSDGNKKYVADSVQGRFTISRDNKNTLYLQWN SIRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFHWLSGLLDYWGQGMATVSS
118	36-ID	표 4B 도 14	Abs 160의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDETWMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK
105	24-ID	표 4B 도 13	Abs A001, A002, A003, A010, A011, 031 및 037의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGGLVRFPGOSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVROPFGKGLEWAVVSDGNKKYVADSVQGRFTISRDNKNTLYLQWN SIRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFHWLSGLLDYWGQGMATVSS
119	45-ID	표 4B 도 14	Abs 202, 203, 204, 210, 031, 032, 033 및 034의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIQMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDFATYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK
106	25-ID	표 4B 도 13	Abs 004, 005, 006, 012, 013, 032, 038, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 067, 068, 069, 070, 073, 074, 075, 076 및 077의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGGLVRFPGOSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVROPFGKGLEWAVVSDGNKKYVADSVQGRFTISRDNKNTLYLQWN SIRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFHWLSGLLDYWGQGMATVSS
120	46-ID	표 4B 도 14	Abs 211, 212, 213, 219, 037, 038, 039 및 040의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIQMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDFATYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK
107	26-ID	표 4B 도 13	Abs 007, 008, A009, A14, 015, 033 및 039의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGGLVRFPGOSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVROPFGKGLEWAVVSDGNKKYVADSVQGRFTISRDNKNTLYLQWN SIRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFHWLSGLLDYWGQGMATVSS
121	37-ID	표 4B 도 14	Abs 186 및 194의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDETWMTQSPDLSLAVLGERATINCKSSQTVTFYKNYLANWYQKPGQPKLLIYWASTRESGVDPFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYCCQHYRTPEPSFGGKLDIK

108	27-ID	표 4B 도 13	Abs 016, A017, C18, A019, 034 및 040의 HC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGLVKPGQSLKSCAASGFTFTSYAMHWVQPPGKGLWAVVSDGNKYKYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYIQNN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRTLLYFEWLSGYFDPWGQFTLVSS
122	38-ID	표 4B 도 14	Abs 187 및 195의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
109	161-ID	표 4B 도 13	HC VR 컨셉서스 ID의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 2에 제시되어 있다.	IDEVOLLESGGLVKPGQSLKSCAASGFTFTSYAMHWVQPPGKGLWAVVSDGNKYKYADSVQGRFTTISRDNSKNTLYIQNN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRTLLYFEWLSGYFDPWGQAMTVSS
123	39-ID	표 4B 도 14	Abs 188 및 196의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
124	40-ID	표 4B 도 14	Abs 189 및 197의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
125	41-ID	표 4B 도 14	Abs 190 및 198의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
126	42-ID	표 4B 도 14	Abs 191 및 199의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
127	43-ID	표 4B 도 14	Abs 192 및 200의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
128	44-ID	표 4B 도 14	Abs 193의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDEIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
129	47-ID	표 4B 도 14	Abs A001, 004, 007 및 016의 LC VR의 AA 서열	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
130	48-ID	표 4B 도 14	Abs 002, 005, 008 및 A017의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
131	49-ID	표 4B 도 14	Abs A003, 006, A009 및 C18의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
132	50-ID	표 4B 도 14	Abs A010, 012, A14 및 A019의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
133	51-ID	표 4B 도 14	Ab A011, 013 및 015의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
134	52-ID	표 4B 도 14	Abs 044, 071, 072 및 078의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
135	53-ID	표 4B 도 14	Ab 051의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK
136	54-ID	표 4B 도 14	Ab 049의 LC VR의 AA 서열: 비-ID 버전은 도 3에 제시되어 있다.	IDDIIVMTQSPDLSLVISGERATINCKSSQTVTNYKNYLAWTQKPGQPPKLLIYNASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHVRTPPSPFGSGTKLIDIK

94	15	도 1	Ab A18 의 HC 의 AA 서열	AACTACTGCGAGACTCCCTCGCAGCGCGGTGTAGATTAGCAGGAGCACTCGAAGATACCTTTAGCTTCCAATGAATCGCTCGCTC CGACGGAGACACGCGGTGTATTATCTCGCGAAGAGATTACGGTTGAGATGCTGTCTCTTTTGTGAATGGTGTACAGGGGGTA CTTCAACCGGTGGGTGAGGAAACAACACTGACCTCAAGCTTCAAGTCTTCCCGAGAGGCGCAGCGTGTCCCGTGGCCCGCCAGCA CGAAGACACCGGCGGAGCCCGCGCTGGCTGTCAAGTACTTCTCCGAGGCGCTGCTACTCGCTGAGCAGTGGTCTGGAACAGC GGCGCTGAGAGAGGGGTTCNACACTCTCCGCGCGGTGCGAGCGAGCGGCTCTACTCTGCTGAGCAGTGGTCTGACCGTGC CAGCAGAGCTGGGAGCCACGACTATCTGCAAGCTGAACCAACGCCCTCAACCAAGGTGCAAGAAGTGGAGGCGCC CGAAGCTGCGAGTACCCACACATCTCCCGCCCGCTCGGCTCACTGAACTCTGGGGGACCGCTCANGTCTTCTCTCCGCCCA AAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTCGAGTCACTGAGTGTGGTGGAGGAGCAGTCAACACAGACCTTGAGTCAA GTTCAACTGGTAGCTGACGCGGTGGAGTGCATTAATGCCAAGAAAGCCGGGAGGAGCAGTCAACACAGCAGCTCAGCTGTGG TCAGCTCTCAACCGCTCTGCCAGAGCTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCAACAAAGCCCTCCACGCGCCC ATCGAGAAACCACTTCCAAAGCAAGGTGAGCGCCGAGAACACAGGTGATACCTTCGCCCATCCGGGATAGCTGACGACAA GACCAAGTCAAGCTGACTGCTGCTCAAGGCTTCTATCCGAGCAGCATCGCTGGAGTGGAGCAATGGCAGCAGCGAGAA AACACTACAGACCGCTCCGCTGCTGAGCTCCGACGCGCTCTTCTCTCTACAGCAGCTCACCGTGGACAGCAGCAGCTGG CAGCAGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATCGATGAGGCTCTGCACAACTACAGCAGGAGCTCTCCCTGCTCTCGGG
			TAAATCA	EVOLSEGGVLPKPGSLKLSAASGTFFTTYSGMHVROTPGKGLWEVAVLSDYGSYKYADSVQGRFTTISRDNKNTLYLQMSL RAEDTAYVCAKOSRLSILYFENLSOGYFENPWGAGTFTLYTSSASCTKGSFVPLBASPKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNRS CALTPSGVHPFPAVLQSGYSLSSVYWPSSILCTQFYLCNVNHPKNTKDKVPEKHPCCPCTGCPCTGCPCTGCPCTGCPCTGCP KPGDTLMTSRPEVTCVYDVSHEDPEVKNKYDVGEVHNKATPRREQVNSVYVUSLTVLQHWLNGEKYCKYKVSNAKLPA TEKTLISKAGPEPFQYVTLPPSRDELTKNQVSLTCLVLKGFPSDIAVFNESNGQFENNYKTPFPDLSDSGSEFFLYSKLYVQKSRW QGGNVSFGVSMHALNHLNYSQMSLSLQFGR
95	28	도 1	Ab A18 의 LC 의 AA 서열	ELVNTSPDSLSLVGERATINCKSSQSYFNKYNLYAWYQKPGQPKLLIYWASTREGSDPFRSGSGSDFTFTLTLSIQAE VAVTYCQYXTPTFTFGGGTKLDIKGSVAAPSFTFPFSDQLKSTASVCLINNFVPEAKVQWMDNALQSNQSQSVTEQDS KDSYTSLSLSTLTKADYEKHVKYACEVTHQGLSSPVTKNRGE
145	n.a.	본문 참조	Ab 044 의 LC CDR1 의 AA 서열	QSITFFNRYNLA
146	n.a.	본문 참조	F16 VK 의 LC CDR1 의 AA 서열	KSSQSVTFNRYNLA
147	n.a.	본문 참조	F16 VK 의 LC CDR2 의 AA 서열	WASARES
148	n.a.	본문 참조	F16 VK 의 LC CDR3 의 AA 서열	QOYHRTFPPT
68	n.a.	본문 참조	Abs 044, 069, 032 및 031 의 HC CDR1 의 AA 서열	SYAMH
69	n.a.	본문 참조	Abs 044, 069, 032 및 031 의 HC CDR2 의 AA 서열	VVSYDGNKYKYADSVQG
70	n.a.	본문 참조	Abs 044, 069, 032 및 031 의 HC CDR3 의 AA 서열	DSRLRSLYFEWLSQGYFNP
71	n.a.	본문 참조	Abs 032 및 031 의 LC CDR1 의 AA 서열	QSITFENRYNLA
72	n.a.	본문 참조	Abs 044, 069, 032 및 031 의 LC CDR2 의 AA 서열	WGSYLES
73	n.a.	본문 참조	Abs 044, 069, 032 및 031 의 LC CDR3 의 AA 서열	QOYHRTFPS
74	n.a.	본문 참조	Ab 069 의 HC FR1 의 AA 서열	QVQLLETGGGLVFPQGSILKLSAASGFTFT
75	n.a.	본문 참조	Ab 069 의 HC FR2 의 AA 서열	WYQPFPGKLEWIA
76	n.a.	본문 참조	Ab 069 의 HC FR3 의 AA 서열	RFETISRDNKNTLYLQMSLRADETAVYCAK

77	n.a.	본문 참조	Ab 069의 HC FR4의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	DQMTQSPSLSASVGDRVTTCRSS
78	n.a.	본문 참조	Ab 069의 LC FR1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	WTQQRPGKAPKLLIY
79	n.a.	본문 참조	Ab 069의 LC FR2의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
80	n.a.	본문 참조	Ab 069의 LC FR3의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	FQGQTKVEIK
81	n.a.	본문 참조	Ab 069의 LC FR4의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	EVQLLESGGGLVFKPGQSLKLSAASGFTFT
82	n.a.	본문 참조	Ab 031의 HC FR1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	KSSQSVTYNYKNYLA
83	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 LC CDR1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	WASTRES
84	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 LC CDR2의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	QQYRTPTPT
85	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 LC CDR3의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	SYGMH
86	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 HC CDR1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	VISDGSYKYKADSVQG
87	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 HC CDR2의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	DSELSLLYFEWLSQGYFNP
88	n.a.	본문 참조	HC CDR3의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	WGAGTTLTVSS
89	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 HC FR4의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	EIVMQSPDSLAVALGERATINC
90	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 LC FR1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	WTQQRPGQPKLLIY
91	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 LC FR2의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDEVAVYYC
92	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 LC FR3의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	FGGQTKLDIK
93	n.a.	본문 참조	Ab A18 등의 LC FR4의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	WGQGTTLTVSS
171	n.a.	본문 참조	Ab 078 등의 HC FR4의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	QGITFEYKNYLA
172	n.a.	본문 참조	Ab 069의 LC CDR1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	QDLPGNDSTALCLGHAVPNTGLVKTITDDQIEVNTATLTVQSSSTGKICNPHRIIDGIDCTLIDALLGDPCHCDVFQNETNDL
173	n.a.	본문 참조	H3 HA1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	FVERKAFNCIFDVPDVFASLASLVASGSGTLEFTEGFTWGTQNGSNACKRGSGGFFSLNLTGSGSTIPVLNVTMND
174	n.a.	본문 참조	H3 HA2의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	NFDKLYTWGIHPHSTNQETSLVYQASGRVTVSTRSQDTIPNIGSRPWVWGLSSRIISYWTIVAPGVDVINGNGLIAPRGYF
175	n.a.	도 12	F16의 HC VR의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	KMRTGKSSIMRSDAPIDTCISECITTPNGSIPNDKPFQNVANKITYGACPKYKQNTLKLATGMNVPEKQTR
176	n.a.	도 12	F1370의 HC VR의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	GLFGAIAGTENGWEGMIDGWYGFRRHNSQEGTQAAIDKQAAIDQINGKLNRVIEKTEKFEHQIEKEFESEVEGRIQDLEKYVED
177	n.a.	도 12	F16 변이체 1의 HC VR의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	TKIDLSYNALLVALENQHTIDITDSEMNKLFKTRQLRENAEMGNGCFKIYHKCDNACIESTIRNGTYDHDVYRDEALNRRFQ
178	n.a.	도 12	F16 변이체 3의 HC VR의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	IKG
179	n.a.	도 12	F16/370의 HC VR의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	QVQLVQSGGSGVQPGKSLRLSCAASGFTSTYAMHWVRQAPGKGLVAVVISYDGNKYKYADSVKGRFISIRDSNNTLHLEWNTL
180	n.a.	도 12	F16의 카바 LC VR의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	RVEDTALYICAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDPWGQGTTLTVSS
181	본문 참조	본문 참조	H1 HA1의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	QVQLVQSGGSGVQPGKSLRLSCAASGFTSTYAMHWVRQAPGKGLVAVVISYDGNKYKYADSVKGRFISIRDSNNTLHLEWNTL
182	본문 참조	본문 참조	H1 HA2의 AA 서열	WGQGTTLTVSS	QVQLVQSGGSGVQPGKSLRLSCAASGFTSTYAMHWVRQAPGKGLVAVVISYDGNKYKYADSVKGRFISIRDSNNTLHLEWNTL

실시예

실시예 1. 항-HA 항체의 디자인

바이러스 헤마글루티닌(HA)을 표적화하는 인간 항체(IgG)를 컴퓨터로 디자인하였다. HA는 바이러스와 숙주 세포 표면 수용체의 결합 및 세포 막과 바이러스 외피의 융합을 매개하여 바이러스 도입을 초래한다. 본원에 기재된 항체 분자는 HA의 융합유도 활성을 차단하도록 디자인되었다.

모든 항체 구축물들은 인간 IgG1 구조(γ 1 중쇄 및 κ 경쇄)에 기초하였다. V_H (가변 중쇄 도메인) 및 V_L (가변 경쇄 도메인) 내의 점 돌연변이를 컴퓨터로 디자인하였다. 이들 돌연변이들은 CDR들(상보성 결정 영역들) 내부에 또는 외부에 위치한다. 예를 들면, (예를 들면, 더 강한 또는 더 약한 결합 친화성을 위해) 항원 결합 성질을 변경시키거나, 구조를 안정화시키거나, 또는 발현 성질을 개선하기 위해 돌연변이를 디자인하였다.

A18로 지칭되는 한 항체의 중쇄 및 경쇄 서열이 도 1에 제공되어 있다.

[1142] 컴퓨터에 의해 디자인된 예시적인 항체에 대한 중쇄 및 경쇄 쌍은 상기 상세한 설명의 표 3에 제시되어 있다.

[1143] 항체 Ab A18, Ab 031, Ab 032, Ab 044, Ab 014 및 Ab 028 각각에 대한 가변 중쇄 및 가변 경쇄에 대한 DNA 서열은 아래에 제공되어 있다.

VH16:

GAGGTACAGCTCCTCGAATCGGGAGGGGGACTGGTCAAACCCGGTCAATCGCTCAAA
CTCTCGTGTGCAGCGTCAGGTTTTACGTTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTCCGC
CAGCCTCCGGGAAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTCGTGTCGTATGACGGGAGCAAT
AAGTACTACGCCGATTCAGTGCAAGGTCGGTTTACCATTTCGAGGGATAACAGCAAG
AACACGCTCTACTTGCAGATGAAGTCACTTAGAGCGGAAGATACGGCTGTGTACTAT
TGCGCCAAAGACACAAAGCTGCGATCCCTGTTGTACTTCGAATGGTTGTCTCGGGC
TTGCTTGACTATTGGGGGCAGGGCGCCATGGTCACAGTATCCAGCGCGTCGACTAAG
GGGCCC (서열번호 63)

VL29:

GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGGCC
ACGATTAAGTCAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCAGCTATAAGAATTACCTGGCA
TGGTATCAGCAGAAGCCGGGTCAACCCCCAAAAGTGTGATCTACTGGGCCTCCACA
CGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATTTTCGGGTTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACC
CTCACAATTTTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTATTGTCAGCAGTAT
TACAGAACACCTCCACCTTCGGAGGGGGGAACGAAACTTGACATCAAGGGATCC
(서열번호 64)

VL30:

GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGGCC
ACGATTAAGTCAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCAGCTATAAGAATTACCTGGCA
TGGTATCAGCAGAAGCCGGGTCAACCCCCAAAAGTGTGATCTACTGGGCCTCCACA
CGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATTTTCGGGTTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACC
CTCACAATTTTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTATTGTCAGCAGTAT
TACAGAACACCTCCACCTTCGGAGGGGGGAACGAAACTTGACATCAAGGGATCC
(서열번호 65)

VH15:

GAAGTGCAACTCCTCGAGTCAGGAGGAGGTTTTGGTGAAACCGGGTCAGTCCTTGAAA
CTGAGCTGTGCAGCAAGCGGGTTCACGTTTACGTCGTACGGCATGCACTGGGTACGG
CAGCCTCCCGGGAAGGGACTTGAATGGGTGCGCGTCATCTCATAACGACGGGTCGTAC
AAATACTATGCGGATAGCGTGCAAGGTCGCTTCACAATTTCCCGGGACAATTCGAAG
AATACTACTGTATCTTCAGATGAAGTTCGCTCAGGGCTGAGGACACGGCGGTCTATTAC
TGCGCGAAGGATTCGCGACTCAGATCCCTTTTGTACTTTGAGTGGCTGTCGCAGGGG
TATTTCAACCCATGGGGAGCCGGAACCACTTTGACCGTATCAAGCGCGTCAACAAAG
GGGCCC (서열번호 66)

[1144]

VL28:

GAAATTGTAATGACGCAGAGCCCTGATAGCCTTGCCGTGTCCCTGGGTGAGAGGGCG
ACAATCAATTGTAAGTCATCACAGTCGGTCACGTACAAC TACAAGAACTACCTGGCG
TGGTATCAACAGAAACCCGGGCAGCCGCCCAAATTGCTCATCTATTGGGCTTCGACA
CGGGAGTCGGGTGTGCCAGACCGCTTCTCCGGGTGAGGATCGGGAACTGACTTCACG
TTGACTATTTTCGTCCCTCCAGGCAGAAGATGTAGCCGTCTACTATTGCCAACAGTAT
TACAGAACGCCGCCTACATTTGGAGGCGGGACCAAAC TTGACATCAAGGGATCCGTG
GCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACG
GCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAAC TTCTACCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
TCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTG
ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC (서열번호 67)

VL52:

GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCA TTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTC
ACGATCACGTGCCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAACTATTTGGCA
TGGTATCAACAGAAACCCGGAAGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTCATAT
CTTGAGTCGGGGGTGCCGTGAGATTTTCGGGCAGCGGATCAGGGACGGATTTACG
CTGACCATTTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCGACATATTACTGTCAACAGCAC
TACAGGACACCCCCATCTTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAATCAAGGGATCCGTG
GCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACG
GCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAAC TTCTACCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
TCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTG
ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTGA (서열번호 149)

VL45:

GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCA TTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTC
ACGATCACGTGCCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAACTATTTGGCA
TGGTATCAACAGAAACCCGGAAGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTCATAT
CTTGAGTCGGGGGTGCCGTGAGATTTTCGGGCAGCGGATCAGGGACGGATTTACG
CTGACCATTTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCGACATATTACTGTCAACAGCAC
TACAGGACACCCCCATCTTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAATCAAGGGATCCGTG
GCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACG
GCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAAC TTCTACCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
TCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTG
ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTGAGAATTC (서열번호 150)

[1145]

VH25:

CAGGTACAATTGCTTGAGACAGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCATTGAAA
CTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTTACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGC
CAGCCTCCCGGAAAGGGACTTGAGTGGGTGCTGTGGTATCGTATGATGGGAATTAC
AAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGGCCGGTTTACGATTAGCAGGGACAACCTCGAAG
AATACCCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGCGGAGGACACGGCGGTGTATTAC
TGCGCGAAGGATTACCGTTGAGATCGCTGCTCTATTTGAATGGTTGTACAGGGG
TACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGACTAAA
GGGCCAGCGTGTTCCTCGCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGGACCGCC
GCCCTGGGCTGCCTCGTCAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGTGGAAC
AGCGGCGCGTGCAGAGCGGGTCCACACCTTCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC
CTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGGACCCAGACG
TACATCTGCAACGTGAACCAACAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTGGAG
CCCCCGAAGAGCTGCGACAAAACCTACACATGCCACCCGTGCCAGGTACTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGCTGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGTAAATGA (서열번호 151)

VH24:

GAAGTACAATTGCTTGAGTCGGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCATTGAAA
CTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTTACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGC
CAGCCTCCCGGAAAGGGACTTGAGTGGGTGCTGTGGTATCGTATGATGGGAATTAC
AAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGGCCGGTTTACGATTAGCAGGGACAACCTCGAAG
AATACCCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGCGGAGGACACGGCGGTGTATTAC
TGCGCGAAGGATTACCGTTGAGATCGCTGCTCTATTTGAATGGTTGTACAGGGG
TACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGACTAAA
GGGCCAGCGTGTTCCTCGCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGGACCGCC
GCCCTGGGCTGCCTCGTCAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGTGGAAC
AGCGGCGCGTGCAGAGCGGGTCCACACCTTCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC
CTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGGACCCAGACG
TACATCTGCAACGTGAACCAACAAGCCCTCGAACACCAAGGTGCAACAAGAAGGTGGAG
CCCCCGAAGAGCTGCGACGGTACCCACACATGCCACCCGTGCCAGGTACTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGCTGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGTAAATGA (서열번호 152)

[1146]

[1147]

상기 서열들 각각은 5' 말단에서 ATCGAT 뉴클레오티드 서열을 포함하여 아미노 말단에서 Ile-Asp를 포함하는 가 변 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드를 코딩하도록 변경될 수 있다.

[1148]

실시예 2. ELISA에 의해 측정된, 항-HA 항체와 다양한 인플루엔자 바이러스들로부터의 헤마글루티닌의 결합

[1149]

ELISA 분석으로 상이한 인플루엔자 균주들로부터의 헤마글루티닌들(HA들)과의 결합에 대해 항체를 시험하였다. 비-특이적 결합을 시험하기 위해 BSA 결합에 대해서도 항체를 분석하였다. 생체내 연구에서 결합 친화성과 효능 수준 사이의 직접적인 상관관계가 있을 필요는 없다.

[1150]

항체의 결합 친화성을 ELISA로 측정하였다. ELISA를 수행하기 위해, 1x PBS에서 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지 희석된 표시된 헤마글루티닌(HA)을 웰 당 100 μl 씩 사용하여 96-웰 평저 넉크 맥시소르프(NUNC Maxisorp) 플레이트(카탈로그 번호 #439454)를 코팅하였다. 상기 플레이트를 플레이트 덮개로 밀봉하고 4°C에서 정적 조건 하에 밤새 항온처리 하였다. 그 다음, 상기 플레이트를 1x PBS + 0.05% 트윈-20(PBST)으로 3회 세척하였다. HA로 코팅된 플레이트를 1x PBS 중의 5% 블롯토(Blotto)(산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology), 카탈로그 번호 sc-

2325) 200 μ l로 차단하고 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 그 후, 플레이트를 PBST로 3회 세척하였다. 일단 세척되면, (본 개시내용에 기재된) 항체를 PBST로 원하는 출발 농도까지 희석하고 연속 희석물로 상기 플레이트 상에 적재하였다. 항원 블랭크 판독을 수득하기 위해 세트에서 마지막 웰에 샘플을 첨가하지 않았다. 플레이트를 정적 조건 하에 실온에서 2시간 동안 항온처리한 후 PBST로 3회 세척하고 톡톡 쳐서 건조하였다. 항-인간 HRP-접합된 항체를 PBST로 희석하고, 웰 당 100 μ l의 HRP-항체를 모든 웰에 적재하였다. 실온에서 1시간 동안 항온처리한 후, 플레이트를 PBST로 3회 세척하였다. TMB 용액(KPL, 미국 메릴랜드주 게이더스버그 소재, 카탈로그 번호 50-76-00)을 사용 전에 제조하고 실온까지 가온하였다. 그 다음, TMB 용액을 플레이트에 첨가하고 96-웰 플레이트 판독기(스펙트라맥스(SpectraMax) M2e 또는 유사한 장치) 상에서 판독될 때 650 nm에서 최대 OD가 2 내지 3 흡광 유닛일 때까지 또는 4분 동안 현상하고, 원하는 OD의 달성 시 반응을 1 N H₂SO₄로 켄칭하고 동일한 플레이트 판독기 상에서 450 nm에서의 OD를 플레이트 상에서 판독하였다. OD를 농도의 함수로서 작도하였고, 4-파라미터 피트를 이용하여 상대적인 K_d를 계산하였다.

[1151] **항체 Ab 018.** 항체 Ab 018은 ELISA에 의해 측정되었을 때 1군 군주(H1(A/솔로몬 제도/3/2006), H5(A/베트남/1203/2004) 및 H9(A/홍콩/1073/99)), 및 하나 이상의 2군 군주(H7(A/네덜란드/219/2003))에 대한 피코몰 결합 친화성을 갖지만, H3(A/와이오밍/03/2003))의 하나 이상의 군주에 대해서는 결합 친화성을 갖지 않는 것으로 발견되었다. 표 5를 참조한다.

[1152] [표 5]

항체 결합 분석

항체	ELISA Kd (pM)					
	H1	H3 Bris 07	H3 Wy03	H5	H7	H9
Ab 018	144	459	VLB	68	845	67

[1153] VLB = “매우 낮은 결합”

[1154] Ab 018은 A/브리스반/10/2007로부터의 H3에도 높은 친화성으로 결합하였다. 결합 친화성은 H7 HA에 필적할만하였다. 용량 범위의 확장은 A/와이오밍/03/2003에 대한 A18의 낮은 친화성 결합을 보여주었다(도 5).

[1155] Ab 018은 HA₀ 및 온전한 바이러스 둘다에도 높은 친화성으로 결합하였다(도 6). 따라서, Ab 018이 결합하는 에피토프는 절단된 HA 및 비절단된 HA 둘다에 존재한다.

[1156] **항체 Ab 004, Ab 005, Ab 031, Ab 032, Ab 037 및 Ab 038.** ELISA에 의해 측정되었을 때, 선택된 항체(Ab 004, Ab 005, Ab 031, Ab 032, Ab 037 및 Ab 038)에 대한 결합 친화성은 하기 표 6에 제시되어 있다.

[1157] [표 6]

항체 결합 분석

항체	ELISA Kd (pM)								발현율(mg/l)
	H1	H3 (Wyo3)	H3 (Bri07)	H3 (NY04)	H3 (Wis05)	H5	H7	H9	
Ab 004	<80	272	<80	66	713	60	73	60	5.8
Ab 005	<80	311	52	65	1093	38	64	35	4.0
Ab 031	<25	331	68	59	253	<25	91	<25	7.4
Ab 032	<25	262	<25	94	208	<25	106	79	23.7
Ab 037	75	512	87	140	313	59	114	75	15.1
Ab 038	64	515	<25	102	199	87	119	<25	12.0

[1158]

[1159] **항체 Ab 014 및 Ab 028.** ELISA 분석에 의해 측정되었을 때, 항체 Ab 014 및 Ab 028은 넓은 특이성을 갖는 것으로 발견되었다(도 10a 내지 10d 참조).

[1160] **항체 Ab 044.** ELISA에 의해 측정되었을 때, 항체 Ab 044는 1군 군주("H1a 클러스터"(H1(A/솔로몬 제도/20/1999, A/푸에르토 리코/8/34), H2(A/닭/PA/2004), H5(A/베트남/1203/2004))); "H9 클러스터"(H9(A/홍콩/1073/1999, A/뿔닭/HK/WF10/99)); "H1b 클러스터"(H16(A/붉은부리갈매기/몽골/1756/2006))) 및 2군 군주("H3 클러스터"(H3(A/브리스반/10/2007, A/뉴욕/55/2004, A/와이오밍/3/2003, A/위스콘신/67/2005, A/모스크바/10/1999, A/퍼쓰/16/2006, A/우루과이/716/2007)); "H7 클러스터"(H7(A/네덜란드/219/2003)))을 포함하는 상

이한 군, 분기군 및 아형의 다양한 인플루엔자 균주들로부터의 헤마글루티닌들(HA들)에 대한 500 pM 미만의 결합 친화성(K_d)을 갖는 것으로 발견되었다.

- [1161] ELISA에 의해 측정되었을 때, 항체 Ab 044는 인플루엔자 B(B/위스콘신/1/2010)로부터의 HA에 대해서도 500 pM 미만의 결합 친화성(K_d)을 갖는 것으로 발견되었다.
- [1162] 실시예 3. 표면 플라스몬 공명(SPR)에 의해 측정될 때, 항-HA 항체 Ab 032와 다양한 인플루엔자 균주들로부터의 헤마글루티닌의 결합
- [1163] GE 비아코어™ 바이오틴 캡처(CAPture) 키트(아머샴 바이오사이언시스(Amersham Biosciences), 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재)는 결합 속도(k_{on}) 및 해리 속도(k_{off})(이들로부터 두 파트너들 사이의 해리 상수($K_D = k_{off}/k_{on}$))를 측정하였음을 측정하는 데에 성공적으로 사용되고 있다. 구체적으로, 비아코어® 3000(아머샴 바이오사이언시스, 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재) 상에서 표면 플라스몬 공명을 이용하여 아화학양론적으로(substoichiometrically) 바이오티닐화되고 고정된 H3(A/브리스반/10/07), H7(A/네덜란드/219/03), H1(A/캘리포니아/07/09) 및 H5(A/베트남/1203/2004) 헤마글루티닌(프로테인 사이언시스(Protein Science), 미국 코네티컷주 메리덴 소재)에 대한 Ab 032의 상호작용을 평가하였다. 상기 키트는 표면이 단일 가닥 DNA로 공유변경되어 있는 칩을 함유한다. 상기 키트는 혼성화를 통해 표면에 의해 포획되는 스트렙타비딘으로 변경된 상보적 DNA도 함유한다. 도입되지 않은 바이오틴을 제거하기 위해 2개의 제바 스핀 탈염 컬럼 및 장치 7k MWC(써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 미국 일리노이주 록포드 소재)를 통과한 바이오티닐화된 헤마글루티닌 표적을 원하는 RU 수준(유동 셀 2, 3 또는 4 상의 약 100 RU의 상이한 헤마글루티닌 리간드)으로 적용하였다. 바이오티닐화된 표적 리간드를 강한 비공유 바이오틴-스트렙타비딘 상호작용으로 고정시켰고, 바이오틴의 활성화된 NHS 에스테르(써모 피셔 사이언티픽(미국 일리노이주 록포드 소재)으로부터의 #21338 EZ-링크(Link) 설폰-NHS-LC-LC-바이오틴)를 사용한 표적 라이신의 변경을 헤마글루티닌 약 72 kDa 단량체에 대해 아화학양론적으로 수행하여 균일한 리간드 체제를 보조하였다. 동역학적 파라미터는 실험 전에 40% 글리세올로 표준화된 도킹된 칩과 함께 이중 기준 차감 및 질량 전달을 갖는 1:1 결합 모델을 이용하여 증가하는 농도의 Ab 032 항체 분석물의 순차적인 30 μ l/분 주입(500초의 피팅 결합 속도 데이터) 및 주입이 중단되었을 때 붕괴 데이터의 축적(1200초의 피팅 해리 속도 데이터)에 의해 발생한 4개 이상의 곡선을 전반적으로 피팅하는 것에 기초하였다. Ab 032에 대한 런닝 완충제 및 희석제는 3 mM EDTA(pH 8.5) 및 0.005% 계면활성제 P-20(GE # BR-1000-54, 아머샴 바이오사이언시스, 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재) 중의 1x PBS(김코(Gibco)®, 라이프 테크놀로지스 코퍼레이션(Life Technologies Corporation), 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)이었다. 비아에발루션(BIAevaluation) 소프트웨어(버전 4.1.1)를, 굴절 지수가 0으로 설정되어 있는 '동역학 동시적 k_a/k_d ...' 모듈에서 사용하였고, R_{max} 를 국소적으로 피팅하였고, 질량 전달을 갖는 1:1 결합을 이용하였다. 데이터를 프로세싱 전에 '이중 기준 차감'하였는데, 이때 (스트렙타비딘 표면을 함유하되 헤마글루티닌을 함유하지 않는) 기준 유동 셀로부터의 신호를 관심있는 헤마글루티닌 함유 유동 셀로부터 차감한 후, 이 세트 내의 곡선으로부터 런닝 완충제 주입(항체 부재)으로부터의 곡선을 차감하였다. 다음 Ab 032 농도 주입을 위해 새로운 DNA-스트렙타비딘 및 바이오티닐화된 헤마글루티닌 표적을 적용하는 다음 주기 전에 0.25 M NaOH 및 6 M 구아니딘-HCl을 주입하여 DNA를 변성시킴으로써 표면을 재생시켰다. 3개의 블랭크 주입 전체 실시 주기를 수행한 후, 저농도 내지 고농도의 Ab 032 분석물을 주입하고, 혼성화된 DNA-스트렙타비딘 집합체를 함유하되 바이오티닐화된 물질로 하전되지 않은 유동 셀 1을 이용한 이중 기준 차감을 위해 제3 블랭크 주입을 이용하였다.
- [1164] 아화학양론적으로 바이오티닐화되고 고정된 헤마글루티닌 H7 네덜란드 표적에 대한 Ab 032 항체 분석물의 결합을 측정하였다. 8 nM 내지 0.5 nM의 2배 연속 Ab 032 희석물들을 침착된 85 RU H7에 대하여 사용하였다.
- [1165] 별도의 실험에서, 아화학양론적으로 바이오티닐화되고 고정된 헤마글루티닌 H1 캘리포니아 표적에 대한 Ab 032 항체 분석물의 결합을 측정하였다. 8 nM 내지 0.5 nM의 2배 연속 Ab 032 희석물들을 침착된 111 RU H1에 대하여 사용하였다.
- [1166] 결과는 하기 표 7에 제시되어 있다.

[1167] [표 7]

SPR 에 의해 측정된 Ab 032 의 결합 친화성

항체 : 표적	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{on} (오차)	k_{off} (s^{-1})	k_{off} (오차)	K_D (pM)	K_D (오차)	χ^2 (오차)
Ab 032:H3 (A/브리스반/10/07)	1.61×10^6	1.24%	3.76×10^{-4}	0.56%	234	1.36%	0.4
Ab 032:H7 (A/네덜란드/219/03)	1.13×10^6	0.34%	1.61×10^{-4}	0.52%	145	0.62%	0.5
Ab 032:H1 (A/캘리포니아/07/09)	1.55×10^6	0.24%	2.45×10^{-5}	2.28%	16	2.29%	0.8
Ab 032:H5 (A/베트남/1203/2004)	9.88×10^5	0.23%	NA	NA	NA	NA	0.4

[1168]

[1169] H5 베트남과 상호작용하는 Ab 032에 대한 해리 속도(k_{off})는 비아코어 측정 요건($<5 \times 10^{-6} s^{-1}$)의 범위를 벗어날 정도로 너무 느렸으므로, 표 7에서 이용불가능한(NA) 것으로서 표기되어 있다. 해리 상수(K_D)가 결합 속도에 의해 나누어진 해리 속도에 의해 결정되기 때문에, 해리 상수도 NA 표기를 보유한다.

[1170] 실시예 4. 항-HA 항체의 시험관내 항-바이러스 활성

[1171] MIC 분석, CPE 분석 및 qRT-PCR

[1172] 최소 억제 농도(MIC)를 측정하기 위해 항체를 시험하였다. A18이 H3(A/와이오밍/03/2003) 균주에 결합하지 않는다는 것을 시사하는 ELISA 분석의 결과(실시예 2에 제시됨)에도 불구하고, A18은 시험관내 MIC 분석에서 H1N1(PR8)의 균주 및 H3N2(X-31)의 상이한 균주 둘다를 중화시켰다. PR8에 대한 A18의 MIC는 약 $26 \mu g/ml$ 이었고, X-31에 대한 A18의 MIC는 약 $421 \mu g/ml$ 이었다.

[1173] 표 6에 기재된 항체들도 시험관내에서 H1N1 및 H3N2 바이러스를 중화시켰다. 하기 표 8을 참조한다.

[1174] [표 8]

MIC 분석의 결과

항체	MIC($\mu g/ml$)	
	H1N1 (PR8)	H3N2 (X-31)
Ab 004	12	6
Ab 005	10	10
Ab 031	1	20
Ab 032	3	2
Ab 037	4	8
Ab 038	2	4

[1175]

[1176] 세포변성 효과(CPE) 분석에서, $10 \mu g/ml$ 및 $50 \mu g/ml$ 의 A18은 X-31 감염의 거의 완벽한 억제를 나타낸 반면, $10 \mu g/ml$ 및 $50 \mu g/ml$ 의 AB1 항-HA 대조군 항체는 X-31 감염의 억제를 거의 또는 전혀 보이지 않았다(도 4). AB1은 HA 삼량체의 줄기 영역에 결합한다.

[1177] X-31 바이러스 RNA의 qPCR 분석 정량은 A18의 IC_{50} 이 $10 \mu g/ml$ 보다 유의하게 더 낮을 가능성이 있다는 것도 시사하였다.

[1178] RT-PCR 실험은 A18이 Vic75($IC_{50} = 2 \mu g/ml$), X-31($IC_{50} = 0.4 \mu g/ml$) 및 Bris07($IC_{50} =$ 약 $7 \mu g/ml$)을 포함하는 다수의 H3N2 균주들을 중화시킬 수 있다는 것을 보여주었다.

[1179] 시각적 및 중성 레드 분석

[1180] Ab 032의 시험관내 중화력의 외부 검증을 시각적 및 중성 레드 분석으로 확인하였다.

[1181] 요약하건대, $50 \mu g/ml$ 젠타미신을 갖는 MEM 용액에서 항체를 제조하였다. 가장 높은 농도로서 $500 \mu g/ml$ 에서 출발하여 절반-로그 희석물을 제조하고 전면생장된 MDCK 세포를 갖는 96-웰 플레이트 상의 5개 웰 각각에 첨가하

였다. 각각의 희석물의 3개 웰을 낮은 역가의 바이러스로 감염시키고, 2개의 웰은 독성 대조군으로서 감염되지 않은 상태로 유지되었다. 바이러스 대조군 웰이 최대 세포변성 효과(CPE)에 도달할 때까지 플레이트를 3일 내지 6일 동안 항온처리하였다. 플레이트를 CPE의 시각적인 점수화로 평가하였거나 대략 2시간 동안 중성 레드 염료로 염색한 후, 상청액 염료를 웰로부터 제거하고 도입된 염료를 50:50 소렌센(Sorensen) 시트레이트 완충제/에탄올로 추출한 후, 광학 밀도(O.D.)를 분광측정기 상에서 판독하였다. 그 다음, O.D.를 세포 대조군의 퍼센트로 전환하고 바이러스 대조군으로 표준화한 후, CPE를 50%까지 억제하기 위해 요구된 시험 화합물의 농도(EC₅₀)를 회귀 분석으로 계산하였다. 바이러스의 부재 하에서 50% CPE를 야기할 화합물의 농도(CC₅₀)를 유사하게 계산하였다. 선택성 지수(SI)는 EC₅₀에 의해 나누어진 CC₅₀이다.

[1182] 결과는 하기 표 9에 제시되어 있다.

[1183] [표 9]

Ab 032에 대한 시각적 및 중성 레드 분석의 결과

바이러스	시각적			중성 레드		
	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	EC ₅₀	CC ₅₀	SI ^a
H1N1 Ca04	<0.059	>180	>3100	0.2	>180	>900
H1N1 SI	<0.059	>180	>3100	0.08	>180	>2200
H3N2 Bris07	<0.059	>180	>3100	0.076	>180	>2400
H3N2 푸젠 03	<0.059	>180	>3100	2.2	>180	>82
H3N2 Pan99	19	>180	>9.5	38	>180	>4.9
H3N2 산둥 93	0.35	>180	>510	1.5	>180	>120
H3N2 Vic75	1.1	>180	>160	1.3	>180	>140
H3N2 Wyo03	5.3	>180	>34	>180	>180	0
H5N1 오리 81	<0.059	>180	>3100	<0.059	>180	>3100

[1184] ^aSI는 선택성 지수(CC₅₀:EC₅₀)이다.

[1185] Ab 044의 시험관내 항-바이러스 효과도 전술된 분석으로 조사하였다. 결과는 표 10에 제시되어 있다. 시험관내에서 Ab 044는 시험된 모든 1군 및 2군 바이러스 균주들에 대해 0.3 내지 6.8 µg/ml의 EC₅₀으로 시험관내에서 용량 의존적 바이러스 억제를 나타내었다.

[1186] [표 10]

Ab 044에 대한 중성 레드 분석의 결과

바이러스		접종물 ^a	Ab 044(µg/ml)		
			EC ₅₀ ^b	CC ₅₀ ^c	SI ^d
H1N1	캘리포니아 04/2009	300	5.1	>500	>98
H1N1	솔로몬 제도	160	1.2	>500	>420
H3N2	브리스반/10/2007	40	0.3	>500	>1700
H3N2	푸젠/411/2003	65	0.3	>500	>1800
H3N2	파나마/2007/99 ^e	13	11	>500	>45
H3N2	산둥/09/93	100	0.6	>500	>890
H3N2	빅토리아/3/75 ^e	12	4.9	>500	>100
H3N2	와이오밍/03/2003	10	6.8	>500	>74
H5N1	오리/MN/1525/81	160	1.5	>500	>330

^a접종물, 웰 당 50% 세포 배양 감염성 용량(CCID50)

^bCC₅₀ = 첨가된 바이러스 없는 화합물의 50% 독성 농도(µg/ml)

^cEC₅₀ = 50% 유효 항-바이러스 농도(µg/ml)

^dSI = CC₅₀/EC₅₀

^e마우스-적응된 변종

[1187]

[1188] 실시예 5. 시험관내 약물 내성 분석

[1189] H1N1 인플루엔자 균주 PR8을 본원에 기재된 항-인플루엔자 HA 표적화 항체에 연속적으로 노출시킨 후 약물 내성의 출현을 평가하였다. 요약하건대, 96-웰 플레이트 포맷에서 전면생장 MDCK 세포를 감염시키기 전에 PR8을 IC₅₀

의 항체와 함께 40분 동안 예비항온처리하였다. 감염이 1시간 동안 일어났고, 이 시간에서 항체 및 바이러스 함유 배지를 제거하고 IC₅₀의 항체를 함유하는 바이러스 무함유 배지로 대체하였다. 37℃ 및 5% CO₂에서 48시간 동안 항온처리한 후, 상청액을 제거하고, 바이러스 M 단백질에 대해 특이적인 프라이머를 사용하여 실시간 PCR로 바이러스 역가를 정량하였다. 일단 적정되면, 바이러스 상청액을 희석하고, IC₅₀의 약물과 함께 예비항온처리한 후 동일한 PFU/ml에서 MDCK 세포를 재감염시키는 데에 사용하였다. 재감염의 각각의 라운드가 약물 압력 하에서 계속되기 때문에, 내성 집단을 선택할 가능성이 증가된다. C179는 HA의 줄기 영역을 표적화하는 공지된 항-인플루엔자 물질이기 때문에(Okuna et al., J Virol 1993) 대조군 물질로서 평가되었다.

[1190] 2개의 대조군 항-HA 줄기 항체인 AB1 및 C179(타카라(Takara))를 사용하는 한 예는 도 11에 제시되어 있다. 상기 두 항체들의 농도를 1 µg/ml(상기 항체들 둘다에 대한 출발 IC₅₀ 농도)에서 유지하였다. PR 바이러스 역가는 C179의 존재 하에서 5 라운드의 계대감염 후 회복되었지만 AB1의 존재 하에서는 회복되지 않았는데, 이것은 주어진 조건 하에서 PR8이 AB1 억제로부터의 탈출에 대한 내성을 나타내지만, C179 억제로부터의 탈출에 대해서는 내성을 나타내지 않는다는 것을 암시한다.

[1191] AB1 및 C179 둘다가 MDCK 세포에서 PR8 증식을 억제하였으나, 이 억제는 C179 처리를 이용한 5 라운드의 계대감염에 걸쳐 상실된 반면, AB1 처리 동안에는 유지되었다. 약물 계대감염된 PR8을 플라크 정제하여 10개의 플라크들을 단리하였고, 이 플라크들을 HA에 대해 서열결정하여 AB1이 소수 내성 집단을 발생시키지 않는다는 것을 확인하였다.

[1192] 이 결과는 AB1을 사용한 세포의 처리가 적어도 5 라운드의 감염성 동안 탈출 돌연변이체의 생성을 방해하였다는 것을 시사하였다.

[1193] 실시예 6. 항-HA 항체에 의한 H5 매개 세포 융합의 억제

[1194] Ab 032 및 Ab 044를 세포-세포 융합을 차단하는 그들의 능력에 대해 평가하였다. 요약하건대, 이 분석은 H5(Viet04)를 안정하게 발현하고 표시하는 HEK293 세포를 사용한다. 막에 고착된 헤마글루티닌은 낮은 pH(5.0)에의 짧은(3분) 노출에 의해 그의 융합 입체구조로 전환하도록 유도될 수 있다. 그 후, 3시간 동안 항온처리하여 세포가 회복하고 융합하여 융합세포를 형성하게 한다. 핵 염색을 이용하여 이들 융합 생성물들의 가시화를 보조하고, 이들의 수를 융합 활성의 척도로서 사용한다. 시험 항체를 낮은 pH 처리 전 또는 후에 첨가하여 상기 항체가 융합 과정의 어느 단계를 방해하는 지를 확인한다.

[1195] 3분 동안 낮은 pH(5.0) 또는 중성 pH(7.0; 대조군)를 이용하여 HA를 그의 융합 입체구조로 유도하기 전에 또는 유도한 직후에, Ab 032 또는 Ab 044를 표면 H5(Viet04)를 표시하는 HEK293 세포의 96-웰 플레이트 배양물에 표시된 수준으로 첨가하였다. 세포 융합을 자극하기 위한 3분 동안의 유도 후, 완충제를 완전한 배양 배지(pH 7.4)로 대체하고, 세포가 2시간 내지 3시간의 항온처리 시간 동안 회복하여 융합되게 하였다. 낮은 pH에 의한, 또는 중성 pH의 대조군 완충제를 사용한 처리에 의한 융합 유도 전에 또는 후에, 세포 배양물을 0, 10 또는 100 µg/ml의 Ab 032, 또는 0, 0.2, 0.78, 3.13, 12.5 또는 50 µg/ml의 Ab 044로 처리하였다. 그 다음, 세포를 고정시키고, 그들의 핵을 Hema-3으로 염색하였다. 세포 융합의 정도를 현미경 렌즈(20X) 하에서 시야 당 관찰된 융합세포의 수로 측정하였다(도 15).

[1196] 도 15에 나타난 바와 같이, Ab 032는 낮은 pH에 의한 HA의 활성화 전에 세포 배양물에 첨가되었을 때에만 세포 융합을 억제하는 데에 효과적이다.

[1197] 도 18에 나타난 바와 같이, HA 발현 세포들 사이의 융합세포 형성은 용량 반응적 방식으로 Ab 044의 전처리에 의해 억제되었다. 결과는 Ab 044가 추정컨대 HA에 결합하여 활성/융합유도 입체구조로의 그의 전환을 방해함으로써 낮은 pH 완충제에의 노출 전에 HA 매개 융합(존재하는 경우)을 차단할 수 있다는 것을 시사하였다. Ab 044는 H1N1 바이러스에 의한 tRBC의 응집을 억제하지 않는다.

[1198] 실시예 7. 무린 동시감염 모델에서 항-HA 항체의 예방 및 치료 효과

[1199] Ab 032 및 Ab 028의 치료 투여는 H1N1 및 H3N2로 챌린지된 마우스를 구조하였다.

[1200] 생체내에서 항-HA 항체의 효과를 시험하기 위해, 동시감염의 마우스 모델을 사용하였다(McCullers, "Effect of Antiviral Treatment on the Outcome of Secondary Bacterial Pneumonia after Influenza" Jour. Infect. Dis. 190:519-526, 2004). 요약하건대, 0일째 날, 마우스를 이소플루란 하에서 마취시키고 50 µl PBS 부피의 100 PFU/헤드의 용량으로 인플루엔자 H1N1을 사용하여 코내로 챌린지하였다. 바이러스 감염 후 7일째 날, 마우스

스를 이소플루란 하에서 마취시키고 50 μ l PBS 부피의 200 PFU/헤드의 용량으로 폐렴구균을 사용하여 코내로 켈린지하였다. 표 11에 표시된 날, 200 μ l 부피의 복강내(IP) 치료로 약물을 동물에게 투여하였다. 마취 요법이 질환 상태에 기여할 수 있기 때문에, 모든 마우스들을 두 감염 단계에서 마취시켰다. 바이러스 존재량의 측정을 위해 바이러스 감염 후 4일째 날에 폐를 채취하고 세균 존재량의 측정을 위해 바이러스 감염 후 11일째 날에 폐를 채취하였다. 모든 샘플들이 바이러스 및 미생물 존재량 각각에 대해 분석될 수 있는 시간까지 폐를 -80℃에서 저장하였다. 동물의 체중 및 신체 점수를 매일 기록하였다. 질병의 물리적 지표, 예컨대, 입모와 함께 상당한 체중 손실(>20%)이 있을 때 동물을 안락사시켰다.

[1201] 실험 디자인의 개요는 하기 표 11에 제공되어 있다. 음성 대조군을 동시감염시키되 PBS 이외의 물질을 제공하지 않았다. H1N1의 공지된 억제제인 리바비린을 항-바이러스 활성에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다. 폐렴구균의 공지된 억제제인 아지쓰로마이신을 항균 활성에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다. Ab 032를 감염 24시간 전에 10 mg/kg의 단회 용량으로 예방제로서 투여하였거나, 감염 48시간 후 10 mg/kg의 단회 용량으로 치료제로서 투여하였다. 10 mg/kg의 Ab 028을 감염 48시간 후 단회 용량으로 치료제로서 투여하였다.

[1202] [표 11]

뮤린 동시감염 모델에 대한 실험 디자인

일	음성 대조군	Ab 032 (mg/kg)	Ab 032 (mg/kg)	리바비린 (mg/kg)	아지쓰로마이신 (mg/kg)	Ab 028 (mg/kg)
-1	-	10	-	-	-	-
0 (H1N1 켈린지)	-	-	-	75	-	-
1	-	-	-	75	-	-
2	-	-	10	75	-	10
3	-	-	-	-	-	-
4 (폐 채취)	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7 (폐렴구균 켈린지)	-	-	-	-	10	-
8	-	-	-	-	5	-
9	-	-	-	-	5	-
10	-	-	-	-	5	-
11 (폐 채취)	-	-	-	-	5	-
12	-	-	-	-	5	-
13	-	-	-	-	5	-
14	-	-	-	-	5	-

[1203]

[1204] 실험 결과를 기술하기 위해 생존 곡선을 발생시켰다. 리바비린 치료는 사망으로부터 동물을 구조하지 못한 반면, Ab 028 치료는 100% 생존을 달성하였다(도 16). 10 mg/kg의 예방제 또는 치료제로서의 Ab 032는 직접적인 항균 억제 활성을 포함하지 않음에도 불구하고 이차 폐렴구균 감염으로 인한 사망으로부터 80%의 마우스들을 보호하였다(도 9a, 9b 및 9c).

[1205] 더불어, Ab 028 및 Ab 032는 바이러스에 의해 유도된 손상에 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라, 이차 기회 세균 감염, 예컨대, 폐렴구균으로부터의 합병증도 예방할 수 있다.

[1206] 실시예 8. H1N1 및 H3N2 마우스 모델에서 항-HA 항체 AB1 및 A18의 예방 및 치료 효능

[1207] 실시예 10에 기재된 방식과 본질적으로 동일한 방식으로 항-HA 항체 AB1 및 A18의 예방 및 치료 효능을 H1N1 및 H3N2 마우스 모델에서 조사하였다.

[1208] 결과는 도 7a 및 7b에 제시되어 있다. AB1 및 A18은 감염 48시간 후 마우스에게 투여되었을 때 H1N1(PR8)에 대해 10 mg/kg에서 효과적이었다(도 7a).

[1209] A18도 예방제로서 마우스에게 투여되었을 때 또는 감염 48시간 후 마우스에게 투여되었을 때 H3N2 (Vic75)에 대해 10 mg/kg에서 효과적이었다(도 7b).

- [1210] 실시예 9. H1N1 및 H3N2 마우스 모델에서 항-HA 항체 Ab 028, Ab 031 및 Ab 032의 예방 및 치료 효능
- [1211] 실시예 10에 기재된 방식과 본질적으로 동일한 방식으로 항-HA 항체 Ab 028, Ab 031 및 Ab 032의 예방 및 치료 효능을 H1N1 및 H3N2 마우스 모델에서 조사하였다.
- [1212] 결과는 도 8a 및 8b에 제시되어 있다. 도 8a는 감염 48시간 후 HA-항체 치료를 투여받은 H1N1 감염 마우스의 생존 시간을 표시한다. 도 8b는 감염 48시간 후 HA-항체 치료를 투여받은 H3N2 감염 마우스의 생존 시간을 표시한다.
- [1213] 실시예 10. H1N1 및 H3N2 마우스 모델에서 항-HA 항체 Ab 044의 예방 및 치료 효능
- [1214] 생체내 실험을 수행하여 H1N1 및 H3N2 치명적 마우스 모델에서 치료제 및 예방제로서 물질 Ab 044의 잠재력을 조사하였다. 용량 반응 디자인을 이용하여 치료 효능을 위해 요구된 약물의 최소량을 구별하였다. Ab 044는 본원에서 종종 G044, G44 또는 Ab044로서 지칭된다.
- [1215] 요약하건대, H1N1 및 H3N2 마우스 모델들 둘다가 챌린지 용량인 100 PFU/헤드의 PR 및 10,000 PFU/헤드의 빅토리아를 사용하였을 때 치명적이었다. 마우스를 이소플루란 하에서 마취시키고 50 μ l 바이러스懸濁액으로 IN 챌린지하였다. 200 μ l 부피의 물질을 (a) 감염 1일 전 예방제로서, (b) 감염 2일 후 치료제로서, 또는 (c) 감염 3일 후 치료제로서 동물에게 IP 투여하였다. 동물의 체중 및 외관을 매일 기록하였다. 질병을 표시하는 높은 신체 점수와 함께 상당한 체중 손실(>20%)이 있을 때 동물을 안락사시켰다. 플라크 분석으로 바이러스 존재량을 측정하기 위해 감염 후 4일째 날에 일부 동물들로부터 폐를 채취하였다. 또한, 8일째 날에 폐를 조직학적 검사를 위해 제출하였다. 연구를 다음과 같이 완료하였다(표 12).
- [1216] [표 12]

실험 디자인

인플루엔자 변종	물질	용량 (mg/kg)	투여 시간
H1N1 PR8	PBS(비히클)	-	감염 48 시간 후
H1N1 PR8	리바비린 (+)	75	3 일 치료
H1N1 PR8	Ab 044	10	감염 24 시간 전
H1N1 PR8	Ab 044	2.5	감염 24 시간 전
H1N1 PR8	Ab 044	0.6	감염 24 시간 전
H1N1 PR8	Ab 044	10	감염 48 시간 후
H1N1 PR8	Ab 044	2.5	감염 48 시간 후
H1N1 PR8	Ab 044	0.6	감염 48 시간 후
H1N1 PR8	Ab 044	20	감염 72 시간 후
H3N2 빅토리아	PBS(비히클)	-	감염 48 시간 후
H3N2 빅토리아	리바비린 (+)	75	3 일 치료
H3N2 빅토리아	Ab 044	10	감염 24 시간 전
H3N2 빅토리아	Ab 044	10	감염 48 시간 후
H3N2 빅토리아	Ab 044	2.5	감염 48 시간 후
H3N2 빅토리아	Ab 044	0.6	감염 48 시간 후
H3N2 빅토리아	Ab 044	20	감염 72 시간 후

- [1217]
- [1218] 결과의 요약
- [1219] H1N1(A/푸에르토 리코/08/1934; 1군 바이러스) 또는 H3N2(A/빅토리아/03/1975; 2군 바이러스)에 대한 치명적 인플루엔자 챌린지 모델에서, (감염 48시간 후) 10 mg/kg 또는 (감염 72시간 후) 20 mg/kg의 Ab 044의 단회 주사는 치료적으로 투여된 경우 마우스들(집단 당 n=5)의 100% 생존을 달성하였다. 생존은 바이러스 역가의 하강, 및 바이러스에 의해 유도된 체중 손실 및 신체 점수의 감소를 포함하는 이차 지표와 상관관계를 갖는다.
- [1220] H1N1(A/푸에르토 리코/08/1934) 또는 H3N2(A/빅토리아/03/1975)에 대한 치명적 인플루엔자 챌린지 모델에서, (감염 24시간 전) 10 mg/kg 이하의 Ab 044의 단회 주사는 예방적으로 투여된 경우 마우스들(집단 당 n=5)의 100% 보호를 달성하였다. 생존은 바이러스 역가의 하강, 및 바이러스에 의해 유도된 체중 손실 및 신체 점수의 감소를 포함하는 이차 지표와 상관관계를 갖는다.

- [1221] 상세한 실험 결과는 아래에 제시되어 있다.
- [1222] H1N1 결과
- [1223] **시각적 단서.** 동물들을 매일 질병의 징후(주름진 털, 구부러짐)에 대해 모니터링하였다. 시각적 점수는 군의 평균을 반영하는데; 이때, 점 마커 없는 선은 회복 생존자(들)의 평균을 반영한다.
- [1224] 예상된 바와 같이, H1N1로 챌린지된 마우스들은 감염 3일 후 아파 보였고 7일째 날에 안락사되었다. H1N1로 챌린지되고 리바비린으로 치료된 마우스들은 질병의 무시할만한 징후를 나타내었고 완전히 회복되었다. 챌린지 1일 전 2.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 Ab 044로 치료받은 마우스들은 질병의 징후를 나타내지 않았다. 챌린지 1일 전 0.6 mg/kg의 Ab 044로 치료된 마우스들은 질병의 징후를 나타내었고, 60%가 회복되었다.
- [1225] 물질 Ab 044를 감염 2일 후 용량 반응 방식으로 투여하였다. 10 mg/kg을 제공받은 동물들은 질병의 징후를 거의 나타내지 않은 반면, 2.5 mg/kg 또는 0.6 mg/kg을 제공받은 동물들은 꽤 아프게 되었고, 이때 두 군에서 일부 사망한 동물의 수를 세었다. 또한, 감염 3일 후 20 mg/kg의 물질 Ab 044를 투여하였고; 동물들은 치료로부터 이익을 얻었는데, 이때 6일째 날에 치료받은 동물과 치료받지 않은 동물 사이에 명확한 차이가 있었고, 7일째 날까지 완전히 회복하였다.
- [1226] 동물들을 체중 손실에 대해서도 모니터링하였다. 체중 변화는 군의 평균을 반영하는데; 이때, 점 마커 없는 선은 회복 생존자(들)의 평균을 반영한다.
- [1227] 예상된 바와 같이, H1N1로 챌린지된 마우스들은 7일째 날까지 20% 초과 체중을 손실하였고 안락사되었다. 챌린지되었지만 3일 동안 매일 1회 75 mg/kg의 리바비린으로 치료받은 마우스들은 10% 미만의 체중 손실을 나타내었고 회복하였다. 챌린지 1일 전 2.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 Ab 044로 치료받은 마우스들은 체중 손실을 나타내지 않았거나 시간에 따라 체중을 획득하였다. 0.6 mg/kg의 예방용 Ab 044로 치료받은 마우스는 상당한 양의 체중을 손실하였는데, 이때 5마리의 동물들 중 3마리의 동물들이 16% 이상의 체중을 손실하였고, 5마리의 동물들 중 2마리의 동물들이 안락사되었다(도 19a).
- [1228] 예방용 Ab 044를 용량 반응 방식으로 투여하였다. 10 mg/kg을 제공받은 동물들은 10% 체중 손실을 나타내었고 회복하였다. 2.5 mg/kg을 제공받은 동물들은 상당한 체중을 손실하였고, 이때 5마리의 동물들 중 4마리의 동물들이 16% 초과 체중을 손실하였고, 3마리의 동물들이 안락사되었다. 0.6 mg/kg을 제공받은 모든 동물들(1마리의 동물만을 제외함)이 20% 초과 체중을 손실하였고 안락사되었다(도 19b).
- [1229] 요약하건대, 챌린지 1일 전 예방용 Ab 044는 2.5 mg/kg 이상의 양으로 투여되었을 때 H1N1 감염으로부터의 사망을 예방하였다. 감염 2일 후 치료용 Ab 044는 10 mg/kg의 양으로 투여되었을 때 사망으로부터 마우스를 구조한 반면, 감염 3일 후 20 mg/kg의 치료용 Ab 044는 완전히 효과적이었다.
- [1230] **바이러스 존재량.** H1N1 감염 4일 후 폐 바이러스 존재량을 단일 플라크 분석에서 평가하였다(표 13). 폐 바이러스 존재량의 감소는 3개의 군들에서 예상된 것보다 더 상당하였다: 리바비린, 10 mg/kg의 예방용 Ab 044, 및 2.5 mg/kg의 예방용 Ab 044. 샘플 중의 바이러스 존재량을 반복 플라크 분석에 이어서 다시 qPCR(데이터는 제시되지 않음)로 확인함으로써 여기에서 보고하였다.

[1231] [표 13]

H1N1 PR8 을 사용한 챌린지 4 일 후 마우스에서 폐 바이러스 존재량

치료군	용량 (mg/kg)	폐 바이러스 존재량 H1N1 (PFU/ml)	치료받지 않은 경우로부터의 로그 감소
치료받지 않은 경우	-	6.03	-
리바비린	75	4.38	1.65
Ab 044 예방	10	4.45	1.58
Ab 044 예방	2.5	4.08	1.95
Ab 044 예방	0.6	5.38	0.65
48 시간에서 Ab 044 치료	10	5.34	0.69
48 시간에서 Ab 044 치료	2.5	5.49	0.54
48 시간에서 Ab 044 치료	0.6	5.74	0.29
72 시간에서 Ab 044 치료	20	5.29	0.74

[1232]

- [1233] 폐 바이러스 존재량의 감소의 유의성을 평가하기 위해 치료군들을 비교하였다. 유의성($p < 0.05$)을 만 휘트니 (Mann Whitney) U 검정으로 확인하였다. 48시간에서 0.6 mg/kg의 치료용 Ab 044가 비치료군과 상이하지 않았다는 점을 제외하고 모든 치료군들에서 폐 바이러스 존재량은 비치료군에서의 폐 바이러스 존재량과 유의하게 상이하였다.
- [1234] H3N2 결과
- [1235] **시각적 단서.** 동물들을 매일 질병의 징후(주름진 털, 구부러짐)에 대해 모니터링하였다.
- [1236] 예상된 바와 같이, H3N2로 챌린지된 마우스들은 감염 3일 후 아파 보였고 7일째 날에 안락사되었다. 예상된 바와 같이, H3N2로 챌린지되고 리바비린으로 치료된 마우스들은 질병의 징후를 나타내지 않았고 완전히 회복하였다. 챌린지 1일 전 10 mg/kg의 Ab 044로 치료받은 마우스들은 질병의 징후를 나타내지 않았다.
- [1237] 물질 Ab 044를 감염 2일 후 용량 반응 방식으로 투여하였다. 2.5 mg/kg 이상의 치료제를 제공받은 동물들은 무시할만한 질병을 나타내었고 완전히 회복하였다. 0.6 mg/kg의 치료제를 제공받은 마우스들은 중증 질병을 가지면서 비치료군의 마우스들과 구별될 수 없었고, 안락사가 7일째 날까지 요구되었다. 또한, 감염 3일 후 20 mg/kg의 물질 Ab 044를 투여하였고; 동물들은 치료로부터 이익을 얻었는데, 이때 4일째 날에 치료받은 동물과 치료받지 않은 동물 사이에 명확한 차이가 있었고, 6일째 날까지 완전히 회복하였다.
- [1238] 동물들을 체중 손실에 대해서도 모니터링하였다(도 20a 및 20b).
- [1239] H3N2로 챌린지된 모든 마우스들은 5일째 날까지 10% 초과 체중을 손실하였고 7일째 날에 20% 초과 체중 손실을 가진 마우스들은 안락사되었다. 챌린지되었지만 3일 동안 매일 1회 75 mg/kg의 리바비린으로 치료받은 마우스들은 10% 미만의 체중 손실을 나타내었고 회복하였다. 챌린지 1일 전 10 mg/kg의 Ab 044로 치료받은 마우스들은 시간에 따라 체중을 획득하였다(도 20a).
- [1240] 치료용 Ab 044를 용량 반응 방식으로 투여하였다. 10 mg/kg을 제공받은 동물들은 10% 이하의 체중 손실을 나타내었고 회복하였다. 2.5 mg/kg을 제공받은 동물들은 10% 초과 체중을 손실하였지만 회복하였다. 0.6 mg/kg을 제공받은 동물들은 20% 초과 체중을 손실하였고 안락사되었다(도 20b).
- [1241] 바이러스 존재량. H3N2 감염 4일 후 폐 바이러스 존재량을 단일 플라크 분석에서 평가하였다(표 15).
- [1242] [표 15]

H3N2를 사용한 챌린지 4일 후 마우스에서 폐 바이러스 존재량

치료군	용량 (mg/kg)	폐 바이러스 존재량 H3N2 (PFU/ml)	치료받지 않은 경우로부터의 로그 감소
치료받지 않은 경우	-	6.48	-
리바비린	75	5.66	0.82
Ab 044 예방	10	5.42	1.06
48 시간에서 Ab 044 치료	10	5.46	1.02
48 시간에서 Ab 044 치료	2.5	5.99	0.49
48 시간에서 Ab 044 치료	0.6	6.44	0.04
72 시간에서 Ab 044 치료	20	5.64	0.84

- [1243]
- [1244] 폐 바이러스 존재량의 감소의 유의성을 평가하기 위해 치료군들을 비교하였다. 유의성($p < 0.05$)을 만 휘트니 U 검정으로 확인하였다. 두 가지 경우를 제외하고 모든 치료군들에서 폐 바이러스 존재량은 비치료군에서의 폐 바이러스 존재량과 유의하게 상이하였다. 48시간에서 2.5 mg/kg 또는 0.6 mg/kg의 Ab 044로 치료한 후 폐 바이러스 존재량은 비치료군과 상이하지 않았다.
- [1245] **시험관내 활성과 생체내 활성 사이의 상관관계**
- [1246] 물질 Ab 044는 H1N1 PR8 및 H3N2 X31에 대한 재현가능한 시험관내 활성을 나타내었다(표 17).

[1247] [표 17]

CPE 에 의해 측정된 물질 Ab 044 의 시험관내 활성

분석 #	NB 참조번호	물질	로트 #	H1N1 PR8	H3N2 X31
27	56-33	Ab 044	202165	13	13
27	56-33	Ab 044	202175	12	12
27	56-33	Ab 044	202176	18	9
27	56-33	Ab 044	202177	14	14
28	56-56	Ab 044	202188	8	14

[1248]

[1249]

시험관내 활성은 두 모델에서 생체내 활성으로 해석되었다. 4일째 날 폐 바이러스 존재량은 감염 상태의 정보를 제공하였고(도 21a 및 21b) Ab 044를 사용한 다양한 치료 방법에 기인할 수 있는 바이러스 존재량의 유의한 ($p<0.05$) 감소를 나타내었다.

[1250]

8일째 날 조직학적 검사를 위해 폐를 채취하였을 때 감염의 제2 정보를 수득하였다(표 14 및 16). 켈린지 1일 전 예방제로서 10 mg/kg의 Ab 044의 투여는 H1N1 감염에 기인할 수 있는 괴사 및 염증의 중증도를 실질적으로 감소시켰다. 감염 2일 후 10 mg/kg의 Ab 044의 치료 투여는 H1N1 또는 H3N2 감염에 기인할 수 있는 미세한 폐 구조의 파괴에 명확한 효과를 나타내지 않았다. 예방용 Ab 044 및 치료용 Ab 044 둘다가 인플루엔자 감염과 관련된 염증 및 괴사를 가시적으로 감소시킬 것이라고 예상되었다. 대신에, 감염 전 Ab 044의 전달이 백혈구 세포의 동원, 및 이로 인한 염증 및 괴사를 수반하는 사이토카인 캐스케이드를 변경시키는 반면, 감염 후 Ab 044의 전달이 결과에 최소한으로 영향을 미치도록 시기선택이 중요한 듯하다.

[1251]

H1N1 모델에 대해 발생된 생존 곡선. 예방용 Ab 044는 감염 1일 전 2.5 mg/kg 이상의 양으로 투여되었을 때 치명적인 켈린지에도 불구하고 100% 생존을 달성하였다(도 22a). 감염 2일 후 10 mg/kg의 치료용 Ab 044를 사용하거나 감염 3일 후 20 mg/kg의 치료용 Ab 044를 사용하였을 때 치명적으로 감염된 동물들의 100% 생존이 관찰되었다(도 22b).

[1252]

H3N2 모델에 대해 발생된 생존 곡선. 10 mg/kg의 예방용 Ab 044는 100% 생존을 달성하였다(도 23a). 감염 2일 후 2.5 mg/kg 이상의 치료용 Ab 044를 사용하거나 감염 3일 후 20 mg/kg의 치료용 Ab 044를 사용하였을 때 치명적으로 감염된 동물들의 100% 생존이 관찰되었다(도 23b).

[1253]

요약하건대, Ab 044는 H1N1 및 H3N2 마우스 모델 둘다에서 효과적이었다(표 18). H3N2 모델에서도 100% 생존을 달성할 가능성이 있는 용량인 2.5 mg/kg 이상의 예방용 Ab 044의 투여는 H1N1 모델에서 100% 생존을 달성하였다. 감염 48시간 후 H1N1 감염에 대한 10 mg/kg의 치료용 Ab 044 및 H3N2 감염에 대한 2.5 mg/kg 이상의 치료용 Ab 044의 투여는 100% 생존을 달성하였다. 감염 3일 후 20 mg/kg의 치료용 Ab 044의 투여는 100%의 H1N1 감염 동물 및 H3N2 감염 동물을 구조하였다.

[1254]

[표 18]

치명적 마우스 모델에서 물질 Ab 044의 생체내 효능

물질	투여	용량 (mg/kg)	생존(%)	
			H1N1(PR8)	H3N2(Vic75)
치료받지 않은 경우	-	0	0	0
리바비린	0 일, 1 일 및 2 일	75	100	100
Ab 044	감염 24 시간 전	10	100	100
		2.5	100	nd
		0.6	60	nd
Ab 044	감염 48 시간 후	10	100	100
		2.5	40	100
		0.6	20	0
Ab 044	감염 72 시간 후	20	100	100

[1255]

[1256]

실시에 11. 고병원성 조류 인플루엔자 A 바이러스 마우스 모델에서 항-HA 항체 Ab 044의 예방 및 치료 효능

- [1257] Ab 044를 고병원성 조류 인플루엔자 A H5N1 마우스 모델에서 그의 효능을 측정하기 위해 시험하였다.
- [1258] 본 연구의 목적은 Ab 044의 예방 투약 요법 및 치료 투약 요법 둘다를 효능에 대해 평가하는 것이었다. 평가될 파라미터/중점은 (21일 동안 매일 평가된) 체중 손실, 바이러스 노출 4일 후 바이러스 폐 역가 감소, 및 사망률을 포함하였다.
- [1259] 재료 및 방법
- [1260] 동물: 본 연구를 위해 17 내지 20 g의 암컷 BALB/c 마우스들을 찰스 리버 라보라토리스(Charles River Laboratories)(미국 매사추세츠주 윌링톤 소재)로부터 입수하였다. 이들을 웨인 랩 블록스(Wayne Lab Blox) 상에서 유지하고 임의로 수돗물에 접근하게 하였다. 이들을 사용 전 24시간 동안 격리하였다.
- [1261] 바이러스: 인플루엔자 A/베트남/1203/2004(H5N1) 바이러스를 질환 제어 센터의 잭키 카츠(Jackie Katz) 박사로부터 입수하였다. 치사량의 바이러스(5 MLD50, 5 PFU/마우스)에 노출된 마우스들은 일반적으로 8일째 날 내지 13일째 날에 사망하였다.
- [1262] 실험 디자인: 바이러스 노출 24시간 전에 20, 10 또는 5 mg/kg의 용량의 Ab 044를 1회(qd) 마우스의 군에게 복강내(i.p.) 투여하였다. 관찰가능한 육안 폐 병상의 정도를 측정하고 증가된 폐 중량의 형태로 폐 부종의 정도를 측정하고 바이러스 폐 역가를 측정하기 위해 4일째 날에 5마리의 마우스들을 희생시켰다. 남은 마우스들을 바이러스 노출 후 21일째 날까지 사망 또는 부작용에 대해 관찰하였다. 13마리의 마우스들을 바이러스 노출 24시간 후 20 mg/kg의 Ab 044로 치료하였고, 13마리의 마우스들을 바이러스 노출 48시간 후 20 mg/kg의 Ab 044로 치료하였는데, 이때 각각의 군으로부터 4마리의 마우스들이 전술된 바와 같이 바이러스 노출 후 4일째 날에 희생되었고, 남은 마우스들은 바이러스에의 노출 후 21일째 날까지 사망 또는 부작용의 관찰을 위해 유지되었다. 0시간에서 시작하여 5일 동안 매일 2회씩(bid X 5) 30 mg/kg/일의 오셀타미비르를 추가 7마리의 마우스들에게 제공하였고; 바이러스 노출 후 21일째 날까지 사망 또는 부작용에 대해 관찰하였다. 또한, 바이러스 노출 48시간 후 20마리의 마우스들을 PSS로 치료하였고, 이들 중 5마리의 마우스들을 4일째 날에 폐 역가 측정을 위해 희생시켰다. 이들 마우스들은 플라세보 대조군을 대표하였다. 바이러스 노출 직전부터 시작하여 21일째 날까지 또는 사망할 때까지 마우스의 체중을 매일 측정하였다.
- [1263] 폐 바이러스 역가 측정: 각각의 마우스 폐를 MEM 용액에서 균질화하고 MDCK 세포에서 감염성 바이러스에 대해 3회 반복하여 분석하였다. 각각의 시험군으로부터의 샘플을 3회 반복하여 적정하였다.
- [1264] 통계학적 분석: 동물 체중의 정규성을 다고스티노와 피어슨(D'Agostino & Pearson) 옴니버스 정규성 검정으로 평가하였다. 체중 데이터가 가우스 분포에 피팅된다는 것을 발견하였을 때, 이원 분산 분석을 수행한 후 본페로니(Bonferroni) 사후 검정을 이용한 쌍별 비교를 수행하여 각각의 치료군과 플라세보 치료군을 비교함으로써 통계적으로 추론하였다. 카플란-메이에르(Kaplan-Meier) 그래프 작성 방법 및 로그등급(Logrank) 검정을 이용하여 생존 분석을 수행하였다. 상기 분석은 치료군들 사이의 유의한 차이를 보여주었다. 따라서, 생존자 곡선의 쌍별 비교(PSS 대 임의의 치료)를 게한-브레슬로우-윌콕슨(Gehan-Breslow-Wilcoxon) 검정으로 분석하여 어느 치료군이 플라세보군으로부터 유의하게 상이한 지를 확인하였고, 상대적인 유의성을 수행된 치료 비교의 수에 대한 본페로니-보정된 유의성 역치로 조절하였다.
- [1265] 치료군 마우스가 치료되지 않은 대조군 마우스에 비해 얼마나 빨리 죽어가는 지를 비교하는 위험비(HR)를 상기 이용된 생존 분석 프로그램(MAC v5의 경우 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)[®])의 일부로서 만텔-헨젤(Mantel-Haenszel) 검정으로 측정하였다. 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 검정에 이어서, 유의한 쌍별 비교를 평가하기 위한 던(Dunn)의 사후 검정을 이용하여 치료군 마우스와 플라세보 치료 마우스 사이의 평균 사망일에서의 유의한 차이를 검출하였다. 분할표 분석을 이용하여 치료군에 대한 생존 마우스/총 마우스의 비에서의 차이를 분석하였고, 플라세보 치료군과의 쌍별 비교를 피셔의 정확성 검정으로 수행하였다.
- [1266] 동등한 분산 및 정규 분포를 가정하면서 로그-변환된 값에 대한 분산 분석을 이용하여 각각의 치료군으로부터의 바이러스 폐 역가를 치료받지 않은 대조군과 비교하였다. $P < 0.05$ 에서의 유의성이 모든 치료들의 ANOVA 분석에 의해 달성되었을 때, 뉴만-케울스(Newman-Keuls) 쌍별 비교 검정을 이용하여 개별 치료 값을 PSS 대조군과 비교하였다.
- [1267] 결과의 요약
- [1268] H5N1(A/베트남/1203/2004; 1군 바이러스)에 대한 치명적 인플루엔자 챌린지 모델에서, (감염 24시간 전) 10 내지 20 mg/kg 또는 (감염 후 72시간까지) 20 mg/kg의 Ab 044의 단회 주사가 치료적으로 투여된 경우 마우스들의

100% 생존(군 당 n=5)을 달성하였다. 생존은 바이러스 역가의 하강, 및 바이러스에 의해 유도된 체중 손실 및 신체 점수의 감소를 포함하는 이차 지표와 상관관계를 갖는다. 이 동일한 실험에서, 5일 동안 매일 2회씩 투여된 30 mg/kg의 오셀타미비르는 단지 60%의 생존을 달성하였다.

[1269] 10 mg/kg의 Ab 044로 치료받은 마우스들을 14일 동안 관찰하였다. Ab 044로 치료받은 마우스들은 체중을 손실하지 않았거나 임의의 가시적인 스트레스 징후를 보이지 않았다. 8일째 날에 채취된 폐에 대한 조직학적 분석을 수행하였고, 이때 관찰된 괴사 또는 염증의 징후를 기초로 조직을 점수화하였다. Ab 044로 치료받은 마우스의 조직에서 괴사 및 염증 중 어느 것도 관찰되지 않았다.

[1270] 상세한 실험 결과는 아래에 제시되어 있다.

[1271] 결과

[1272] 도 24에 나타난 체중 데이터는 Ab 044로 치료받은 마우스가 이들 치료받은 마우스의 출발 체중에 비해 유의한 양의 체중을 손실하지 않았기 때문에 화합물이 감염된 마우스에서조차도 잘 허용되었다는 것을 암시한다. 추가로, Ab 044로 치료받은 감염된 마우스들은 이용된 투약 요법과 관계없이 바이러스 노출 후 7일째 날부터 12일째 날까지 사용된 Ab 044의 모든 농도에서 바이러스 감염으로 인한 체중 손실로부터 유의하게 보호되었다(도 24, 표 19; $P < 0.01$ 내지 $P < 0.001$). 이 일반화에 대한 유일한 예외는 바이러스 노출 후 12일째 날에 5 mg/kg/일(qd X 1, -24시간에서 시작)의 Ab 044로 치료받은 마우스들의 군이었다. 체중 손실의 결여에 대해 특히 주목할만한 것은 20 mg/kg의 용량으로 치료받은 마우스들이 체중을 전혀 손실하지 않았고 대다수의 마우스들이 심지어 실험의 말기까지 그들의 출발 체중에 비해 체중을 획득하였다는 사실이었다. 이것은 바이러스 노출 후 20 mg/kg의 Ab 044를 제공받은 마우스들이 모두 감염으로부터 생존하였다는 사실과 매우 높은 상관관계를 가졌다(도 25). 실제로, 상당한 수(90% 내지 100%)의 마우스들이 사용된 용량 및 치료 요법과 관계없이 Ab 044를 제공받은 각각의 치료군에서 감염으로부터 생존하였다($P < 0.0001$).

[1273] [표 19]

도 24에 나타낸 유의한 체중 차이의 표

유의성 수준								
치료 대 PSS	7 일	8 일	9 일	10 일	11 일	12 일	13 일	14 일
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
Ab 044(10 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.01	P<0.001	P<0.001
Ab 044(5 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	P<0.01	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS ^a	P<0.001	P<0.001
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, +24 시간)	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, +48 시간)	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
오셀타미비르(30 mg/kg/일, bid X 5, 0 시간)	P<0.01	P<0.001	NS	NS	P<0.05	NS	P<0.01	P<0.001

^a 유의하지 않음(P>0.05).

[1274]

[1275]

오셀타미비르로 치료받은 마우스들의 60%만이 감염으로부터 생존하였지만, 이 생존율은 감염된 비치료군의 마우스들과 유의하게 상이하였다(P=0.0055). 종래에, H5N1에 의해 감염된 마우스들이 현재 연구에서 수행된 바와 같이 5일 대신에 8일 동안 30 mg/kg/일의 오셀타미비르로 치료받았을 때, 보다 오랜 기간 동안 치료받은 마우스들의 90% 내지 100%가 체중 손실을 거의 또는 전혀 갖지 않으면서 바이러스 감염으로부터 생존하였다. 현재 연구에서 바이러스 노출 후 9일째 날, 10일째 날 및 12일째 날에 검출된 체중 손실과 달리, 종래 연구에서의 체중 손실은 치료받지 않은 감염된 마우스들에 대한 체중 손실보다 유의하게 더 적었다(도 24, 표 19).

[1276]

흥미롭게는, 현재 연구에서 오셀타미비르로 치료받은 마우스들의 군에서 마우스들이 바이러스 감염으로 인해 사망한 시기는 바이러스 노출 후 9일째 날부터 12일째 날까지의 기간 동안이었다(도 25).

[1277]

Ab 044를 사용한 마우스의 치료가 총 생존자에 의해 측정되었을 때 사망으로부터 마우스를 유의하게 보호하였을 뿐만 아니라(표 20, "생존/총"으로 표시된 칸), 상기 치료는 사망의 동력학에도 상당한 영향을 미쳤는데; Ab 044로 치료받은 마우스들은 바이러스 감염으로 인해 (가능하다 하더라도) 신속히 사망할 가능성이

치료받지 않은 감염된 마우스보다 11배 내지 38배 더 낮았다(표 20, 위험비). 또한, 대다수의 Ab 044 치료 요법들의 경우 각각의 군에서 감염으로 인해 사망한 1마리의 마우스는 플라세보(PSS) 군에서 사망한 마우스에 비해 1일 내지 2일 더 늦게 사망하였다(표 20, 평균 사망일 참조).

[표 20]

치사량의 인플루엔자 A/베트남/1203/2004 H5N1 바이러스에 의해 감염된 BALB/c 마우스에 대해 측정된 다양한 사망 파라미터에 대한 Ab 044의 효과					
동물: 암컷 17-20 g BALB/c 마우스	치료 일정: 변화가능함				
바이러스: Ia/베트남/1203/2004 (H5N1) 1 LD90	치료:				
바이러스 경로: 코내	Ab 044				
실험 지속기간: 21 일	오셀타미비르				
	치료 경로: 복강내				
치료	평균 사망일 ± SD ^a	생존/총	평균 생존 (일) ^b	위험비 (95% CI) ^c	
PSS	11.3 ± 1.8	0/15	11.5	-	
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	10.0 ± 0.0	9/10**	확실하지 않음	10.9(3.9-32.3)	
Ab 044(10 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	12.0 ± 0.0	9/10**	확실하지 않음	14.2(4.7-42.6)	
Ab 044(5 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	13.0 ± 0.0	9/10**	확실하지 않음	15.74(5.3-46.7)	
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, +24 시간)	>21***	9/9††	확실하지 않음	38.0(12.2-116.6)	
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, +48 시간)	>21***	9/9††	확실하지 않음	38.0(12.2-116.6)	
오셀타미비르(30 mg/kg/일, bid X 5, 0 시간)	11.3 ± 0.6	4/7*	확실하지 않음	4.8(1.6-14.3)	

^a 감염으로 인해 사망하는 동물들 중 사망에 이른 평균 시간

^b 분율 생존이 50%인 시간(즉, 대상체의 절반이 사망하고 절반이 여전히 생존하고 있는 계산된 시간)

^c 위험비는 플라세보에 비해 상대적으로 계산된다.

생존/총: * 플라세보에 비해 P = 0.02, ** 플라세보에 비해 P = 0.0019, †† 플라세보에 비해 P = 0.0014. 평균 사망일: *** 플라세보에 비해 P < 0.001.

바이러스 노출 후 4일째 날 육안 폐 병상 또는 부종이 전혀 검출되지 않았는데, 이는 이들 감염 관련 현상이 H5N1 마우스 모델에서 바이러스 노출 후 8일째 날 이후에 통상적으로 관찰되기 때문이다. 그러나, 바이러스 폐 역가는 Ab 044가 투여된 때와 관계없이 10 mg/kg 이상의 용량의 Ab 044로 치료받은 마우스에서 유의하게 감소되었다(표 21, P < 0.05, P < 0.01). 5 mg/kg의 Ab 044로 치료받은 마우스로부터의 바이러스 폐 역가는 보다 낮았지만, 플라세보군으로부터의 마우스 폐에서 검출된 바이러스 폐 역가와 통계학적으로 유사하였다.

따라서, 바이러스 노출 24시간 후 Ab 044 치료에 의한 감염 초기의 바이러스 폐 역가의 감소는 아마도 마우스에서 H5N1 폐 감염의 특징적인 병원성 과다염증 반응을 유도할 수 있는 항원의 생성량을 감소시켰을 것이다(Otte et al., Am J Pathol 179:230-239 (2011)). 그러나, 바이러스 노출 48시간 후 시작된 치료로부터의 바이러스

역가 데이터는 상기 가설과 모순될 수 있는데, 왜냐하면 그 마우스 군에 대한 4일째 날 역가가 플라세보로 치료 받은 마우스의 수준과 유사하였기 때문이다. 48시간에서의 치료가 최초의 자극에 대한 과다염증 반응을 피하기 위해 다음 24시간 동안 역가를 충분히 낮게 유지하였을 가능성이 있다. 화합물이 48시간과 4일 바이러스 역가 분석 사이에 그의 항-바이러스 효과를 발휘할 충분한 시간을 갖지 않았을 수도 있지만, 사망이 시작되는 9일째 날까지 마우스를 사망으로부터 보호하기엔 충분한 활성을 가졌다.

[표 21]

치사량의 인플루엔자 A/베트남/1203/2004 H5N1 바이러스에 의해 감염된 BALB/c 마우스에 대해 측정된 폐 바이러스 역가에 대한 Ab 044의 효과			
동물: 암컷 17-20 g BALB/c 마우스	치료 일정: 변화가능함		
바이러스: Ia/베트남/1203/2004 (H5N1) 1 LD90	치료: Ab044		
바이러스 경로: 코내	오셀타미비르		
실험 지속기간: 21일	치료 경로: 복강내		
치료	폐 바이러스 역가 ± SD		
PSS	5.67 ± 0.49		
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	3.54 ± 0.91**		
Ab 044(10 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	3.01 ± 1.05**		
Ab 044(5 mg/kg/일, qd X 1, -24 시간)	4.40 ± 0.62		
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, +24 시간)	3.98 ± 0.98*		
Ab 044(20 mg/kg/일, qd X 1, +48 시간)	5.24 ± 0.88		

* 플라세보에 비해 P<0.05, ** 플라세보에 비해 P<0.01.

결론적으로, 2.5 mg/kg 및 10 mg/kg의 용량에서 Ab 044는 각각 H1N1 및 H3N2의 치명적인 챌린지로부터 100% 보호를 제공한다. 나아가, 감염 후 72시간까지 단일클론 항체가 투여되었을 때, 상기 항체는 H1N1 및 H3N2 바이러스 아형들 둘다에 대해 100% 생존을 달성하면서 감염의 치료에 있어서 완벽히 효과적이었다. Ab 044는 사용된 용량 또는 투약 요법(예방적 또는 치료적)과 관계없이 고병원성 조류 인플루엔자 A H5N1 바이러스에 의한 극도로 치명적인 감염으로 인한 사망으로부터 BALB/c 마우스를 보호하는 데에 있어서 매우 효과적이었다. 나아가, 동일한 Ab 044 치료 요법이 바이러스 감염으로 인한 체중 손실을 예방하고 4일 바이러스 폐 역가를 유의하게 감

소시키는 데에 있어서 매우 효과적이었다.

[1285] 실시예 12. 항체 에피토프 맵핑에 대한 경쟁 분석

[1286] 경쟁 ELISA는 단일클론 항체(mAb1)가 표적에 결합하는 또 다른 항체(예를 들면, mAb2, 또는 시험 항체)의 능력을 변경시키는 지를 시험하는 데에 이용된다. 분석을 수행하기 위해, 1x PBS에서 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지 희석된 원하는 헤마글루티닌(HA)을 웰 당 100 μl 씩 사용하여 96-웰 평저 넉스 맥시소프 플레이트(카탈로그 번호 439454)를 코팅한다. 상기 플레이트를 플레이트 덮개로 밀봉하고 정적 조건 하에 4°C에서 밤새 항온처리한다. 그 다음, 상기 플레이트를 1x PBS + 0.05% 트윈-20(PBST)으로 3회 세척한다. HA로 코팅된 플레이트를 1x PBS 중의 5% 블롯토(산타 크루즈 바이오테크놀로지 카탈로그 번호 sc-2325) 200 μl 로 차단하고 실온에서 1시간 동안 항온처리한다. 그 후, 상기 플레이트를 PBST로 3회 세척한다. 그 다음, 100 μl 의 mAb1을 (미리 측정된) 포화 농도로 웰에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 항온처리한다. 항온처리 후, 플레이트를 세척하여 결합되지 않은 mAb1을 제거하고, 시험 항체(mAb2)를 PBST로 원하는 출발 농도까지 희석하고 플레이트 상에 적재한다. 플레이트를 정적 조건 하에 실온에서 2시간 동안 항온처리한 후 PBST로 3회 세척하고 톡톡 쳐서 건조한다. 원하는 농도의 적절한 HRP-접합된 항체를 PBST로 희석하고, 웰 당 100 μl 의 HRP-항체를 모든 웰들에 적재한다. 실온에서 1시간 동안 항온처리한 후, 플레이트를 PBST로 3회 세척한다. TMB 용액(KPL 카탈로그 번호 50-76-00)을 사용 전에 제조하고 실온까지 가온한다. 그 다음, TMB 용액을 플레이트에 첨가하고, 96-웰 플레이트 판독기(스펙트라맥스 M2e 또는 유사한 장치) 상에서 판독될 때 650 nm에서 최대 OD가 2 내지 3 흡광 유닛일 때까지 현상한다. 원하는 OD의 달성 시, 반응을 1 N H_2SO_4 로 켜고 450 nm에서의 OD를 판독한다. OD를 농도의 함수로서 작도하고, 4-파라미터 피트를 이용하여 K_d 를 계산한다. mAb1과 mAb2 사이의 중첩되는 에피토프의 존재는 mAb1의 존재 하에서 mAb2와 HA의 결합이 대조군 웰에서 그(mAb1)의 부재 하에서 관찰된 mAb2와 HA의 결합에 비해 상대적으로 유의하게 감소되는 것에 의해 표시될 것이다.

[1287] 실시예 13. 후보 항체의 제조 및 시험

[1288] 항체의 재조합 발현:

[1289] IgG1의 재조합 발현을 위해, 항체의 V_H 및 V_L 영역들을 B 세포 또는 하이브리도마로부터 분리하거나 합성하여 각각 $C_{H1-H2-H3}$ 및 C_L 을 함유하는 플라스미드 내로 서브클로닝할 수 있다. 항체의 재조합 발현을 37°C, 80% 습도 및 8% CO_2 에서 유지된 293-F 프리스타일(FreeStyle) 발현 배지에서 배양된 포유동물 세포, 예컨대, HEK 293-F 프리스타일 현탁 세포(인비트로젠(Invitrogen), 미국 캘리포니아주 칼스바드 소재)에서 수행할 수 있다. (95% 초과 생존력을 갖는) 세포를 동등한 양의 HC 및 LC 함유 플라스미드와 함께 폴리-에틸렌-이민 맥스(PEI-MAX, 폴리사이언시스(PolySciences))로 형질감염시킨다. 형질감염 7일 후, 세포를 4°C에서 15분 동안 4000 rpm에서 회전시켜 세포를 모아 0.45 μm 필터 시스템(날진(Nalgene))을 통해 여과하고 1:1000 희석된 프로테아제 억제제 콕테일(칼바이오크(Calbiochem))로 보충한다.

[1290] AKTA 정제기 FPLC 시스템 상에서 단백질 A 수지(피어스(Pierce))로 충전된 컬럼을 이용하여 상청액으로부터 항체를 정제한다. 항체를 100 mM 글리신-HCl 완충제(pH 2.5)로 용출하고 10% 1 M 트리스-베이스 2.5 M NaCl(pH 8.5)을 첨가하여 pH를 중화시킨다. 그 다음, 정제된 샘플을 1x PBS(pH 7.4)로 완충제 교환하고 30 KDa MWC 스펀 필터(밀리포어(Millipore))를 이용하여 한외여과/정용여과(UF/DF)로 농축한다. 정제된 항체를 나노드롭(NanoDrop) 분광측정기를 이용하여 정량한다.

[1291] ELISA 결합 분석

[1292] 재조합 헤마글루티닌을 PBS에서 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지 희석하고 100 μl 를 사용하여 96-웰 마이크로타이터 플레이트(이뮤노노(Immuno)TM 맥시소프, 넉스)를 코팅한다. 상기 플레이트를 4°C에서 밤새 항온처리한다. 그 후, 플레이트를 1x PBS + 0.05% 트윈-20(PBST)으로 3회 세척한 후 1x PBS 중의 5% 블롯토(산타 크루즈 바이오테크놀로지) 200 μl 로 1시간 동안 차단한다. 그 후, 상기 플레이트를 PBST로 3회 세척하고 PBST에서 연속적으로 희석된 항체를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 항온처리한다. 그 후, 웰을 PBST로 세척하고, 100 μl 의 1:1000 HRP-접합된 항-hIgG1을 사용하여 결합된 IgG1을 검출한다. 1시간의 항온처리 후, 플레이트를 세척하고, TMB 용액(KPL)을 사용하여 반응을 현상하고 1 N H_2SO_4 를 첨가하여 중단시킨다. 450 nm에서의 흡광도를 스펙트라맥스 M2e 플레이트 판독기 상에서 d TMB를 사용하여 측정한다.

[1293] 미세중화 분석

[1294] 시드웰과 호프만(Sidwell and Huffman)에 의해 기재된 프로토콜을 이용하여 시험관내 중화 분석을 수행하여 MDCK 세포에서 인플루엔자 바이러스의 감염성을 억제하는 항체의 능력을 시험한다. 요약하면, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 젤 타미신을 갖는 MEM 용액 중의 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 출발하는 절반-로그 희석물로 항체를 제조한다. 각각의 희석물을, 전 면생장 세포를 갖는 96-웰 플레이트의 5개 웰에 첨가한다. 각각의 희석물의 3개 웰을 낮은 역가의 바이러스로 감염시키고, 2개 웰은 독성 대조군으로서 감염되지 않은 상태로 유지된다. 리바비린은 대조군으로서 포함된다. 바이러스 대조군 웰이 최대 세포변성 효과(CPE)에 도달할 때까지 3일 내지 6일 동안 플레이트를 항온처리한다. 그 다음, 플레이트를 대략 2시간 동안 중성 레드 염료로 염색한 후, 상청액 염료를 웰로부터 제거하고 도입된 염료를 50:50 소렌센 시트레이트 완충제/에탄올로 추출하고, 광학 밀도를 분광측정기 상에서 관측한다. 광학 밀도를 세포 대조군의 퍼센트로 전환하고 바이러스 대조군으로 표준화하고, CPE를 50%까지 억제하는 데에 요구된 시험 화합물의 농도(EC_{50})를 회귀 분석으로 계산한다. 바이러스의 부재 하에서 50% CPE를 야기할 화합물의 농도 (CC_{50})를 유사하게 계산한다. 선택 지수(SI)는 EC_{50} 에 의해 나누어진 CC_{50} 이다.

[1295] 참고문헌의 도입

[1296] 본원에서 언급된 모든 공개문헌들, 특허들 및 특허출원들은 각각의 개별 공개문헌, 특허 또는 특허출원이 참고로 도입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시되는 것처럼 온전히 그대로 본원에 참고로 도입된다. 불일치가 있는 경우, 본 명세서의 임의의 정의를 포함하는 본원이 좌우할 것이다.

[1297] 균등물

[1298] 당업자는 과도한 실험을 이용하지 않으면서 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 실시양태들에 대한 많은 균등물들을 인식할 것이거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물들은 하기 특허청구범위에 의해 포괄된다.

도면

도면1

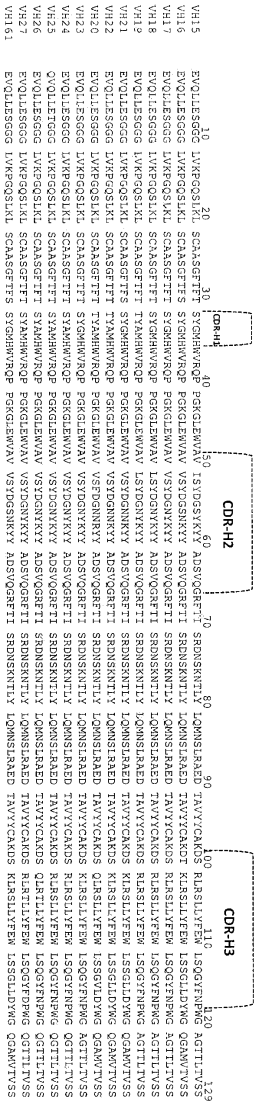
중쇄

EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRLSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPPKSCDKTHTCPPCPGTELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGEPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 : 94)

경쇄

EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYYRTPTFGGGTKLDIKGSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 : 95)

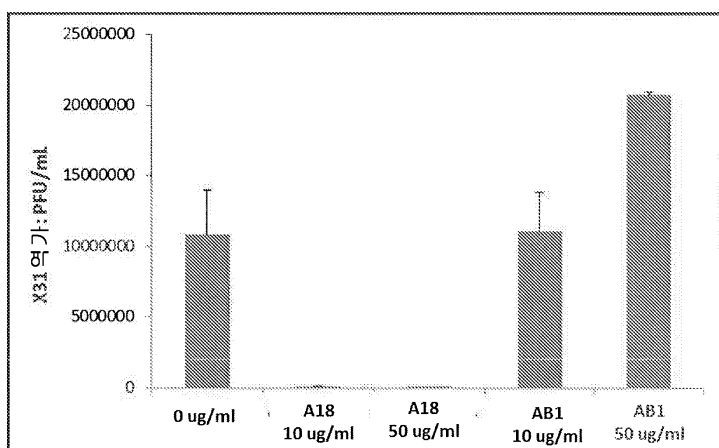
도면2



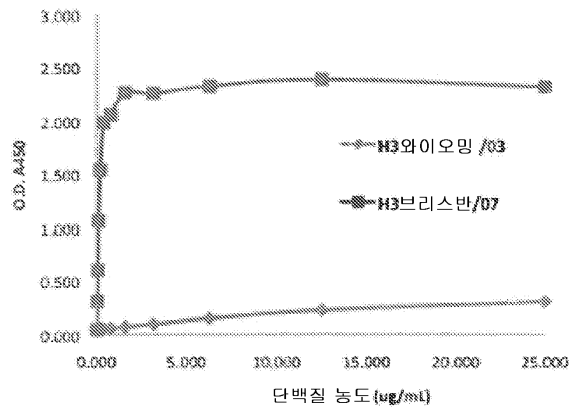
도면3

[illegible]

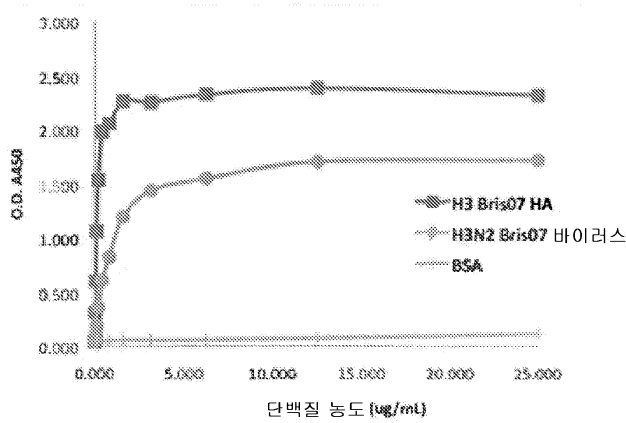
도면4



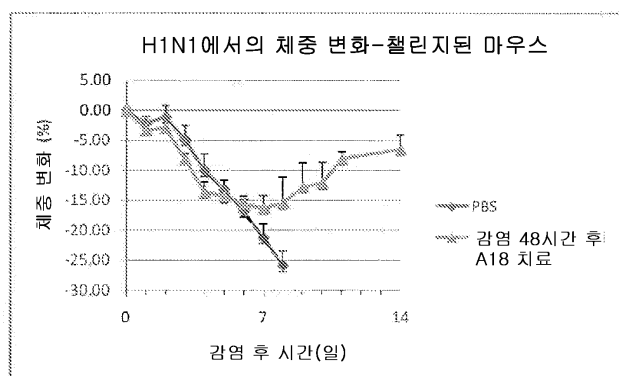
도면5



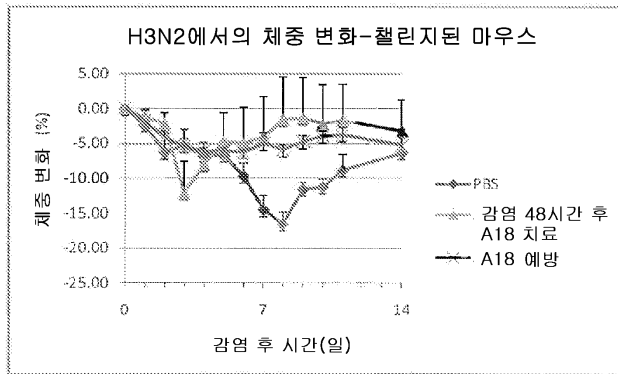
도면6



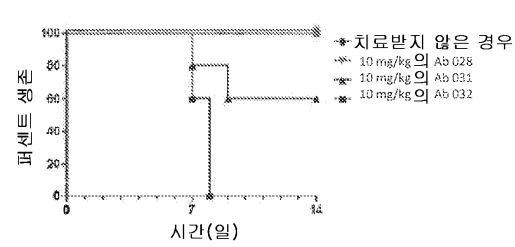
도면7a



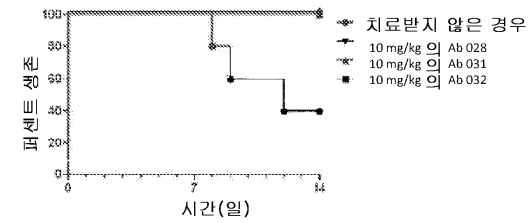
도면7b



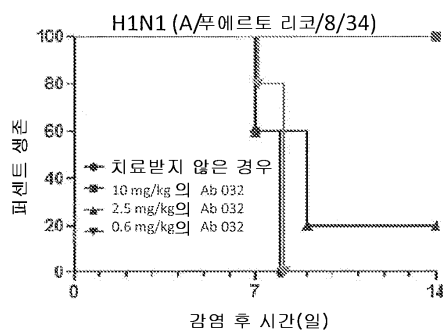
도면8a



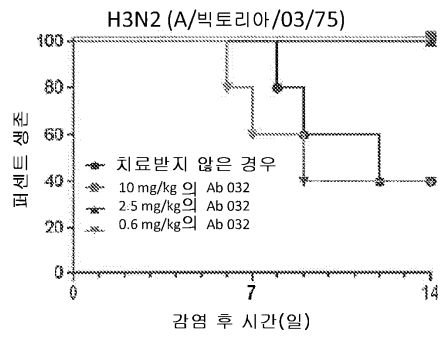
도면8b



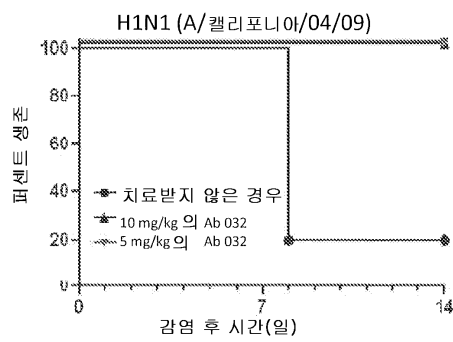
도면9a



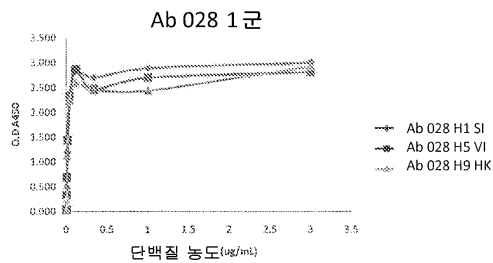
도면9b



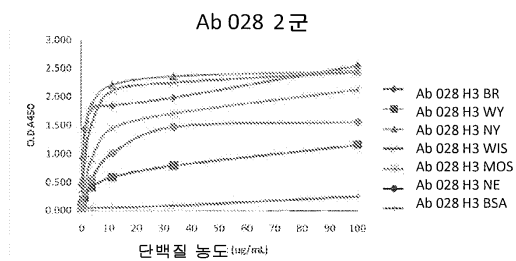
도면9c



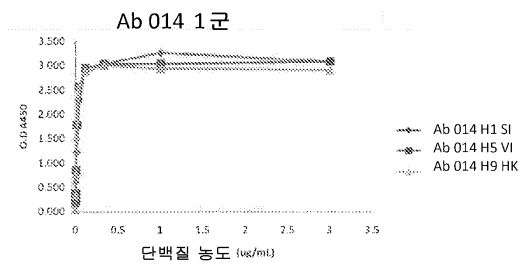
도면10a



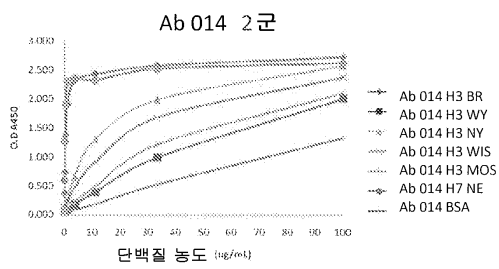
도면10b



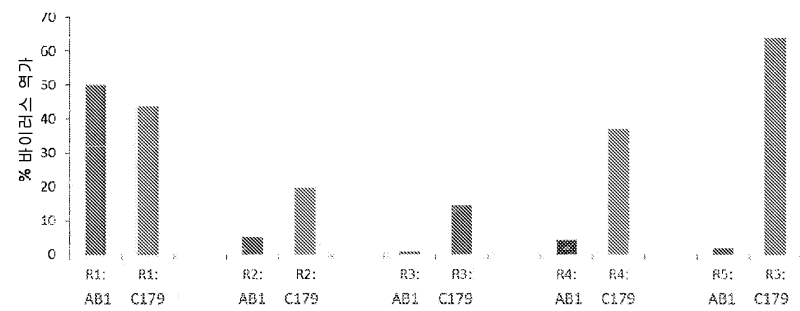
도면10c



도면10d



도면11



도면 12

F13 /V4 QVQVQSGGGVGGGSLRLSCASGFTSTYAHMMVROAAGGLEGVAVSDGNKYYVADSRKRTISDSDSNNTLLQMSLRATEDPALAYCKAKQSQSLSLFELMLSGDYFDHMGCGTLVTVYS
F13 /V6 QVQVQSGGGVPPPGGSLRLSCASGFTSTYAHMMVROAAGGLEGVAVSDGNKYYVADSRKRTISDSDSNNTLLQMSLRATEDPALAYCKAKQSQSLSLFELMLSGDYFDHMGCGTLVTVYS
F13 /VH1 QVQVQSGGSGGGVGGGSLRLSCASGFTSTYAHMMVROAAGGLEGVAVSDGNKYYVADSRKRTISDSDSNNTLLQMSLRATEDPALAYCKAKQSQSLSLFELMLSGDYFDHMGCGTLVTVYS
F13 /VH3 QVQVQSGGGVGGGSLRLSCASGFTSTYAHMMVROAAGGLEGVAVSDGNKYYVADSRKRTISDSDSNNTLLQMSLRATEDPALAYCKAKQSQSLSLFELMLSGDYFDHMGCGTLVTVYS
F13 /V76 QVQVQSGGGVGGGSLRLSCASGFTSTYAHMMVROAAGGLEGVAVSDGNKYYVADSRKRTISDSDSNNTLLQMSLRATEDPALAYCKAKQSQSLSLFELMLSGDYFDHMGCGTLVTVYS
F13 /V78 QVQVQSGGGVGGGSLRLSCASGFTSTYAHMMVROAAGGLEGVAVSDGNKYYVADSRKRTISDSDSNNTLLQMSLRATEDPALAYCKAKQSQSLSLFELMLSGDYFDHMGCGTLVTVYS
F13 /V81 QVQVQSGGGVGGGSLRLSCASGFTSTYAHMMVROAAGGLEGVAVSDGNKYYVADSRKRTISDSDSNNTLLQMSLRATEDPALAYCKAKQSQSLSLFELMLSGDYFDHMGCGTLVTVYS

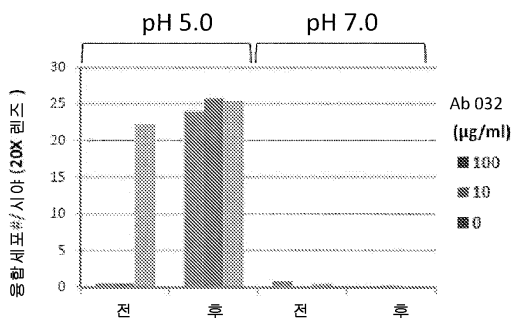
도면 13

[illegible]

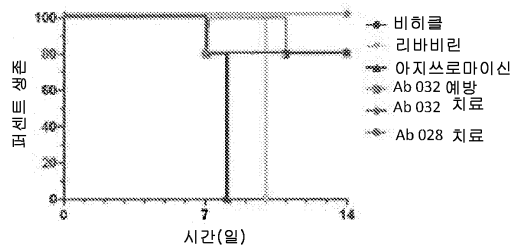
도면14

[illegible]

도면 15



도면16



도면17

추가 경쇄 가변 영역

VL165

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQSITWNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGGTKVEIK

VL166

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQSITWDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGGTKVEIK

VL167

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQSITWQYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGGTKVEIK

VL168

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQSITWRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGGTKVEIK

VL169

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQSITWEYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGGTKVEIK

추가 중쇄 가변 영역

VH164

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTTVTVSS

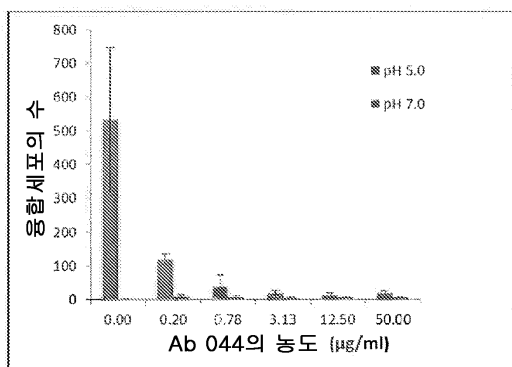
VH162

EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADTVQGRFTISR
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTTLTVSS

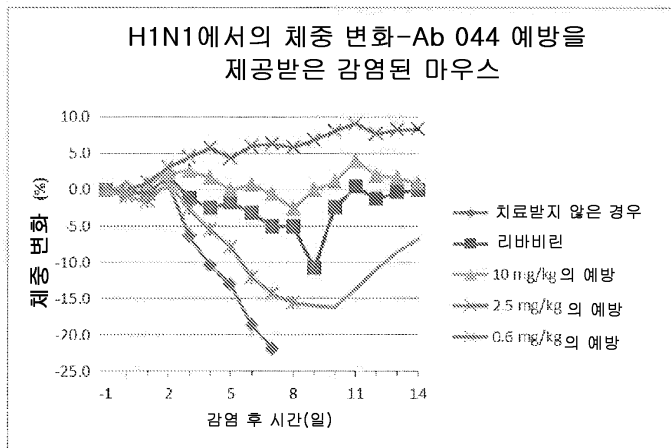
VH163

EVQLLESGGGLRKPGQSLKLSAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTTLTVSS

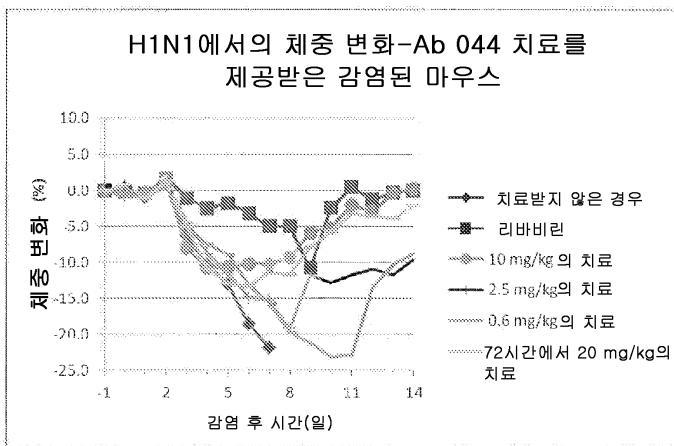
도면18



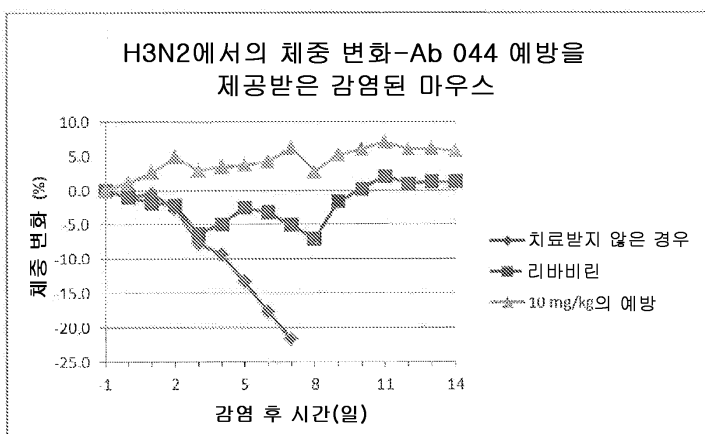
도면19a



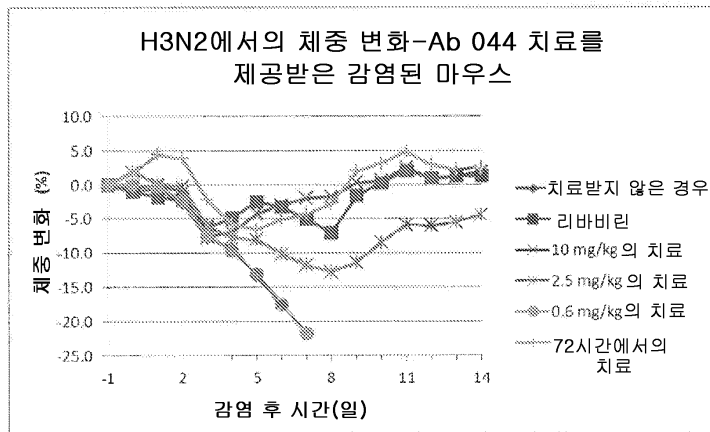
도면19b



도면20a



도면20b



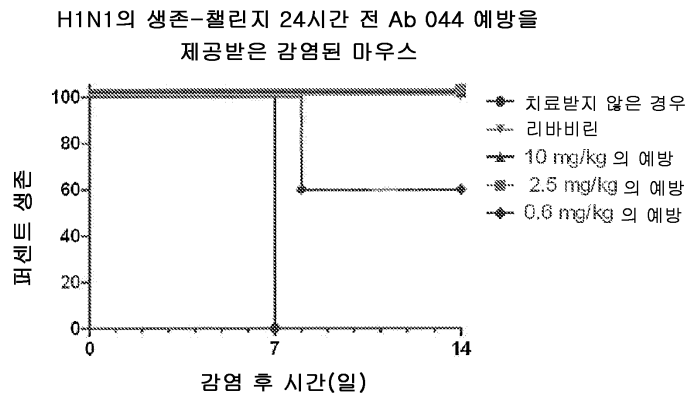
도면21a

치료군	폐 바이러스 존재량 H1N1 (PFU/ml)
치료받지 않은 경우	6.03
Ab 044 예방 10 mg/Kg	4.45
Ab 044 예방 2.5 mg/Kg	4.08
Ab 044 예방 0.6 mg/Kg	5.38
Ab 044 치료 10 mg/Kg (48hpi)	5.34
Ab 044 치료 2.5 mg/Kg (48 hpi)	5.49
Ab 044 치료 0.6 mg/Kg (48hpi)	5.74
Ab 044 치료 20 mg/Kg (72hpi)	5.29

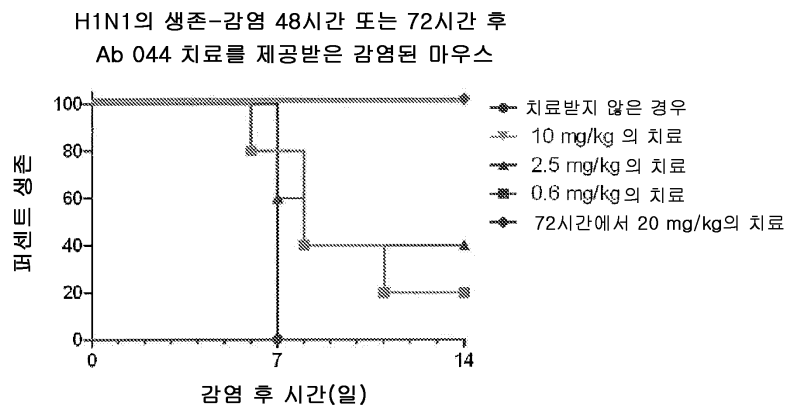
도면21b

치료군	폐 바이러스 존재량 H3N2 (PFU/ml)
치료받지 않은 경우	6.48
Ab 044 예방 10 mg/Kg	5.42
Ab 044 치료 10 mg/Kg (48hpi)	5.46
Ab 044 치료 2.5 mg/Kg (48 hpi)	5.99
Ab 044 치료 0.6 mg/Kg (48hpi)	6.44
Ab 044 치료 20 mg/Kg (72hpi)	5.64

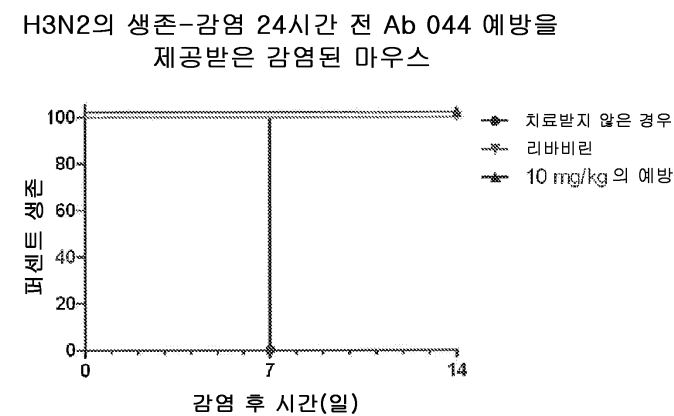
도면22a



도면22b

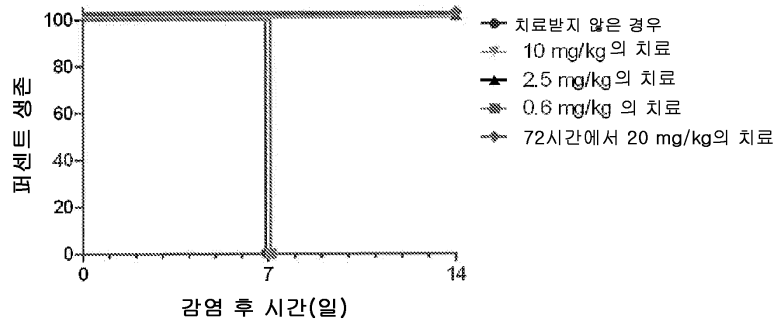


도면23a

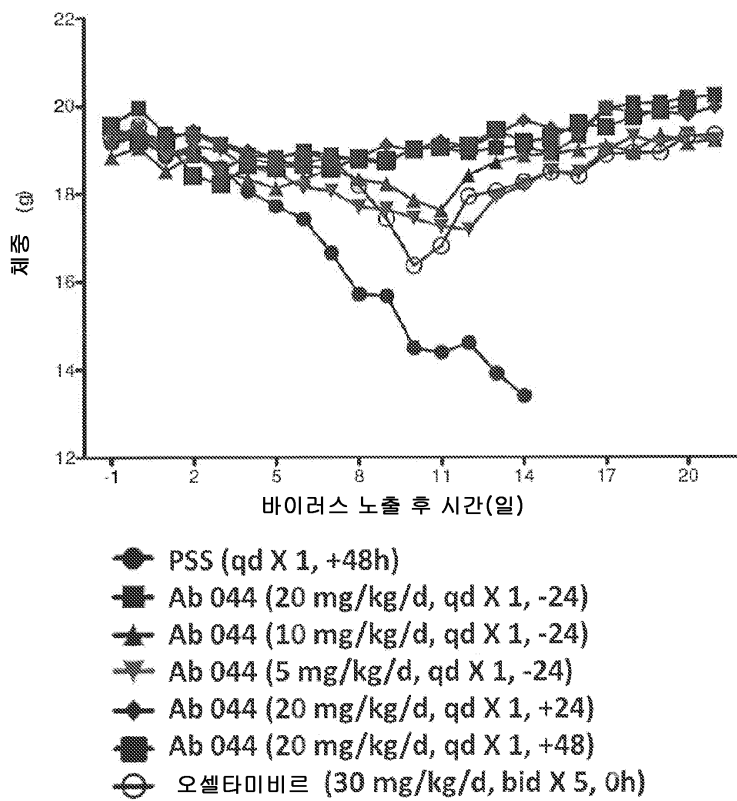


도면23b

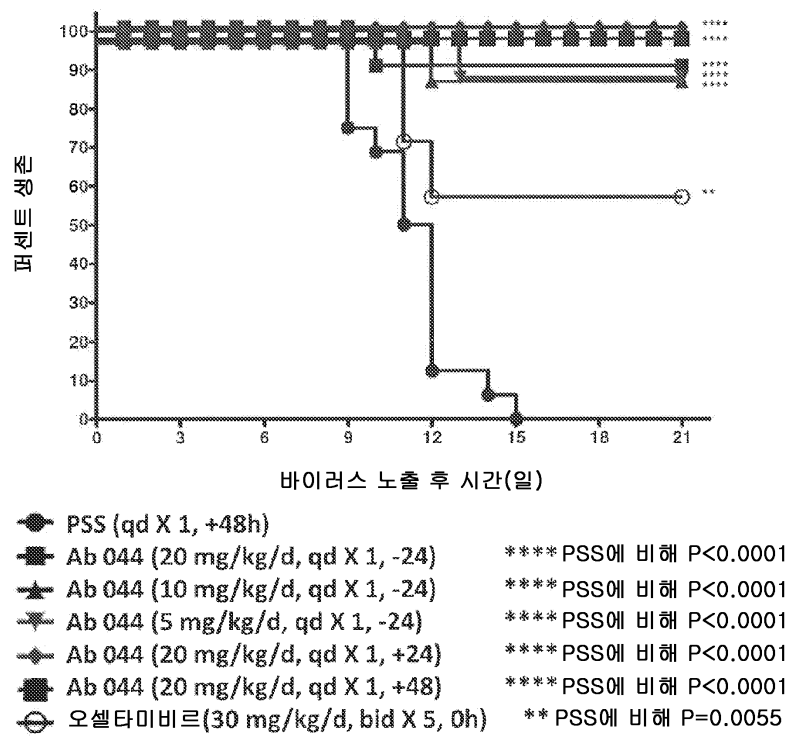
H3N2의 생존-감염 48시간 또는 72시간 후
Ab 044 치료를 제공받은 감염된 마우스



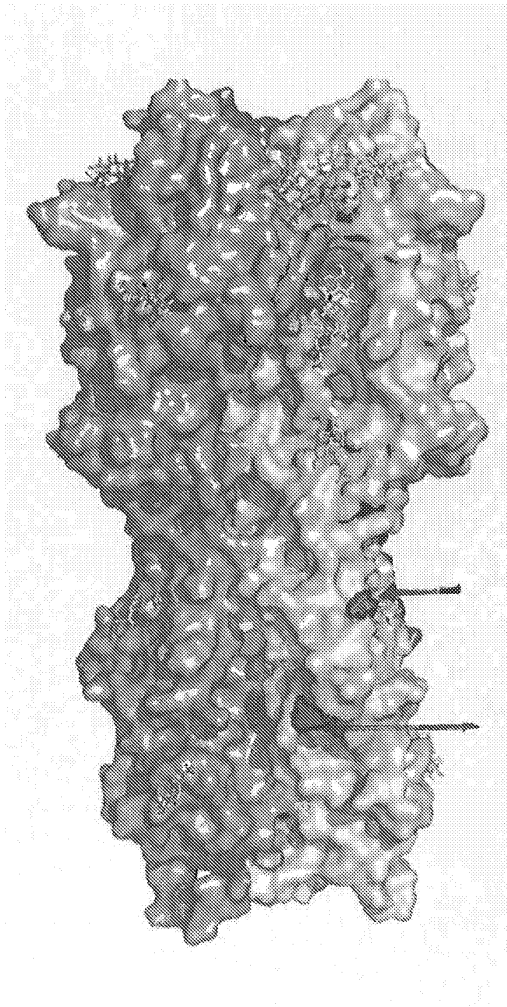
도면24



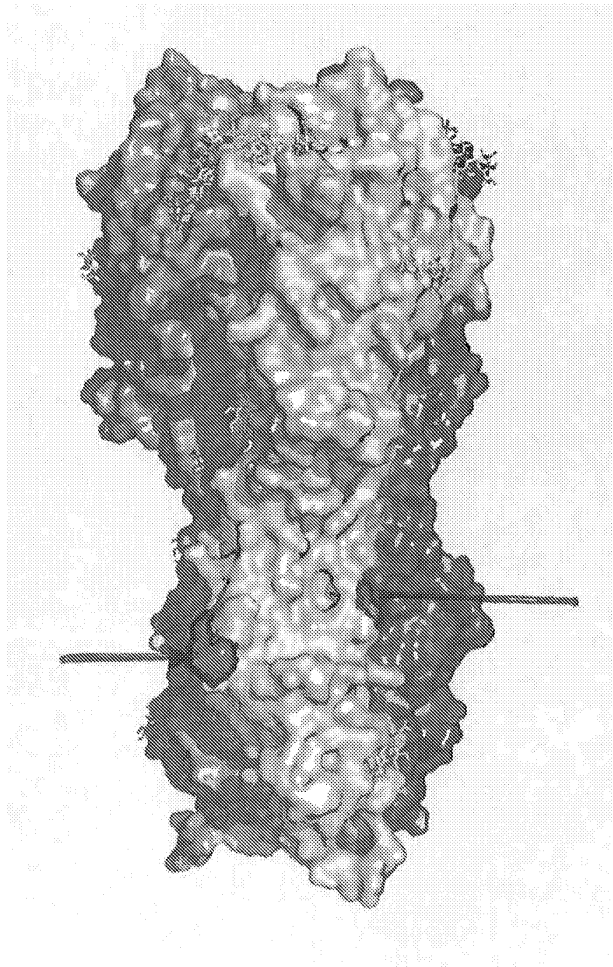
도면25



도면26



도면27



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> VISTERRA, INC.

<120> NOVEL HA BINDING AGENTS

<130> P2029-7001W0

<140> PCT/US2013/040534

<141> 2013-05-10

<150> 13/830,367

<151> 2013-03-14

<150> 61/716,447

<151> 2012-10-19

<150> 61/645,554

<151> 2012-05-10

<160> 188

```

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Thr"


<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Gly"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<400> 1

Ser Tyr Ala Met His
1           5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223>

> /replace="Val" or "Leu"

<220><221> VARIANT

```

```

<222> (4)..(4)
<223> /replace="Phe"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(8)
<223> /replace="Asn"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Arg"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 2
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln
1           5           10           15

Gly

<210> 3
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /replace="Thr"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Lys" or "Gln"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Thr"

```

```

<220><221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> /replace="Leu" or "Val"
<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)
<223> /replace="Leu"
<220><221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 3
Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly
1           5           10           15
Tyr Phe Asn Pro

        20
<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT

```



```

<222> (2)..(2)
<223> /replace="Thr"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Leu" or "Ile"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Phe" or "Trp"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Ser" or "Asp"
<220>
><221> misc_feature
<222> (1)..(12)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 4
Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala
1           5           10
<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

```

```

<222> (4)..(4)
<223> /replace="Ala" or "Tyr" or "His" or "Lys" or "Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Leu"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Thr"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 5
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1           5
<210> 6
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="His"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Ser"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

```

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 7

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> /replace="Thr"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(30)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 8
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

1           5           10
<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"
<400> 9
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1           5           10           15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
      20           25           30
<210> 10
<211>
> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Gln"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Ala"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)

```

```

<223> /replace="Met"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Val"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(11)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<400> 10
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1           5           10
<210> 11
<211> 26
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Gln"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (10)..(10)

<223> /replace="Thr"
<220><221> VARIANT
<222> (11)..(11)

```



```

<223> /replace="Val"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="Ala"
<220><221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /replace="Thr"
<220><221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="Val" or "Arg"
<220><221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> /replace="Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="Val"
<220><221> VARIANT
<222> (20)..(20)

<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (22)..(22)
<223> /replace="Thr" or "Gln" or "Asp" or "Arg"
<220><221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> /replace="Arg"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(26)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 11

```

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser

20 25

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ala"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(15)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Glu" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> /replace="Pro"

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> /replace="Phe" or "Lys" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> /replace="Thr"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 13

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

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Gln" or "Thr" or "Ser" or "Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

```

<223> /replace="Val"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="Glu"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<400> 14
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
1           5           10
<210> 15
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<400> 15
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1           5           10           15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
        20           25           30

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

```

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
 100 105 110
 Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
 115 120 125
 Ser

<210> 16

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

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

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

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

<210> 17

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 18

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 19

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

> 19

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45
Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Ser

<210> 20

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

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

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

85 90 95
Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

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

115 120 125
Ser

<210> 21

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110

Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 22
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 22
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
 100 105 110
 Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser
 115 120 125
 Ser

<210> 23
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

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

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 24

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

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

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

<210> 25

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 25

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

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

Ser

<210> 26

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

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

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

115 120 125

Ser

<210> 27

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Thr Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 28

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 28

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 29

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 29

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

<210> 30

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 30

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

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

<210> 31

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 31

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 32

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 32

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn

20 25 30

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

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

<210> 33

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 33

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

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

<210> 34
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 34
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn
 20 25 30
 Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
 85 90 95
 Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
 100 105 110

<210> 35
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 35
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

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

<210> 36

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 36

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

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

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 37

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 37

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

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20

25

30

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

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85

90

95

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

100

105

110

<210> 38

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 38

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

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

<210> 39

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 39

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 40

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 40

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 41

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 41

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 42

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 42

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

<210> 43

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 43

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

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

<210> 44

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 44

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 45

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85

90

95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 46

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85

90

95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 47

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 47

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Gln Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 48

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 48

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

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

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

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

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 49

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

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

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 50

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Arg Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 51

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 51

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

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

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

<210> 52

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 52

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

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

100 105 110

<210> 53

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 54

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 54

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

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

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

<210> 55

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 55

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 56

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 56

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

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

<210> 57

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 57

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

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

<210> 58

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 58

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

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

<210> 59

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 59

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

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

<210> 60

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 61

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85

90

95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 62

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 62

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85

90

95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 63

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 63

gaggtacagc tctcgaatc gggaggggga ctggtcaaac ccggtcaatc gctcaaactc	60
tcgtgtgcag cgtcaggttt tacgttcagc tcatatggga tgcactgggt ccgccagcct	120
ccgggaaagg gactggagtg ggtggcagtc gtgtcgtatg acgggagcaa taagtactac	180
gccgattcag tgcaaggctg gtttaccatt tcgagggata acagcaagaa cacgctctac	240
ttgcagatga actcacttag agcgggaagat acggctgtgt actattgcgc caaagacaca	300
aagctgcgat cctgtttgta cttcgaatgg ttgtcctcgg gcttgcttga ctattggggg	360
cagggcgcca tggtcacagt atccagcgcg tcgactaagg ggccc	405

<210> 64

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 64

gagatcgtga tgacgcagag ccccgatagc ctgcgtgtct cattggggga acgggccacg	60
attaactgca aatcctcaca gtcggtgact ttcagctata agaattacct ggcattggtat	120
cagcagaagc cgggtcaacc cccaaaactg ttgatctact gggcctccac acgcgagtcg	180
ggagtcccg accgattttc ggggttcaggg tccggcactg actttaccct cacaatttca	240
tcgcttcaag cggaggatgt agcagtgtac tattgtcagc agtattacag aacacctccc	300
accttcggag ggggaacgaa acttgacatc aagggatcc	339

<210> 65

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 65

gagatcgtga tgacgcagag ccccgatagc ctgctgtct cattggggga acgggccacg	60
attaactgca aatcctcaca gtcggtgact ttcgactata agaattacct ggcatggat	120
cagcagaagc cgggtcaacc cccaaaactg ttgatctact gggcctccac acgcgagtcg	180
ggagtcccgg accgatttcc ggggtcaggg tccggcactg actttaccct cacaatttca	240
tcgcttcaag cggaggatgt agcagtgtac tattgtcagc agtattacag aacacctccc	300
accttcggag ggggaacgaa acttgacatc aagggatcc	339

<210> 66

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

gaagtgaac tctcagtc aggaggaggt ttggtgaaac cgggtcagtc ctgaaactg	60
agctgtgcag caagcgggtt cacgtttacg tcgtacggca tgcactgggt acggcagcct	120
cccgggaagg gacttgaatg ggtcgccgtc atctcatagc acgggtcgta caaatactat	180
gcggatagcg tgcaaggtcg cttcacaatt tcccgggaca attcgaagaa tacactgtat	240
cttcagatga actcgtcag ggctgaggac acggcgggtc attactgcgc gaaggattcg	300
cgactcagat cccctttgta ctttgagtgg ctgtcgcagg ggtatttcaa cccatgggga	360
gccggaacca ctttgaccgt atcaagcgcg tcaacaaagg ggccc	405

<210> 67

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

gaaattgtaa tgacgcagag ccctgatagc cttgccgtgt ccctgggtga gagggcgaca	60
---	----

atcaattgta agtcatcaca gtcggtcacg tacaactaca agaactacct ggcgtggtat 120
 caacagaaac ccgggcagcc gcccaaattg ctcatctatt gggcttcgac acgggagtcg 180
 ggtgtgccag accgcttctc cgggtcagga tcgggaactg acttcacgtt gactatttcg 240
 tccctccagg cagaagatgt agccgtctac tattgccaac agtattacag aacgccgcct 300
 acatttgtag gcgggaccaa acttgacatc aagggatccg tggccgcccc cagcgtcttc 360
 atcttcccgc ccagcgacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtgcctcctg 420
 aacaacttct acccccgcga ggcgaaggtc cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

gggaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc 540
 agcacctga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgcgaggtg 600
 acccaccagg ggctctcgag ccccgtagcc aagagcttca accggggcga gtgc 654

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

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

<400> 69

Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1 5 10 15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 71

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

Gln Ser Ile Thr Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

Gln Gln His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser

1 5

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

Gln Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

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

1 5 10

<210> 76

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 77

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 78

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 78

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser

20 25

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

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

1 5 10 15

<210> 80

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 82

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 82

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 83

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 84

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

Gln Gln Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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

1 5 10 15

Gly

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 88

Asp Ser Glu Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1 5 10 15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 89

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 90

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 90

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

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

1 5 10 15

<210> 92

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 94

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 94

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Cys Pro Gly Thr Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350

Lys Gly Glu Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 95

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 96

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

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

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 97

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

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

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Thr Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 98

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

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

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

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

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

Val Ser Ser

130

<210> 99

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

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

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

65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

 100 105 110
 Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser

130

<210> 100

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
 100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 101

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

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

<400> 101

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

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 102

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

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

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 103

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

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

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

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

130

<210> 104

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

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

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

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser
 130

<210> 105

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

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

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

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

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110
Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 106

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

Ile Asp Gln Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 107

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

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

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Thr Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 108

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro
1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30

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

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Thr Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 109

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

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

<400> 109

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro
1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

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

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100

105

110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115

120

125

Val Ser Ser

130

<210> 110

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

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

1

5

10

15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr

20

25

30

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

35

40

45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65

70

75

80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 111

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr

20 25 30

Phe Ser Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 112

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

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

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr
20 25 30

Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110

Lys

<210> 113

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr

20 25 30
 Trp Ser Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 114

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<

400> 114

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

85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys

<210> 115

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 115

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

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

<210> 116

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 116

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 117

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 117

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys

<210> 118

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 118

Ile Asp Glu Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Thr
1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Ser Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Thr Gly Val
50 55 60
Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

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

Lys

<210> 119

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 119

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 120

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 120

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 121

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 121

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Lys

<210> 122

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 122

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

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

100 105 110

Lys

<210> 123

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 123

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 124

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 124

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Asn Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 125

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 125

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Lys

<210> 126

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 126

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

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

100 105 110

Lys

<210> 127

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 127

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 128

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 128

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Asn Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 129

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 129

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Gln Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Lys

<210> 130

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 130

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

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

100 105 110

Lys

<210> 131

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 131

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 132

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 132

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

1 5 10 15

Val Gly Glu Arg Ala Thr Ile Arg Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 133

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 133

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

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

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Lys

<210> 134

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 134

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

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

100 105 110

Lys

<210> 135

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 135

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 136

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 136

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser His Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 137

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 137

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Lys

<210> 138

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 138

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

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

100 105 110

Lys

<210> 139

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 139

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 140

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 140

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Lys Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 141

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 141

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Lys

<210> 142

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 142

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

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

100 105 110

Lys

<210> 143

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 143

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 144

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 144

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 145

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 145

Gln Ser Ile Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 146

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

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

<400> 147

Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 148

Gln Gln His Tyr Arg Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 149

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 149

gacattcaga tgactcagtc gccttcgtca ttgtccgcct ccgtgggtga tagggtcacg	60
atcacgtgcc ggagcagcca gtccatcacc ttcaattaca aaaactatit ggcatggtat	120
caacagaaac ccggaaggc gccgaagctc ctgatctact ggggttcata tcttgagtcg	180
ggggtgccgt cgagatttic gggcagcggg tcaggacggg atttcacgct gaccatttcg	240
tcactccagc ccgaggactt tgcgacatat tactgtcaac agcactacag gacaccccca	300
tctttcggac aggggactaa agtagaaatc aagggatccg tggccgcccc cagcgtcttc	360
atcttcccgc ccagcgacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtgcctcctg	420

aacaacttct acccccgcga ggcaaggctc cagtggaggg tggacaacgc cctgcagagc	480
gggaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc	540
agcacctga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgcgaggtg	600
accaccagg ggctctcgag ccccgtagc aagagcttca accggggcga gtgctga	657

<210> 150

<211> 663

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 150

gacattcaga tgactcagtc gccttcgtca ttgtccgcct ccgtgggtga tagggtcacg	60
atcacgtgcc ggagcagcca gtccatcacc ttcaattaca aaaactatit ggcatggtat	120
caacagaaac ccggaaggc gccgaagctc ctgatctact ggggttcata tcttgagtcg	180
ggggtgccgt cgagatttic gggcagcggg tcaggacggg atttcacgct gaccatttcg	240
tcactccagc ccgaggactt tgcgacatat tactgtcaac agcactacag gacaccccca	300
tctttcggac aggggactaa agtagaaatc aagggatccg tggccgcccc cagcgtcttc	360
atcttcccgc ccagcgacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtgcctcctg	420
aacaacttct acccccgcga ggcaaggctc cagtggaggg tggacaacgc cctgcagagc	480
gggaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc	540
agcacctga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgcgaggtg	600
accaccagg ggctctcgag ccccgtagc aagagcttca accggggcga gtgctgagaa	660

ttc 663

<210> 151

<211> 1383

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 151

caggtacaat tgcttgagac aggtggagga ctctgaagc caggtcagtc attgaaactg 60

agctgtgccg catccgggtt cacattcact tcctacgcga tgcactgggt ccgccagcct 120

cccggaaagg gacttgagtg ggtcgtctgt gtatcgtatg atgggaatta caaatactat 180

gcagactccg tgcaaggccg gtttacgatt agcagggaca actcgaagaa taccctttac 240

ctccaaatga actcgtccg agcggaggac acggcgggtgt attactgcgc gaaggattca 300

cggttgagat cgctgctcta ttttgaatgg ttgtcacagg ggtacttcaa cccgtggggt 360

caggaacaa cactgaccgt cagctcagcc tcgactaaag ggcccagcgt gttcccgtg 420

gccccagca gcaagagcac cagcggcggg accgccgcc tgggtgcct cgtcaaggac 480

tacttccccg agcccgtgac cgtgtcgtgg aacagcggcg cgctgacgag cggggtccac 540

accttccccg ccgtgctgca gacgagcggc ctctactcgc tgagcagcgt ggtcaccgtg 600

cccagcagca gcctggggac ccagacgtac atctgcaacg tgaaccacaa gccctcgaac 660

accaaggtcg acaagaaggt ggagcccccg aagagctgcg acaaaactca cacatgcca 720

ccgtgcccag gtactgaact cctgggggga ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc 780

aaggacacc tcattgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc 840

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 900

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 960

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1020

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag gtgagccccg agaaccacag 1080

gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1140

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1200

gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtctctt ctctcttac 1260

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1320

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1380
 tga 1383
 <210> 152
 <211> 1383
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 152
 gaagtacaat tgcttgagtc ggggtggagga ctctgaagc caggtcagtc attgaaactg 60
 agctgtgccg catccgggtt cacattcact tcctacgga tgcaactgggt ccgccagcct 120
 cccggaaagg gacttgagtg ggtcgtctgt gtatcgtatg atgggaatta caaatactat 180

 gcagactccg tgcaaggccg gtttacgatt agcagggaca actcgaagaa taccctttac 240
 ctccaaatga actcgtccg agcggaggac acggcgggtgt attactgcgc gaaggattca 300
 cggttgagat cgctgctcta ttttgatgg ttgtcacagg ggtacttcaa cccgtggggt 360
 cagggaacaa cactgaccgt cagctcagcc tcgactaaag ggcccagcgt gttcccgtg 420
 gccccagca gcaagagcac cagcggcggg accgccgcc tgggctgcct cgtcaaggac 480
 tacttcccc agcccgtagc cgtgtcgtgg aacagcggcg cgctgacgag cgggggtccac 540
 accttcccgg ccgtgctgca gagcagcggc ctctactcgc tgagcagcgt ggtcacctgt 600

 cccagcagca gcctggggac ccagacgtac atctgcaacg tgaaccacaa gcctcgaac 660
 accaaggtcg acaagaaggt ggagccccg aagagctgcg acggtacca cacatgcca 720
 ccgtgcccag gtactgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 780
 aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc 840
 cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 900
 aagacaaagc cgcgaggaga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc 960
 gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1020

 ctcccagccc ccacgagaa aaccatctcc aaagccaaag gtgagccccg agaaccacag 1080
 gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1140
 ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1200
 gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctcttac 1260
 agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1320

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1380
tga 1383

<210> 153

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 153

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Gln

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 154

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

```

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

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

```

<210> 155

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 155

```

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
           50           55           60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65           70           75           80

```

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

<210> 156

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

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

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

<210> 157

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 157

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 158

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 158

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Arg Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

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

Lys

<210> 159

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 159

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

Phe Glu Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

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

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 160

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

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

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 161

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 161

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110

Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 162

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 162

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

35 40 45
Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

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

Ser

<210> 163

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 163

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

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

85 90 95
Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125
Ser

<210> 164

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 164

Gln Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 165
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 165

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 166

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 166

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

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

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

<210> 167

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 167

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95
 Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 168

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 168

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

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

<210> 169

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 169

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Glu

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 170

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Leu" or "Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Phe" or "Trp"
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /replace="Ser" or "Asp" or "Gln" or "Arg" or "Glu"
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 170

Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 171

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 172

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

Gln Ser Ile Thr Phe Glu Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 173

<211> 329

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 173

```

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

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

           100          105          110
Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Ile Thr Glu Gly Phe Thr Trp Thr
           115          120          125
Gly Val Thr Gln Asn Gly Gly Ser Asn Ala Cys Lys Arg Gly Pro Gly
           130          135          140
Ser Gly Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Thr
145          150          155          160
Tyr Pro Val Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Asp Asn Phe Asp Lys

           165          170          175
Leu Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Asn Gln Glu Gln Thr
           180          185          190
Ser Leu Tyr Val Gln Ala Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Arg Arg
           195          200          205
Ser Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Trp Val Arg
210          215          220

```


Gly Leu Ser Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly

225 230 235 240

Asp Val Leu Val Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly

245 250 255

Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala

260 265 270

Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile

275 280 285

Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala

290 295 300

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met

305 310 315 320

Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg

325

<210> 174

<211> 175

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 174

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr

20 25 30

Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile

35 40 45

Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp
100 105 110
Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu
115 120 125
Asn Ala Glu Glu Met Gly Asn Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys
130 135 140
Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp
145 150 155 160
Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly
165 170 175
<210> 175
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 175
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu His
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Thr Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Thr
115 120 125

Ser

<210> 176

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<

400> 176

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Asp Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 177

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 177

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 178

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 178

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 179

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 179

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp Trp Leu Ser

100

105

110

Gln Gly Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115

120

125

Ser

<210> 180

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

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

1

5

10

15

Ala Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn

20

25

30

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

35

40

45

Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85

90

95

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

100 105 110

<210> 181

<211> 329

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 181

Thr Asn Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr

1 5 10 15

Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser

20 25 30

Val Asn Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys

35 40 45

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

50 55 60

Leu Gly Asn Pro Glu Cys Asp Leu Leu Leu Thr Ala Ser Ser Trp Ser

65 70 75 80

Tyr Ile Val Glu Thr Ser Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly

85 90 95

Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser

100 105 110

Ser Phe Glu Lys Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn

115 120 125

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

130 135 140

Ser Ser Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Ser

145 150 155 160

Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val

165 170 175

Leu Val Leu Trp Gly Val His His Pro Pro Thr Gly Thr Asp Gln Gln

180 185 190

Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Ser Val Gly Ser Ser Lys
195 200 205

Tyr Asn Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Arg
210 215 220

Asp Gln Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly
225 230 235 240

Asp Thr Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr
245 250 255

Ala Phe Ala Leu Asn Arg Gly Ser Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asp
260 265 270

Ala Pro Val His Asp Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro His Gly Ala
275 280 285

Ile Asn Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly
290 295 300

Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Ala Thr Gly
305 310 315 320

Leu Arg Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser
325

<210> 182

<211> 222

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 182

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser
20 25 30

Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Gly Ile
35 40 45

Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr
50 55 60

Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu

65 70 75 80
 Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala
 85 90 95

 Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp
 100 105 110
 Ser Asn Val Arg Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn
 115 120 125
 Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys
 130 135 140
 Asp Asp Ala Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro
 145 150 155 160

Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val
 165 170 175
 Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr
 180 185 190
 Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe
 195 200 205
 Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
 210 215 220

<210> 183

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
 20 25 30

<210> 184

```

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(6)
<223> /replace="Thr"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="Gly"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
    preference with respect to those in the annotations
    for variant positions"
<400> 184
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
1           5           10
<210> 185
<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Arg"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Thr"

```

```

<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Leu" or "Ile"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="Phe" or "Trp"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Ser" or "Asp"

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(15)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<400> 185
Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala
1           5           10           15
<210> 186
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)
<223> /replace="Arg"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Thr"

```

```

<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Leu" or "Ile"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="Phe" or "Trp"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Ser" or "Asp" or "Gln" or "Arg" or "Glu"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(15)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<400> 186
Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala
1           5           10          15
<210> 187
<211> 653
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<400> 187
gaaattgtaa tgacgcagag ccctgatagc cttgccgtgt ccctgggtga gagggcgaca        60
atcaattgta agtcatcaca gtcggtcagc tacaactaca agaactacct ggcgtggtat        120
caacagaaac ccgggcagcc gccc aaattg ctcattctatt gggcttcgac acgggagtcg        180

gggtgtgccag accgcttctc cgggtcagga tcgggaactg acttcacgtt gactatttcg        240
tcctccagg  cagaagatgt agccgtctac tattgccaac agtattacag aacgccgcct        300

```

acatttggag gcgggaccaa acttgacatc aagggatccg tggccgcccc cagcgtcttc 360
atcttcccgc ccagcgacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtgcctcctg 420
aacaacttct acccccgcga ggccaaggct cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
gggaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcacctga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgcgaggtg 600

accaccagg ggetctcgag ccccgtagc aagagcttca accggggcga gtg 653

<210> 188

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 188

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 210 215