



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0113749
(43) 공개일자 2022년08월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/10 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/1018 (2013.01)
A61P 31/16 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7023210
(22) 출원일자(국제) 2020년12월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/064573
(87) 국제공개번호 WO 2021/119467
국제공개일자 2021년06월17일
(30) 우선권주장
62/946,772 2019년12월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
비스테라, 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어
(72) 발명자
비스와나단 카르틱
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어
부트 브라이언
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **인플루엔자를 치료하고 예방하는 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌 단백질에 결합하는 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/985,623 2020년03월05일 미국(US)
63/028,938 2020년05월22일 미국(US)

(72) 발명자

라마크리쉬난 부파티

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어

올라콧 앤드류 엠

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어

밥콕 그레고리

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어

시리버 자카리

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 중쇄 가변 영역 VH123의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 분절; 및 (b) 경쇄 가변 영역 VK-65의 CDR1, CDR2 또는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 분절을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, Fc 영역을 추가로 포함하는 항체 분자.

청구항 3

제2항에 있어서, Fc 영역이 돌연변이를 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, FcMut215의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항체 분자.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절이 중쇄 가변 영역 VH123의 FR1, FR2, FR3 또는 FR4 중 1개, 2개, 3개 또는 모두를 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절이 중쇄 가변 영역 VH148의 FR1, FR2, FR3 또는 FR4 중 1개, 2개, 3개 또는 모두를 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절이 중쇄 가변 영역 VH175의 FR1, FR2, FR3 또는 FR4 중 1개, 2개, 3개 또는 모두를 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH123, VH148 또는 VH175의 아미노산 서열, 또는 이 서열과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.

청구항 9

제8항에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH123의 아미노산 서열, 또는 이 서열과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.

청구항 10

제8항에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH148의 아미노산 서열, 또는 이 서열과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.

청구항 11

제8항에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH175의 아미노산 서열, 또는 이 서열과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 경쇄 가변 영역 분절이 경쇄 가변 영역 VK-65의 FR1, FR2, FR3 또는 FR4 중 1개, 2개, 3개 또는 모두를 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 경쇄 가변 영역 VK-65의 아미노산 서열, 또는 이 서열과 적어도 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.

청구항 14

(a) 중쇄 가변 영역 VH123; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65; 및 (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.

청구항 15

(a) 중쇄 가변 영역 VH148; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65; 및 (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.

청구항 16

(a) 중쇄 가변 영역 VH175; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65; 및 (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항체 분자 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항체 분자의 중쇄 가변 영역 분절, 경쇄 가변 영역 분절 또는 이들 둘 다를 코딩하는 핵산.

청구항 19

제18항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 20

제18항의 핵산 또는 제19항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 21

항체 분자의 생성을 허용하는 조건 하에 제20항의 세포를 배양함으로써, 항체 분자를 생성하는 단계를 포함하는 항체 분자의 제조 방법.

청구항 22

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항체 분자 및 사용 설명서를 포함하는 키트.

청구항 23

대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항체 분자의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하고, 임의로 적어도 5일, 10일, 15일, 20일, 25일, 30일, 40일, 45일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 150일, 200일 또는 그 이상 동안 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 대상체가 인플루엔자 감염을 가질 위험이 있는 것인 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인플루엔자 바이러스에 노출되기 전에 항체 분자를 투여하는 것인 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자를 피하 또는 근육내로 투여하는 것인 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자를 인플루엔자 계절 동안 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 인플루엔자 바이러스가 인플루엔자 A 바이러스인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 인플루엔자 바이러스가 H1 또는 H3 인플루엔자 바이러스인 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

- [0001] **관련 출원의 교차참조**
- [0002] 본원은 2019년 12월 11일에 출원된 미국 가출원 제62/946,772호, 2020년 3월 5일에 출원된 미국 가출원 제 62/985,623호, 및 2020년 5월 22일에 출원된 미국 가출원 제63/028,938호의 이익을 주장한다. 상기 언급된 출원들의 내용은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.
- [0003] **서열목록**
- [0004] 본원은 ASCII 포맷으로 전자 제출되었고 전체적으로 본원에 참고로 포함된 서열목록을 함유한다. 2020년 12월 10일에 생성된 상기 ASCII 사본은 명칭이 P2029-7033WO_SL.txt 이고 크기가 434,364 바이트이다.
- [0005] **배경기술**
- [0006] 인플루엔자는 치명적일 수 있는 흔한 계절성 바이러스이다. 이 바이러스는 지속적으로 새로운 균주를 출현시키는 고도 돌연변이성 바이러스이다. 인플루엔자는 미국에서 매년 계절마다 약 3,500만 명의 감염, 약 400,000명의 입원 및 약 49,000명의 사망을 초래한다. 전 세계적으로, 매년 계절마다 인플루엔자와 관련된 약 500만 가지의 중증 질환 및 약 500,000명의 사망이 있다. 인플루엔자, 특히 인플루엔자 A는 1918년 약 5천만 명의 사망을 포함하는, 1918년, 1957년, 1968년 및 2009년에 전 세계적인 대유행을 야기하였다(Lambert and Fauci, *N Engl J Med.* 2010; 363(21): 2036-2044). 최근 생겨난 대유행 위협이 오늘날 관찰되고, 세계보건기구(WHO)에 따르면 새로운 대유행이 예상된다. 예를 들어, 최근 중국에서의 H7N9 발생은 높은 사망률과 관련되었다(Kile *et al.*, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(35): 928-932).
- [0007] 인플루엔자뿐만 아니라, 인플루엔자와 관련된 장애 및 병태도 예방하고 치료하기 위한 새로운 접근법을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

- [0008] 본 개시내용은 적어도 부분적으로, 본원에 개시된 기능적 및 구조적 성질을 포함하는 인간 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자, 예를 들어, 인플루엔자 바이러스에서 보존되고 제한된 영역 또는 에피토프에 결합하는 항-HA 항체 분자 및 이의 용도의 발견에 기반한다.
- [0009] 따라서, 본 개시내용은 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌(HA)에 결합하는 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 또

는 이의 제제 또는 단리된 제제를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 광범위한 스펙트럼을 갖고 하나 초과 HA, 예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스의 군 1 또는 군 2 균주 중 하나 또는 둘 다로부터의 HA에 결합한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 군 1 인플루엔자 바이러스 및 군 2 인플루엔자 바이러스에 의한 감염을 치료할 수 있거나 예방할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 인플루엔자 A 바이러스에 의한 감염을 치료할 수 있거나 예방할 수 있다. 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 본원에 개시된 항체의 기능적 속성을 보유하도록 본원에 개시된 항체 또는 가변 영역과 충분한 구조적 유사성을 공유한다. 일부 실시양태에서, 구조적 유사성은 3차원 구조 또는 선형 아미노산 서열, 또는 이들 둘 다의 관점에서 있을 수 있다. 이론에 의해 구속받으려 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 단일 작용제 또는 조합 요법으로서, 인플루엔자를 가질 위험이 있는 대상체에서 인플루엔자 감염을 예방하거나, 심각한 증상을 나타내고/내거나 약물 내성 균주에 감염된 대상체에서 인플루엔자를 치료하는 데 사용될 수 있는 것으로 믿어진다.

- [0010] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 성질들 중 하나 이상의 성질(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든 성질)을 가진, 예를 들어, 인플루엔자의 계절성 예방을 위한 항-HA 항체 분자(예를 들어, 항-HA 광범위 중화 항체(bNAbs))를 특징으로 한다:
- [0011] (i) 예를 들어, 복수의 인플루엔자 서브타입 및/또는 균주(예를 들어, H1N1 및 H3N2)에 걸쳐 보존되고/되거나 돌연변이 능력이 제한된 에피토프를 표적화하거나;
- [0012] (ii) HA의 광범위한 패널에 결합하거나, 예를 들어, H1 및 H3에 걸친 계절성 적용범위를 갖거나;
- [0013] (iii) 약 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 nM 이하의 Kd 값을 갖거나;
- [0014] (iv) 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스), 예를 들어, 하나 이상의 인플루엔자 균주를 중화시키는 데 있어서 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하(예를 들어, 약 2 또는 1 $\mu\text{g/ml}$ 이하)의 IC₅₀ 값(예를 들어, 약 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하)의 IC₅₀ 값을 갖거나;
- [0015] (v) 예를 들어, 피하 또는 근육내 투여 용량에서 항체 분자가 약 전체 계절에 걸쳐 IC₅₀ 값보다 더 큰 농도로 작용 부위에 존재하도록 계절 장기간 보호를 부여하거나 적어도 5일, 10일, 15일, 20일, 25일, 30일, 40일, 45일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 150일, 200일 이상(예를 들어, 45일 이상)인 반감기(예를 들어, 순환 반감기)를 갖거나;
- [0016] (vi) 예를 들어, 피하 또는 근육내 투여를 뒷받침하기 위해 100 mg/ml보다 더 큰(예를 들어, 120 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml 또는 250 mg/ml보다 더 큰) 용해도를 갖거나;
- [0017] (vii) 상기도(URT)에서 점막 수송 및 이용 가능성을 가진다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 복수의 인플루엔자 서브타입 및/또는 균주(예를 들어, H1N1 및 H3N2)에 걸쳐 보존되고/되거나 돌연변이 능력이 제한된 에피토프를 표적화한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 HA의 광범위한 패널에 결합한다, 예를 들어 H1 및 H3에 걸친 계절성 적용범위를 가진다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 약 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 nM 이하의 Kd 값을 가진다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스), 예를 들어, 하나 이상의 인플루엔자 균주를 중화시키는 데 있어서 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하(예를 들어, 약 2 또는 1 $\mu\text{g/ml}$ 이하)의 IC₅₀ 값(예를 들어, 약 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하)의 IC₅₀ 값을 가진다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 피하 또는 근육내 투여 용량에서 항체 분자가 약 전체 계절에 걸쳐 IC₅₀ 값보다 더 큰 농도로 작용 부위에 존재하도록 계절 장기간 보호를 부여하거나 적어도 5일, 10일, 15일, 20일, 25일, 30일, 40일, 45일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 150일, 200일 이상(예를 들어, 45일

이상)인 반감기(예를 들어, 순환 반감기)를 가진다.

- [0023] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 피하 또는 근육내 투여를 뒷받침하기 위해 100 mg/ml보다 더 큰(예를 들어, 120 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml 또는 250 mg/ml보다 더 큰) 용해도를 가진다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 상기도(URT)에서 점막 수송 및 이용 가능성을 가진다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자이다.
- [0026] 한 측면에서, 본 개시내용은 (a) 본원에 기재된 중쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 또는 CDR3(예를 들어, 서열 번호 1 내지 39, 41 내지 43, 또는 45 내지 187) 중 1개, 2개 또는 모두; (b) 본원에 기재된 경쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 또는 CDR3(예를 들어, 서열번호 188 내지 298 중 임의의 서열) 중 1개, 2개 또는 모두; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함하는 항-HA 항체 분자를 특징으로 한다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 경쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역 분절, 경쇄 가변 영역 분절 또는 이들 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역 분절 및 경쇄 가변 영역 분절을 포함한다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH1 내지 VH184 중 어느 하나의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다(예를 들어, 표 15에 기재된 바와 같이, 예를 들어, HCDR1의 경우 서열번호 299 내지 318 중 임의의 서열, HCDR2의 경우 서열번호 319 내지 348 중 임의의 서열, 및/또는 HCDR3의 경우 서열번호 349 내지 423 중 임의의 서열). 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-1 내지 VK-111 중 어느 하나의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다(예를 들어, 표 16에 기재된 바와 같이, 예를 들어, LCDR1의 경우 서열번호 424 내지 492 중 임의의 서열, HCDR2의 경우 서열번호 493 내지 514 중 임의의 서열, 및/또는 HCDR3의 경우 서열번호 515 내지 525 중 임의의 서열). 일부 실시양태에서, 항체 분자는 (i) VH1 내지 VH184 중 어느 하나의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 (ii) VK-1 내지 VK-111 중 어느 하나의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH1의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH2의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH3의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH4의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH5의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH6의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH7의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH8의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH9의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH10의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH11의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH12의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH13의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH14의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH15의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH16의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH17의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH18의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH19의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH20의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH21의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH22의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체

일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-106의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-107의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-108의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-109의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-110의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-111의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.

[0031] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH107의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH123의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH148의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH175의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH176의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.

[0032] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-24의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-65의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-83의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-107의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-110의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-111의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.

[0033] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 (i) VH123의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3; 및 (ii) VK-65의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 Fc 돌연변이, 예를 들어, FcMut215의 1개, 2개 또는 모든 3개의 돌연변이(예를 들어, T307Q, Q311V, 및/또는 A378V)를 추가로 포함한다.

[0034] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 (i) VH148의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3; 및 (ii) VK-65의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 Fc 돌연변이, 예를 들어, FcMut215의 1개, 2개 또는 모든 3개의 돌연변이(예를 들어, T307Q, Q311V, 및/또는 A378V)를 추가로 포함한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 (i) VH175의 상응하는 VH CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 CDR1, CDR2 및 CDR3; 및 (ii) VK-65의 상응하는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 Fc 돌연변이, 예를 들어, FcMut215의 1개, 2개 또는 모든 3개의 돌연변이(예를 들어, T307Q, Q311V, 및/또는 A378V)를 추가로 포함한다.

[0036] 일부 실시양태에서, VH는 VH1-69*04, VH3-30*01, VH3-30*02, VH3-30-03*03, 및 VH1-8*01로부터 선택되거나 표 6에 나열된 VH 생식세포계열로부터의 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크 영역을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 VK1-39*01, VK4-1*01 및 VK3-15*01로부터 선택되거나 표 6에 나열된 VL 생식세포계열로부터의 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크 영역을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, VH는 베르니에(Vernier) 잔기에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 VH 생식세포계열로부터의 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크 영역을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 베르니에 잔기에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 VL 생식세포계열로부터의 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크 영역을 추가로 포함한다.

[0037] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 7, 13 또는 14에 나열된 어느 한 항체의 VH CDR, VL CDR 및/또는 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 7, 13 또는 14에 나열된 어느 한 항체의 VH CDR 및 VL CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 7, 13 또는 14에 나열된 어느 한 항체의 VH CDR 및 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 7, 13 또는 14에 나열된 어느 한 항체의 VL CDR 및 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 7, 13 또는 14에 나열된 어느 한 항체의 VH CDR, VL CDR 및 프레임워크 영역을 포함한다.

[0038] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 9에 나열된 하나 이상의 VH CDR 돌연변이를 포함한다.

- [0039] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 10 및/또는 표 11에 나열된 하나 이상의 VK CDR 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 12에 나열된 하나 이상의 LCDR(본원에서 VL CDR로서도 지칭됨) 돌연변이를 포함한다.
- [0040] 일부 실시양태에서, 항-HA 항체 분자는 (a) 본원에 기재된 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 1 내지 39, 41 내지 43, 또는 45 내지 187 중 임의의 서열)에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); (b) 본원에 기재된 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 188 내지 298 중 임의의 서열)에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다.
- [0041] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH1 내지 VH184 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-1 내지 VK-111 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 (i) VH1 내지 VH184 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (ii) VK-1 내지 VK-111 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH1의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH2의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH3의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH4의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH5의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH6의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH7의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH8의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH9의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH10의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH11의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH12의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH13의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH14의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH15의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH16의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH17의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH18의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH19의 아미노산 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

개, 22개, 23개, 24개, 25개 이상)의 Fc 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 Fc 영역, 예를 들어, 표 2의 단일 행에 나열된 Fc 돌연변이의 조합을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 Q307, V311 및 V378로부터 선택된 위치에서 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 모든 3개)의 Fc 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 T307Q, Q311V 및 A378V로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 모든 3개)의 Fc 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 돌연변이 T307Q, Q311V 및 A378V를 포함한다.

- [0050] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH123의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 하나 이상을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 VK-65의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 하나 이상을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH123의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 하나 이상을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), VK-65의 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 하나 이상을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL), 및 본원에 기재된 Fc 영역, 예를 들어, FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH123에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VK-65에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 Fc 영역, 예를 들어, FcMut215를 포함하는 Fc 영역에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH123에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 중쇄 가변 영역(VH), 및 VK-65에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 VH123에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 중쇄 가변 영역(VH), VK-65에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 경쇄 가변 영역(VL), 및 본원에 기재된 Fc 영역, 예를 들어, FcMut215를 포함하는 Fc 영역에 대한 적어도 90% 서열 동일성을 가진 Fc 영역을 포함한다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 야생형 Fc 영역을 포함하는 상응하는 항체 분자에 비해 (예를 들어, 순환계 및/또는 혈청에서) 항체 분자의 반감기를 향상시키는 하나 이상의 Fc 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 돌연변이는 Fc 영역과 FcRn 사이의 상호작용을 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 이펙터 기능(예를 들어, ADCC 및/또는 CDC)을 향상시키는 하나 이상의 Fc 돌연변이를 포함한다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 실시예 2에 기재된 어세이에 따라 기준 항체(예를 들어, FX-0-1-m3)에 비해 감소된 다중반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 실시예 2에 기재된 어세이에 따라 기준 항체(예를 들어, FX-0-1-m3)에 비해 감소된 자가-상호작용 성향을 나타낸다.
- [0054] 한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 항-HA 항체 분자를 포함하는 조성물(예를 들어, 약학 조성물)을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 추가로 포함한다.
- [0055] 한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 항-HA 항체 분자를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 키트는 항-HA 항체 분자의 사용 설명서를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 따라 항체 분자를 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인플루엔자 바이러스 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체)에게 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0056] 한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 항-HA 항체 분자, 또는 이의 일부를 코딩하는 핵산 분자를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 본원에 기재된 항체 분자(또는 이의 기능적 단편)의 VH 및/또는 본원에 기재된 항체 분자(또는 이의 기능적 단편)의 VL을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 본원에 기재된 항체 분자(또는 이의 기능적 단편)의 VH CDR 서열을 포함하는 VH 및/또는 본원에 기재된 항체 분자(또는 이의 기능적 단편)의 VL CDR 서열을 포함하는 VL을 코딩한다.
- [0057] 한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다.
- [0058] 한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 핵산 분자 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 특징으로 한다.
- [0059] 한 측면에서, 본 개시내용은 항-HA 항체 분자의 제조 방법으로서, 항-HA 항체 분자의 제조에 적합한 조건 하에 본원에 기재된 숙주 세포(예를 들어, 본원에 기재된 핵산 분자 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포)를 인큐베이션하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.
- [0060] 한 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 유효량의 본원에 기재된 항-HA 항체 분자를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 인플루엔자 바이러스 감염을 예방한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인플루엔

자 감염을 가질 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 대상체가 인플루엔자 바이러스에 노출되기 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 피하 또는 근육내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 적어도 5일, 10일, 15일, 20일, 25일, 30일, 40일, 45일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 150일, 200일 이상 동안 인플루엔자 바이러스 감염을 예방한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 인플루엔자 계절 동안 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 대상체(예를 들어, 본원에 기재된 인간 대상체)이다.

- [0062] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 이상 동안 인플루엔자 바이러스에 감염되는 것으로부터 예방된다(예를 들어, 계절 장기간 예방).
- [0063] 한 측면에서, 본 개시내용은 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 따라 대상체 (예를 들어, 본원에 기재된 대상체)에서 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 항체 분자를 특징으로 한다.
- [0064] 한 측면에서, 본 개시내용은 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 따라 대상체 (예를 들어, 본원에 기재된 대상체)에서 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 데 있어서 본원에 기재된 항체 분자의 용도를 특징으로 한다.
- [0065] 한 측면에서, 본 개시내용은, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 따라 대상체 (예를 들어, 본원에 기재된 대상체)에서 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 기재된 항체 분자의 용도를 특징으로 한다.
- [0066] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 가진다. 본원에 기재된 방법 및 재료와 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 이하에 기재되어 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고자료는 전체적으로 참고로 포함된다. 모순이 있는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 예는 예시하기 위한 것일 뿐이고 제한하기 위한 것이 아니다.
- [0067] 본 개시내용의 특징이 되는 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 첨부된 도면 및 하기 설명에 기재되어 있다. 본 개시내용의 특징이 되는 다른 특징, 목적 및 이점은 설명과 도면, 및 청구범위로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0068] 도 1은 항체 분자 FX-0-1-215 및 본원에 기재된 예시적인 항-HA 항체 분자에 의한 결합 및 중화 활성을 도시한다.
- 도 2는 FX-0-1-m3, FX-0-1-215, 및 본원에 기재된 예시적인 항-HA 항체 분자의 약동학을 도시한다.
- 도 3은 FX-0-1-m3, FX-0-1-215, 및 본원에 기재된 예시적인 항-HA 항체 분자의 이펙터 기능을 도시한다.
- 도 4a는 FX-0-1-215(대조군) 및 FcMut215를 포함하는 예시적인 항-HA 항체(FX-122-4-215)의 약동학을 도시한다.
- 도 4b는 FX-0-1-m3(대조군) 및 FcMut215를 포함하는 예시적인 항-HA 항체 분자(FX-122-4-m3)의 다중반응성을 도시한다.
- 도 5a는 인 실리코(*in silico*) 분석에 의해 확인된 표면 소수성 잔기를 가진 4개의 잠재적인 응집 부위를 도시한다.
- 도 5b는 항체 분자의 HCDR3 및 LCDR1 영역에서 소수성 잔기를 가진 4개의 부위의 수렴을 도시한다.
- 도 6은 상부 패널에서 H3 HA에 결합하는 FX-0-1-m3의 표시를 도시한다. FX-0-1-m3 VH의 N76은 HA1의 N278과 접촉한다. 위치 76에서의 류신의 삽입(하부)은 더 우수한 소수성 표면 상보성을 제공할 것으로 예상된다.
- 도 7은 표시된 예시적인 항-HA 항체 분자를 사용한 2 mg/kg 주사 후 Tg276 마우스에서 혈청에 남아 있는 IgG의 퍼센트(1시간 농도로 정규화됨)를 도시한다.
- 도 8은 페노메넥스(Phenomenex) Bio-Sep S3000 컬럼에서 예시적인 항-HA 항체 분자 FX-0-0-m17의 2개 로트의 SE-HPLC 분석을 도시한다.
- 도 9a 내지 9c는 예시적인 항-HA 항체 분자의 발현 및 결합 성질을 보여준다. 모든 데이터는 각각의 열(3 내지

12)의 중쇄 디자인 및 각각의 행(2 내지 7)의 경쇄 디자인으로 체계화된다. 도 9a는 Expi293 세포에서 예시적인 조작된 항체의 소규모 발현을 보여준다. 데이터는 세포 배양 상청액에서 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항체로서 보고된다. 도 9b 및 9c는 H1(A/CA/09/2007)(도 9b) 및 H3(A/브리스반/10/2007)(도 9c)에 결합하는 세포 배양 상청액을 보여준다. 데이터는 항체 적정 시리즈의 4-파라미터 로지스틱 회귀로부터 비롯된 나노몰 단위의 EC50 또는 c 값으로서 표시된다. 모든 데이터는 좋지 않은 발현 또는 HA에의 좋지 않은 결합을 표시하기 위해 적색 음영으로 색코딩된다.

도 10은 예시적인 항-HA 항체 분자의 HCDR3 루프 및 HA2 α -나선의 상동성 모델을 보여주는 도표이다. 부위 I SAP에 기여하는 잔기는 적색으로 강조되어 있고 부위 II에 기여하는 잔기는 진한 청색으로 강조되어 있다.

도 11은 FX-0-1-m3의 LCDR1 루프 및 HA2 α -나선의 상동성 모델을 보여주는 도표이다. 부위 III SAP에 기여하는 잔기(F27d, Y29)는 진한 청색으로 강조되어 있고 잔기 Q27, S27a는 적색으로 강조되어 있다. 두 부위는 개선된 PK 성질을 위해 재조작되었다.

도 12는 소수성 또는 방향족 잔기에 대한 S74, K75 및 N76의 돌연변이를 가진 예시적인 항-HA 항체의 친화성을 보여주는 표이다.

도 13은 표시된 예시적인 항-HA 항체 분자에 대해 Tg276 마우스에서 수행된 약동학 연구의 결과를 보여주는 일련의 그래프이다. 2 mg/kg 정맥내 주사 후 Tg276 마우스에서 혈청에 남아 있는 IgG의 퍼센트(1시간 Cmax로 정규화됨). JAX10 연구에서 대조군 항체(FX-0-1-215)는 이전 연구에 비해 더 낮은 지속성을 가졌음을 주목해야 한다.

도 14는 표시된 예시적인 항-HA 항체 분자에 대해 Tg276 마우스에서 수행된 요약된 약동학 연구를 보여주는 일련의 그래프이다. 2 mg/kg 정맥내 주사 후 Tg276 마우스에서 혈청에 남아 있는 IgG의 퍼센트(1시간 Cmax로 정규화됨).

도 15는 LCDR1 내에 Q27D/S27aE 친화성 향상 돌연변이를 함유하는 예시적인 항-HA 항체 분자가 향상된 성질을 나타내었음을 보여주는 일련의 그래프이다. A/홍콩/4801/2014(H3N2) HA 및 바이러스에 대한 FX-123-24 및 FX-0-1의 결합(왼쪽), 시험관내 중화(중간) 및 ADCC 활성(오른쪽).

도 16은 H3에 감염된 MDCK London 세포에 대한 예시적인 항-HA 항체의 ADCC(좌측 패널) 및 ADCP(우측 패널) 활성을 보여주는 일련의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 본 개시내용은 적어도 부분적으로, 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스)의 다수의 헤마글루티닌 서브타입에 걸쳐 보존된 에피토프에 결합할 수 있는 항체 분자의 디자인 및 합성에 기반한다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자는 군 1 및 군 2 둘 다에 속하는 바이러스(각각의 적어도 하나의 서브타입)의 감염성을 중화시키기 위해 군 1에 속하는 적어도 하나의 인플루엔자 A 균주 및 군 2에 속하는 적어도 하나의 인플루엔자 A 균주에 의해 야기된 질환에 대한 광범위한 스펙트럼 요법으로서 유용하다. 이론에 의해 구속받거나 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 인플루엔자에 대한 단일 투여(예를 들어, 근육내 또는 피하 투여) 예방제로서 상기 항체 분자의 용도를 뒷받침하기 위해 계절성 균주(H1N1 및 H3N2 서브타입)에 대해 광범위한 활성을 갖고/갖거나, 유효 농도에서 전체 계절(예를 들어, 적어도 약 5개월 내지 6개월) 동안 표적 장기에서 이용 가능하고/하거나, 고농도(예를 들어, 약 100 mg/ml 초과)로 제제화될 수 있다고 생각된다.

[0070] 2018년 11월 23일부터 2019년 2월 2일까지 미국 인플루엔자 백신 효과 네트워크(U.S. Flu VE Network)에 등록된 3,254명의 어린이와 성인으로부터의 데이터를 기반으로, 의학적으로 수반된 급성 호흡기 질환(ARI)과 관련된 모든 인플루엔자 바이러스 감염에 대한 전체 조정된 백신 효과는 47%이었다(Doyle *et al.*, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(6): 135-139). 백신접종은 인플루엔자를 가질 위험이 있는 모든 사람들, 특히 고위험 집단을 효과적으로 보호하기에 불충분하다.

[0071] 이론에 의해 구속받거나 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 인플루엔자의 예방에 효과적인 것으로 여겨진다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자는 백신 접종보다 심각한 감염으로부터 더 높은 보호, 예컨대, 대유행 균주로부터의 보호를 야기할 수 있고/있거나, 백신이 덜 효과적인 면역손상된 군 및 다른 고위험 군에 대한 보호를 부여할 수 있다. 고위험 집단은 면역손상된 환자(예를 들어, 화학요법을 받는 암 환자, 이식 수용자 또는 HIV/AIDS 환자), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)(예를 들어, 경증 내지 중등도 또는 중증 COPD)을 가진 환자, 천식(예를 들어, 경증 내지 중등도 또는 중증 천식)을 가진 환자, 당뇨병을 가진 환자, 심

장 질환을 가진 환자, 만성 신장 질환을 가진 환자, 화학요법을 받고 있지 않은 암 환자 또는 건강한 고령자(예를 들어, 65세 이상)를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0072] 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 헤마글루티닌(HA)에서 보존되고 제한된 에피토프를 표적화하는 것으로 생각된다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 HA의 스템 또는 줄기 영역의 고도로 제한된 영역을 표적화한다. 예를 들어, 보존되고 제한된 에피토프는 구조적 및 기능적 온전함과 관련될 수 있고/있거나, 다수의 인플루엔자 균주들에 걸쳐 공통적일 수 있고/있거나, 돌연변이에 대한 내성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 변형된 인간 IgG1 단일클론 항체이다.

[0073] 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 소분자 항바이러스제와 상이한 기작을 포함하는 다수의 작용 기작이 강력한 항바이러스 활성을 허용할 수 있다고 믿어진다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자는 바이러스/엔도솜 막 융합을 억제할 수 있고/있거나, 항체 의존적 세포성 세포독성(ADCC) 활성을 가질 수 있고/있거나 항체 의존적 세포성 식세포작용(ADCP) 활성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 바이러스/엔도솜 막 융합의 억제, ADCC 활성 및/또는 ADCP 활성을 개선하도록 변형된 인간 IgG1 단일클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 군 1 및 2 인플루엔자 A 바이러스에 걸쳐 광범위한 적용범위를 가진다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 HA에 대한 피코몰(pM) 결합 친화성을 가진다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 H3 HA 단백질에 대한 향상된 결합 친화성을 가진다.

[0074] 본원에 기재된 항체 분자는 예방적 용도에 적합한 반감기를 가질 수 있다. IgG는 피노사이토시스(pinocytosis)를 통해 혈관 내피 세포 내로 내재화될 수 있다. IgG(및 알부민)는 엔도솜의 낮은 pH 환경에서 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합할 수 있다. FcRn에 결합된 IgG는 두 가지 방식 중 한 방식으로 처리될 수 있다: 정점 세포막으로 다시 재순환, 또는 정점부터 기저외측까지 트랜스사이토시스(transcytosis). FcRn과 결합되지 않은 IgG는 리소솜에 의해 분해된다. 본원에 기재된 항체 분자는 Fc 변이체, 예를 들어, 하기 성질들 중 하나 이상의 성질(예를 들어, 2개, 3개 또는 모든 성질)을 가진 Fc 변이체를 포함할 수 있다: (a) 상이한 Fab와 조합될 때 순환 반감기를 향상시킴; (b) 강력한 생물물리학적 성질 및 유리한 개발 가능성 특징을 유지함; (c) 야생형 Fc에 필적할만하거나, 일부 경우 야생형 Fc에 비해 향상된 이펙터 기능을 가짐; 또는 (d) 비-인간 영장류(NHP)에서 반감기를 약 3배 내지 4배 이상 향상시킴. 예시적인 Fc 변이체는 예를 들어, PCT 출원 공개 제WO2018/052556호, 미국 특허출원 공개 제US 2018/0037634호, 및 문헌[Booth *et al.*, *MAbs*. 2018; 10(7): 1098-1110]에 기재되어 있고, 상기 간행물들의 내용은 전체적으로 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 항체 분자의 Fc 영역, Fab 영역 또는 이들 둘 다는 향상된 순환 반감기 및 개발 가능성 특징을 위해 조작된다.

[0075] 본원에 기재된 항체 분자는 고위험 개체에서 인플루엔자 감염을 예방하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 피하 용량은 계절 장기간 보호에 효과적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 기준 항-HA 항체, 예를 들어, FX-0-1-m3의 CDR 영역들 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 모두)을 보유한 결과로서, (예를 들어, 두 균들, 또는 다수의 또는 모든 서브타입들로부터의) 많은 인플루엔자 A 균주들을 중화시키는 데 있어서 동등한 안전성 및 효능을 가진다. FX-0-1-m3(Ab 044로서도 알려짐)은 예를 들어, PCT 출원 공개 제WO 2013/170139호 및 제WO 2017/083627호, 및 미국 특허 제8,877,200호, 제9,096,657호, 제9,969,794호 및 제10,513,553호에 기재되어 있고, 상기 간행물들의 내용은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0076] 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 고도로 네트워킹되고 돌연변이적으로 제한된 에피토프를 표적화하는 것으로 생각된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 중증 인플루엔자의 치료에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 인플루엔자의 예방에 사용하기 위해 Fab 및 Fc 영역 내에 변형을 포함한다.

[0077] 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 항-HA 항체 분자는 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들어, FX-0-1-m3보다 더 큰 결합 친화성 및/또는 시험관내 중화 활성을 야기하는 돌연변이를 포함하는 것으로 믿어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 항-HA 항체 분자는 기준 항-HA 항체 분자, 예를 들어, FX-0-1-m3에 비해 반감기 및/또는 이펙터 기능, 예를 들어, ADCC 및 ADCP 활성을 개선하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 가변 중쇄 영역, 예를 들어, VH123, 본원에 기재된 가변 경쇄, 예를 들어, VK-65 및 본원에 기재된 Fc 영역, 예를 들어, FcMut215를 포함하는 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-HA 항체 분자는 기준 항-HA 항체, 예를 들어, FX-0-1-m3보다 더 큰 결합 친화성 및/또는 시험관내 중화 능력을 가진다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 가변 중쇄 영역, 예를 들어, VH123, 본원에 기재된 가변 경쇄, 예를 들어, VK-65 및 본원에 기재된 Fc 영역, 예를 들어, FcMut215를 포함하는 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-HA 항체 분자는 기준 항-HA 항체, 예를 들어,

FX-0-1-m3에 비해 개선된 반감기 및/또는 이펙터 기능, 예를 들어, ADCC 및/또는 ADPCP 활성을 가진다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는 적어도 30일, 예를 들어, 적어도 35일, 40일, 45일, 50일, 55일 또는 60일의 순환 반감기를 가진다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는 적어도 45일의 순환 반감기를 가진다.

[0078] 정의

[0079] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 분자"는 면역글로불린 중쇄 가변 영역으로부터의 충분한 서열 및/또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역으로부터의 충분한 서열을 포함하여 항원 특이적 결합을 제공하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 이 용어는 항원 결합을 뒷받침하는 전체 길이 항체 및 이의 단편, 예를 들어, Fab 단편을 포함한다. 전형적으로, 항체 분자는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함할 것이다. 항체 분자는 인간 항체, 인간화된 항체, CDR 이식된 항체 및 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 영역 분절, 예를 들어, 면역글로불린 가변 도메인 또는 면역글로불린 가변 도메인 서열을 제공하는 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 포함한다.

[0080] 항체 분자의 VH 또는 VL 쇠는 중쇄 또는 경쇄 불변 영역의 전부 또는 일부를 추가로 포함함으로써, 각각 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄를 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 면역글로불린 중쇄와 2개의 면역글로불린 경쇄의 사량체이다.

[0081] 항체 분자는 중쇄(또는 경쇄) 면역글로불린 가변 영역 분절 중 하나 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중쇄(또는 경쇄) 면역글로불린 가변 영역 분절"은 항원에 결합할 수 있는 전체 중쇄(또는 경쇄) 면역글로불린 가변 영역 또는 이의 단편을 지칭한다. 항원에 결합하는 중쇄 또는 경쇄 분절의 능력은 각각 경쇄 또는 중쇄와 쌍을 이룬 분절에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 적절한 쇠와 쌍을 이룰 때 전체 길이 가변 영역보다 더 작은 중쇄 또는 경쇄 분절은 전체 길이 쇠가 각각 경쇄 또는 중쇄와 짝을 이룰 때 확인된 친화성의 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95%인 친화성으로 결합할 것이다.

[0082] 면역글로불린 가변 영역 분절은 기준 또는 컨센서스 서열과 상이할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "상이하다"는 기준 서열 또는 컨센서스 서열의 잔기가 상이한 잔기, 또는 부재하거나 삽입된 잔기로 대체됨을 의미한다.

[0083] 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 이의 항체 결합 단편을 포함한다. 면역글로불린의 경쇄는 카파 또는 람다 유형의 경쇄일 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 글리코실화된다. 항체 분자는 항체 의존적 세포독성 및/또는 보체 매개 세포독성에 대해 기능적일 수 있거나, 이 활성들 중 하나 또는 둘 다에 대해 비-기능적일 수 있다. 항체 분자는 온전한 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다.

[0084] 항체 분자는 전체 길이 항체의 "항원 결합 단편", 예를 들어, 관심 있는 HA 표적에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 전체 길이 항체의 하나 이상의 단편을 포함한다. 용어 전체 길이 항체의 "항원 결합 단편"에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설파이드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab') 또는 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 구성된 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 기능을 보유하는 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 나아가, Fv 단편의 두 도메인인 VL 및 VH가 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 이용함으로써, VL 영역과 VH 영역이 쌍을 이루어 단일 쇠 Fv(scFv)로서 알려진 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇠로서 이들이 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 예를 들어, 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 디아바디를 포함한다.

[0085] 본원에서 사용된 바와 같이, 항체는 면역글로불린의 구조적 및 기능적 특징, 특히 항원 결합 특징을 포함하는 폴리펩타이드, 예를 들어, 사량체 또는 단일 쇠 폴리펩타이드를 지칭한다. 전형적으로, 인간 항체는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄를 포함한다. 각각의 쇠는 가변 영역을 포함한다.

[0086] 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 영역은 "프레임워크 영역"(FR)으로서 지칭되는 더 보존된 영역에 의해 산재되어 있는, "상보성 결정 영역"(CDR)으로서 지칭되는 초가변 영역으로 더 세분화될 수 있다. 인간 항체는 프레임워크 영역 FR1 내지 FR4에 의해 분리된 3개의 VH CDR 및 3개의 VL CDR을 가진다. FR 및 CDR의 범위는 정확하게 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 정의가 본원에서 사용된다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노 말단부터 카르복실 말단까지 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

- [0087] 면역글로불린 중쇄 및 경쇄는 디설파이드 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 들어, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자와 항체의 결합을 매개한다.
- [0088] 용어 "면역글로불린"은 생화학적으로 구별될 수 있는 다양한 광범위한 클래스의 폴리펩타이드를 포함한다. 당분야에서 숙련된 자는 중쇄가 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론(γ , μ , α , δ , ϵ)으로서 분류되고 이들 사이에 일부 서브클래스(예를 들어, $\gamma 1$ 내지 $\gamma 4$)가 있음을 인식할 것이다. 항체의 "클래스"를 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE로서 결정하는 것은 이 쇄의 성질이다. 면역글로불린 서브클래스(이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 등은 잘 특징규명되어 있고 기능적 전문화를 부여하는 것으로 알려져 있다. 이들 클래스 및 이소타입 각각의 변형된 버전은 본 개시내용에 비추어 볼 때 숙련된 당업자에 의해 용이하게 식별될 수 있으므로, 본 개시내용의 범위 내에 있다. 모든 면역글로불린 클래스는 분명히 본 개시내용의 범위 내에 있다. 경쇄는 카파 또는 람다(κ , λ)로서 분류된다. 각각의 중쇄 클래스는 카파 또는 람다 경쇄와 결합될 수 있다.
- [0089] 적합한 항체 분자는 단일클론 항체, 단일특이적 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체, 인간 항체, 영장류화된 항체, 키메라 항체, 이중특이적 항체, 인간화된 항체, 접합된 항체(즉, 다른 단백질, 방사성표지, 세포독소에 접합되거나 융합된 항체), 작은 모듈식 면역의약(Small Modular Immunopharmaceuticals)("SMIPsTM"), 단일 쇄 항체, 카멜로이드(cameloid) 항체 및 항체 단편을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.
- [0090] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 인간화된 항체이다. 인간화된 항체는 인간 프레임워크 영역 및 비-인간, 예를 들어, 마우스 또는 래트 면역글로불린으로부터의 하나 이상의 CDR을 포함하는 면역글로불린을 지칭한다. CDR을 제공하는 면역글로불린은 종종 "공여자"로서 지칭되고, 프레임워크를 제공하는 인간 면역글로불린은 종종 "수용자"로서 지칭되지만, 일부 실시양태에서 공급원 또는 공정 제한이 내포되지 않는다. 전형적으로, 인간화된 항체는 인간화된 경쇄 및 인간화된 중쇄 면역글로불린을 포함한다.
- [0091] "면역글로불린 도메인"은 면역글로불린 분자의 가변 또는 불변 도메인으로부터의 도메인을 지칭한다. 면역글로불린 도메인은 전형적으로 약 7개의 β -가닥으로 형성된 2개의 β -시트, 및 보존된 디설파이드 결합을 함유한다(예를 들어, 문헌[A. F. Williams and A. N. Barclay (1988) *Ann. Rev. Immunol.* 6:381-405] 참조).
- [0092] 본원에서 사용된 바와 같이, "면역글로불린 가변 도메인 서열"은 면역글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 상기 서열은 천연 생성 가변 도메인의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 서열은 1개, 2개 또는 그 이상의 N-말단 또는 C-말단 아미노산, 내부 아미노산을 누락할 수 있거나, 하나 이상의 삽입 또는 추가 말단 아미노산을 포함할 수 있거나, 다른 변형을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 폴리펩타이드는 또 다른 면역글로불린 가변 도메인 서열과 결합하여 표적 결합 구조(또는 "항원 결합 부위"), 예를 들어, 표적 항원과 상호작용하는 구조를 형성할 수 있다.
- [0093] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 항체는 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 단일클론 항체, 다중클론 항체, 단일 도메인 항체(예를 들어, 상어 단일 도메인 항체(예를 들어, IgNAR 또는 이의 단편)), 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 포함한다. 본원에서 사용하기 위한 항체는 임의의 유형의 항체(예를 들어, IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM)일 수 있다.
- [0094] 항체 분자는 포유동물, 예를 들어, 설치류, 예를 들어, 마우스 또는 래트, 말, 돼지 또는 염소로부터 유래할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 재조합 세포를 사용함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 인간 불변 및/또는 가변 영역 도메인을 보유하는, 예를 들어, 마우스, 래트, 말, 돼지 또는 다른 종으로부터의 키메라 항체이다.
- [0095] 본원에서 사용된 바와 같이, 결합제는 표적 항원, 예를 들어, HA에 결합하는, 예를 들어, 특이적으로 결합하는 작용제이다. 본 발명의 결합제는 HA에의 특이적 결합, 및 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항-HA 항체 분자의

다른 기능적 성질을 뒷받침하기 위해 본원에 개시된 항-HA 항체 분자와 충분한 구조적 관계를 공유한다. 일부 실시양태에서, 결합체는 본원에 개시된 항체 분자, 예를 들어, 이 항체 분자와 충분한 구조적 상동성, 예를 들어, CDR 서열을 공유하는 항체 분자의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 결합 친화성을 나타낼 것이다. 결합체는 예를 들어, 일부 항체와 같이 천연적으로 생성될 수 있거나, 합성될 수 있다. 한 실시양태에서, 결합체는 폴리펩타이드, 예를 들어, 항체 분자이다. 일부 결합체는 항체 분자이지만, 다른 분자, 예를 들어, 다른 폴리펩타이드도 결합체로서 작용할 수 있다. 폴리펩타이드 결합체는 단량체 또는 다량체, 예를 들어, 이량체, 삼량체 또는 사량체일 수 있고 쇠내 또는 쇠간 결합, 예를 들어, 디설파이드 결합에 의해 안정화될 수 있다. 이들은 천연 또는 비천연 생성 아미노산 잔기를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합체는 본원에 개시된 항체 분자의 하나 이상의 CDR을 제시하거나 그렇지 않으면 본원에 개시된 항체 분자의 구조를 모방하는 항체 분자 또는 다른 폴리펩타이드이다. 결합체는 앵타머, 핵산 또는 다른 분자 물질도 포함할 수 있다. 결합체는 다양한 방식으로, 예를 들어, 면역화, 합리적인 디자인, 무작위 구조의 스크리닝, 또는 이들 또는 다른 접근법의 조합에 의해 개발될 수 있다. 전형적으로, 결합체는 본원에 개시된 항체 분자, 예를 들어, 이 항체 분자와 상당한 구조적 상동성, 예를 들어, CDR 서열을 공유하는 항체 분자와 실질적으로 동일한 에피토프와 접촉함으로써 작용할 것이다. 결합체는 아미노산, 당류 또는 이들의 조합과 상호작용할 수 있다. 항체 이외의 폴리펩타이드는 본원에 개시된 서열, 예를 들어, 하나 이상 또는 완전한 세트의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR을 제시하기 위한 스캐폴드로서 사용될 수 있다. 예시적인 스캐폴드는 애드넥틴(adnectin), 징크 핑거 DNA 결합 단백질, 단백질 A, 리포클린(lipoclin), 안크리인(ankryin) 컨센서스 반복부 도메인, 티오레독신, 안티칼린(anticalin), 센터린(centyrin), 아비머(avimer) 도메인, 유비퀴틴, 펩타이드 모방체, 스테이플(stapled) 펩타이드, 시스틴-듭(cystine-knot) 미니단백질 및 IgNAR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합체는 핵산, 예를 들어, DNA, RNA 또는 이들의 혼합물이거나 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합체, 예를 들어, 핵산은 2차, 3차 또는 4차 구조를 보인다. 일부 실시양태에서, 결합체, 예를 들어, 핵산은 본원에 개시된 항체 분자의 구조를 모방하는 구조를 형성한다.

[0096] 본원에서 사용된 바와 같이, 광범위한 스펙트럼의 결합체, 예를 들어, 항체 분자는 복수의 상이한 HA 분자에 결합하고, 임의로 상이한 HA 분자를 포함하는 바이러스를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 이러한 결합체는 제1 HA에 결합하고 인플루엔자 A 군 1로부터의 제2 HA에 결합하고, 임의로 제1 또는 제2 HA 분자를 포함하는 바이러스를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 이러한 결합체는 인플루엔자 A 군 1 바이러스로부터의 제1 HA에 결합하고 인플루엔자 A 군 2 바이러스로부터의 제2 HA에 결합하고, 임의로 상이한 HA 분자를 포함하는 바이러스를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 이러한 결합체는 예를 들어, 상이한 군으로부터의 바이러스의 적어도 2개의 상이한 계통군(clade) 또는 클러스터에 결합하고, 일부 실시양태에서, 이러한 계통군 또는 클러스터를 중화시킨다. 일부 실시양태에서, 이러한 결합체는 본원에 개시된 군 1 및/또는 군 2의 모든 또는 실질적으로 모든 군주에 결합하고, 일부 실시양태에서, 이러한 군주를 중화시킨다. 한 실시양태에서, 결합체, 예를 들어, 항체 분자는 군 1 H1, 예를 들어, H1a 또는 H1b 클러스터로부터의 적어도 하나의 군주 및 군 2 H3 또는 H7 클러스터로부터의 적어도 하나의 군주에 결합하고, 일부 실시양태에서, 이러한 군주를 중화시킨다. 일부 실시양태에서, 결합체, 예를 들어, 항체 분자는 특정 숙주, 예를 들어, 조류, 낙타, 개, 고양이, 사향 고양이, 말, 인간, 마우스, 돼지, 호랑이 또는 다른 포유동물 또는 새의 감염에 결합하고 임의로 이러한 감염을 중화시키거나 매개한다.

[0097] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조합 요법"은 복수의 작용제의 투여를 지칭하고, 예를 들어, 이때 본원에 개시된 적어도 하나의 결합체, 예를 들어, 항체 분자가 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여된다. 작용제를 상이한 시간에 대상체 내로 도입할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체가 두 작용제에 동시에 노출되도록, 또는 대상체의 반응이 단독으로 투여된 어느 한 작용제에서 확인될 반응보다 더 우수하도록 작용제를 중첩 용법으로 투여한다.

[0098] 본원에서 사용된 바와 같이, "도피(escape) 돌연변이체"는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 의한 중화에 대한 내성을 나타내는 돌연변이된 인플루엔자 군주이다. 일부 실시양태에서, 도피 돌연변이체는 결합체, 예를 들어, 항체 분자를 사용한 중화에 대한 내성을 나타내지만, 그의 모 군주는 결합체, 예를 들어, 항체 분자에 의해 중화된다. 내성은 유전형 검사(예를 들어, 생거(Sanger) 서열분석/네스티드 PCR - 기준 및 마지막 qPCR 샘플 (Ct<32)) 및 표현형 검사(예를 들어, 1차 샘플의 플라크 감소, 예를 들어, ViroSpot™ 어세이(예를 들어, 바이러스 적정 - 기준 후 마지막 $\geq 2 \text{ Log}_{10} \text{ TCID}_{50}/\text{mL}$) 또는 IC50 단일 계대배양 샘플(예를 들어, 항체 적정 - 기준 후 마지막 $\geq 1 \text{ Log}_{10} \text{ TCID}_{50}/\text{mL}$))를 포함하나 이들로 제한되지 않는 다양한 방법들에 의해 검사될 수 있다.

[0099] 본원에서 사용된 바와 같이, "대유행 인플루엔자"는 돌연변이에 의한 인플루엔자 군주의 인간 적응으로 인해, 또는 인플루엔자 A의 상이한 군주의 재배열에 의한 군주의 출현에 의해 발생하는 새로운 바이러스 군주를 의미

한다. 생성된 대유행 균주는 이전 균주와 유의미하게 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 예는 예를 들어, 2009 H1N1 '돼지 감기,' 1957-58 H2N2 '아시아 감기' 및 1968 H3N2 인플루엔자 균주를 포함한다.

[0100] 천연 공급원으로부터 수득된 항체 분자, 예를 들어, 항체 또는 일반적으로 폴리펩타이드와 관련하여 본원에서 사용된 용어 "정제된" 및 "단리된"은 세포에 존재하는 천연 공급원으로부터의 오염 물질, 예를 들어, 천연 공급원으로부터의 세포 물질, 예를 들어, 세포 파편, 막, 세포소기관, 대량의 핵산 또는 단백질을 실질적으로 갖지 않는 분자를 지칭한다. 따라서, 단리된 폴리펩타이드, 예를 들어, 항체 분자는 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2% 또는 1%(건조 중량 기준) 미만의 세포 물질 및/또는 오염 물질을 가진 폴리펩타이드 제제를 포함한다. 화학적으로 합성된 중, 예를 들어, 항체 분자와 관련하여 사용될 때 용어 "정제된" 및 "단리된"은 분자의 합성에 관여하는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질을 실질적으로 갖지 않는 중을 지칭한다.

[0101] 본원에서 사용된 바와 같이, 결합체, 예를 들어, 항체 분자의 제제는 본원에 기재된 복수의 결합체 분자, 예를 들어, 항체 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합체, 예를 들어, 항체 분자는 중량 또는 수를 기준으로 제제, 또는 제제의 활성 성분의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9%를 차지한다. 일부 실시양태에서, 결합체는 중량 또는 수를 기준으로 제제, 또는 제제의 활성 성분, 폴리펩타이드 성분 또는 항체 분자의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9%를 차지하는 항체 분자이다. 일부 실시양태에서, 결합체는 항체 분자이고, 제제는 항체 분자의 공급원으로부터 유래하거나 항체 분자의 제조에 사용된 오염물질, 예를 들어, 반응물, 용매, 전구체 또는 다른 중, 예를 들어, 항체 분자의 제조에 사용된 세포, 반응 혼합물 또는 다른 시스템으로부터의 중을, 중량 또는 수를 기준으로 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1% 또는 0.5% 이하로 함유한다.

[0102] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인플루엔자를 예방하는", "인플루엔자를 예방한다", "인플루엔자 바이러스 감염을 예방하는" 또는 "인플루엔자 바이러스 감염을 예방한다"는 대상체가 인플루엔자 바이러스에 노출되기 전에(예를 들어, 1일, 2일, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월 이상 전에) 항체 분자를 받은 경우 대상체(예를 들어, 인간)가 인플루엔자에 의해 감염될 가능성이 더 적다는 것을 의미한다.

[0103] 본원에서 사용된 바와 같이, "계절성 인플루엔자 바이러스"는 최근 몇 년 동안 인간 집단에서 유행하는 균주와 동일하거나 밀접하게 관련된 균주이므로, 대다수의 사람들은 적어도 부분적으로 이에 대한 면역을 가진다. 이러한 균주는 종종 질환을 야기할 가능성이 거의 없다. 증상은 발열, 기침, 콧물 및 근육통을 포함할 수 있고 드문 경우 사망이 폐렴과 같은 합병증으로부터 비롯될 수 있다. 발병은 매년 그리고 일반적으로 가을과 겨울 및 온대 기후에서 예측 가능한 계절성 패턴을 따른다. 계절성 인플루엔자 바이러스로 인한 감염은 통상적으로 감기로서 지칭된다.

[0104] 본원에서 사용된 바와 같이, 특이적 결합은 결합체, 예를 들어, 항체 분자가 10^{-5} 이하의 K_D 로 그의 항원에 결합함을 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.

[0105] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 대상체에 대한 긍정적인 결과를 야기하는, 치료제, 예를 들어, 결합체, 예를 들어, 항체 분자의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 대상체 집단에게 투여될 때 치료 효과 또는 이익, 예를 들어, 효과 또는 증상의 징후의 경감 또는 예방과 통계적으로 상관관계를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 미리 선택된 또는 합리적인 이익/위험 비도 제공하는 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 특징, 증상 또는 특성의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키고/시키거나, 이러한 특징, 증상 또는 특성의 시작을 지연시키는 데 효과적인 양이다. 치료 유효량은 하나 또는 다수의 유닛 용량을 포함할 수 있는 투약 용법으로 투여될 수 있다.

[0106] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인플루엔자를 치료하는", "인플루엔자를 치료한다", "인플루엔자 바이러스 감염을 치료하는" 또는 "인플루엔자 바이러스 감염을 치료한다"는 인플루엔자 바이러스에 감염되었고 인플루엔자(예를 들어, 독감)의 증상을 경험하는 대상체(예를 들어, 인간)가 일부 실시양태에서 항체가 투여되지 않은 경우보다 항체 분자가 투여될 때 덜 심각한 증상을 앓고/않거나 더 빨리 회복할 것임을 의미한다. 일부 실시양태에서, 감염이 치료될 때, 대상체에서 바이러스를 검출하는 어세이는 감염에 대한 효과적인 치료 후에 더 적은 바이러스를 검출할 것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자와 같은 항체 분자를 사용하는 진단 어세이는 바이러스 감염의 효과적인 치료를 위해 항체 분자를 투여한 후 환자의 생물학적 샘플에서 바이러스를 더 적게

검출하거나 전혀 검출하지 않을 것이다. PCR(예를 들어, qPCR)과 같은 다른 어세이는 환자에서 바이러스 감염의 치료 후에 환자의 치료를 모니터링하여 존재, 예를 들어, 감소된 존재(또는 부재)를 검출하는 데 사용될 수도 있다. 치료는 예를 들어, 특정 질환, 장애 및/또는 병태(예를 들어, 인플루엔자)의 효과 또는 증상, 특징 및/또는 원인의 하나 이상의 징후를 부분적으로 또는 완전히 완화시킬 수 있고/있거나, 호전시킬 수 있고/있거나, 경감시킬 수 있고/있거나, 억제할 수 있고/있거나, 이러한 징후의 중증도를 감소시킬 수 있고/있거나 발생률을 감소시킬 수 있고, 임의로 이러한 징후의 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 인플루엔자를 앓고 있는 것으로서 진단된 대상체의 치료이다.

[0107] 두 서열들 사이의 "상동성" 또는 "서열 동일성" 또는 "동일성"의 계산(이 용어들은 본원에서 교환 가능하게 사용됨)은 다음과 같이 수행될 수 있다. 최적 비교 목적으로 서열을 정렬한다(예를 들어, 최적 정렬을 위해 갭을 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 도입 수 있고 비교 목적을 위해 비-상동성 서열을 무시할 수 있다). 12의 갭 페널티, 4의 갭 확장 페널티 및 5의 프레임시프트 갭 페널티를 이용하는 Blossum 62 점수화 매트릭스와 함께 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램을 사용하여 최적 정렬을 가장 우수한 점수로서 결정한다. 그 다음, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드를 비교한다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유된 때, 분자들은 그 위치에서 동일하다(본원에서 사용된 바와 같이 아미노산 또는 핵산 "동일성"은 아미노산 또는 핵산 "상동성"과 동등하다). 두 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 서열들에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다.

[0108] 헤마글루티닌(HA) 폴리펩타이드 및 인플루엔자

[0109] 인플루엔자 바이러스는 음성 센스 단일 가닥 분절된 RNA 외피 바이러스이다. 2개의 당단백질인 헤마글루티닌(HA) 폴리펩타이드와 뉴라미니다제(NA) 폴리펩타이드는 상기 바이러스 외피의 외부 표면에 표시된다. (헤마글루티닌의 유형에 대한) H 번호 및 (뉴라미니다제의 유형에 대한) N 번호에 따라 표시된 몇 가지 인플루엔자 A 서브타입이 있다. 17개의 상이한 H 항원(H1 내지 H17)과 9개의 상이한 N 항원(N1 내지 N9)이 있다. 인플루엔자 균주는 균주의 HA 폴리펩타이드 및 NA 폴리펩타이드 서브타입의 번호에 기반한 명명법, 예를 들어, H1N1, H1N2, H1N3, H1N4, H1N5 등에 의해 식별된다.

[0110] HA는 바이러스의 결합 및 숙주 세포 내로의 진입을 매개하는 주요 바이러스 표면 당단백질이고 중화 항체 반응의 1차 표적이다. HA는 3개의 동일한 단량체의 삼량체이다. 각각의 단량체는 2개의 디설파이드 결합된 폴리펩타이드 체인 HA₁ 및 HA₂로 단백질분해 처리되는 전구체인 HA₀로서 합성된다. 이 단백질의 엑토도메인은 (i) 수용체 결합 활성 및 주요 항원성 결정인자를 가진 구형 헤드 도메인, (ii) 힌지 영역, 및 (iii) 융합에 중요한 서열인 융합 펩타이드가 위치하는 스템 영역을 가진다. 바이러스 복제 주기는 비리온이 그의 표면 헤마글루티닌 단백질 을 통해 숙주 세포의 시알릴화된 글리칸 수용체에 부착하고 엔도사이토시스를 통해 세포에 들어갈 때 시작된다. 엔도솜 내의 산성 환경은 삼량체의 스템 영역 내에 숨겨진 융합 펩타이드를 노출시키는 HA의 입체구조적 변화를 유도한다. 노출된 융합 펩타이드는 바이러스와 표적 세포막의 융합을 매개하여, 바이러스 리보핵단백질이 세포 세포질 내로 방출되게 한다.

[0111] 인플루엔자 A 헤마글루티닌 서브타입은 2개의 주요 군과 4개의 더 작은 계통군으로 나뉘고, 이들은 클러스터로 더 나뉜다. 군 1 인플루엔자 A 균주는 3개의 계통군으로 나뉜다: (i) H8, H9 및 H12("H9 클러스터"); (ii) H1, H2, H5, H6 및 H17("H1a 클러스터"); 및 (iii) H11, H13 및 H16("H1b 클러스터"). 군 2 균주는 2개의 계통군으로 나뉜다: (i) H3, H4 및 H14("H3 클러스터"); 및 (ii) H7, H10 및 H15("H7 클러스터"). H1b 및 H1a 클러스터는 함께 H1 클러스터로서 분류된다. 상이한 HA 서브타입은 반드시 강한 아미노산 서열 동일성을 공유하는 것은 아니나, 이들의 전체 3D 구조는 유사하다.

[0112] 17개의 HA 폴리펩타이드 서브타입 중 3개(H1, H2 및 H3)만이 인간을 감염시키도록 적응되었다. 이 서브타입들은 공통적으로 알파 2,6 시알릴화된 글리칸에 결합하는 능력을 가진다. 대조적으로, 이들의 조류 대응물은 알파 2,3 시알릴화된 글리칸에 우선적으로 결합한다. 인간을 감염시키도록 적응된 HA 폴리펩타이드(예를 들어, 대유행 H1N1(1918) 및 H3N2(1967-68) 인플루엔자 서브타입으로부터의 HA 폴리펩타이드)는 α2,3 시알릴화된 글리칸에 우선적으로 결합하는 그들의 조류 전구체에 비해 α2,6 시알릴화된 글리칸에 우선적으로 결합하는 능력을 특징으로 한다(예를 들어, 문헌[Skehel & Wiley, Annu Rev Biochem, 69:531, 2000; Rogers, & Paulson,

Virology, 127:361, 1983; Rogers et al., Nature, 304:76, 1983; Sauter et al., Biochemistry, 31:9609, 1992] 참조).

- [0113] 또한, 인간의 감염을 매개하는 HA 폴리펩타이드는 원뿔형 토폴로지 글리칸보다 우산형 토폴로지 글리칸에 우선적으로 결합한다(예를 들어, 미국 특허출원 공개 제2011/0201547호 참조). 임의의 특정 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 원뿔형 토폴로지 글리칸이 $\alpha 2,6$ 시알릴화된 글리칸일 수 있을지라도, 인간 숙주를 감염시키는 능력은 특정 결합의 글리칸에의 결합과 더 적은 상관관계를 갖고 특정 토폴로지의 글리칸에의 결합과 더 많은 상관관계를 가진다고 제안되었다. 인간의 감염을 매개하는 HA 폴리펩타이드가 우산형 토폴로지 글리칸에 결합하고 종종 원뿔형 토폴로지 글리칸보다 우산형 토폴로지 글리칸에 대한 선호를 보인다는 것은 입증되었다(예를 들어, 미국 출원 공개 제2009/0269342호, 제2010/0061990호, 제2009/0081193호 및 제2008/0241918호, 및 국제 공개 제W02008/073161호 참조).
- [0114] 성숙 HA 폴리펩타이드는 3개의 도메인, 즉 (i) 주로 HA1 펩타이드로 구성되고 수용체(시알릴화된 당단백질) 결합 영역을 함유하는 구형 도메인(헤드 도메인으로서도 공지되어 있음), (ii) 막 융합 펩타이드가 존재하는 줄기 도메인(HA1 및 HA2), 및 (iii) 헤마글루티닌을 바이러스 외피에 고정하는 막형단 도메인(HA2)을 포함한다. HA1 펩타이드와 HA2 펩타이드의 경계면에 있는 한 세트의 아미노산은 모든 인플루엔자 서브타입들에 걸쳐 고도로 보존되어 있다. 정규 알파-나선을 포함하는 HA1/HA2 막 근위 영역(MPER)도 인플루엔자 서브타입에 걸쳐 고도로 보존되어 있다.
- [0115] HA 폴리펩타이드는 HA 수용체로서 알려진 당단백질 수용체에 결합함으로써 세포의 표면과 상호작용한다. HA 폴리펩타이드와 HA 수용체의 결합은 주로 HA 수용체 상의 N-연결 글리칸에 의해 매개된다. 감기 바이러스 입자 표면 상의 HA 폴리펩타이드는 세포 숙주 표면 상의 HA 수용체와 결합된 시알릴화된 글리칸을 인식한다. 세포 기구에 의한 바이러스 단백질 및 게놈의 복제 후, 새로운 바이러스 입자는 숙주로부터 나와 인접 세포를 감염시킨다.
- [0116] 현재, 백신은 감기를 예방하기 위해, 예를 들어, 감염을 예방하거나 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 효과를 최소화하기 위해 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여된다. 전통적인 백신은 다양한 인플루엔자 균주들로부터의 항원의 각테일을 함유하고 인간이 바이러스에 감염되는 것을 예방하기 위해 인간에게 투여된다. HA는 인플루엔자 A 중화 항체의 주요 표적이고, HA는 주로 HA 폴리펩타이드의 막 원위 수용체 결합 서브도메인에 대해 유도되는 항체 반응의 선택적 압력에 의해 유도된 지속적인 진화를 겪는다. 그러나, 대상체는 각테일 중의 항원의 기원이 된 균주와 동일하거나 밀접하게 관련된 균주로부터만 보호된다. 인간은 각테일에 포함되지 않은 다른 감기 균주에 의한 감염에 여전히 가장 취약하다. 본원에서 제공된 항체의 장점 중 하나는 인플루엔자 A의 많은 균주들에 걸쳐 보존된 HA의 에피토프에 결합하는 그의 능력이다. 따라서, 본원에 기재된 항-HA 항체의 투여는 더 광범위한 스펙트럼의 인플루엔자(예를 들어, 인플루엔자 A)로부터의 감염 및 이와 관련된 병태(예를 들어, 2차 감염, 예를 들어, 2차 세균 감염)으로부터 개체를 보호하는 데 더 효과적일 것이다. 또한, 항체는 감염이 발생한 후 대상체를 치료하는 데 효과적이다.
- [0117] 항-HA 항체 분자
- [0118] 결합제, 특히 본원에 기재된 항체 분자(예를 들어, 본원에 기재된 항-HA 항체 분자)는 군 1 및 군 2 둘 다로부터의 인플루엔자 A 바이러스에 결합할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자는 군 1로부터의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개의 균주의 헤마글루티닌(HA) 폴리펩타이드에 결합할 수 있고, 군 2로부터의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 균주의 HA 폴리펩타이드에도 결합할 수 있다. 또 다른 예에서, 본원에 기재된 항체 분자는 군 1로부터의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 계통군으로부터의 인플루엔자 균주의 HA 폴리펩타이드에 결합할 수 있고, 군 2의 계통군 중 하나 또는 둘 다로부터의 인플루엔자 균주의 HA 폴리펩타이드에도 결합할 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자는 바이러스/엔도솜 막 융합을 억제함으로써, 감염 과정의 초기 단계를 표적화한다.
- [0119] 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 특히 항체 분자는 계절성 또는 대유행 인플루엔자 균주에 의한 감염을 치료하거나 예방하는 데 효과적일 수 있다. 결합제, 특히 본원에 기재된 항체 분자는 인플루엔자 A 바이러스의 군 1 또는 군 2 균주를 예방하거나 치료하는 그의 능력을 특징으로 할 수 있다. 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 특히 항체 분자는 군 1의 하나 이상의 균주, 또는 군 2의 하나 이상의 균주에 의한 감염을 예방하거나 치료하는 데 효과적이다. 한 실시양태에서, 결합제는 H1N1 바이러스, H3N2 바이러스, H7N9 바이러스, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 데 사용된다.

[0120] 본 개시내용의 특징이 되는 결합체, 특히 항체 분자는 인플루엔자 바이러스에 노출되기 전, 예를 들어, 감염 후 1일, 2일, 3일, 4일, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월 이상 후에 투여되거나, 환자가 첫 번째 증상을 경험한 때 투여되는 경우 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 데 효과적일 수 있다.

[0121] 균주

[0122] 본원에 기재된 항체 분자는 군 1의 하나 이상의 인플루엔자 균주, 및 군 2의 하나 이상의 인플루엔자 균주, 및 이 균주들 내의 특정 분리주를 치료하는 데 효과적이다. 특정 항체 분자는 다른 분리주보다 특정 분리주의 치료에 더 효과적일 수 있다. 예시적인 인플루엔자 균주 및 분리주는 하기 표 1에 기재되어 있다. 인플루엔자 A 바이러스에 대한 소정의 군 1 또는 군 2 균주의 특정 분리주에 대한 친화성도 있을 수 있다. 예시적인 분리주는 하기 표 1에 제공된 바와 같다.

표 1

예시적인 인플루엔자 균주 및 분리주

유형	군	HA 유형	분리주
A	1	H1N1	A/PR/8/34(PR-8 로서도 공지되어 있음) A/솔로몬 제도 03/06 A/솔로몬 제도 20/1999 A/캘리포니아/07/2009 A/뉴칼레도니아/20/99 A/방콕/10/83 A/야마가타/120/86 A/오사카/930/88 A/스이타/1/89 A/캘리포니아/04/2009
A	1	H2N2	A/오쿠다/57 A/아다치/2/57 A/구마모토/1/65 A/카이즈카/2/65 A/이즈미/5/65 A/닭/PA/2004
A	1	H5N1	A/베트남/1203/04 A/오리/상가포르/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/붉은 부리 갈매기/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/모스크바/10/1999 A/아이치/2/68 A/베이징/32/92/X-117 A/후쿠오카/C29/85 A/쓰촨/2/87 A/이바라키/1/90 A/스이타/1/90 A/피쓰/16/2009 A/우루과이/716/2007 A/푸젠/411/2003 A/파나마/2007/99 A/산둥/09/93 A/홍콩/4801/2014
A	2	H7N7	A/네덜란드/219/2003

[0123]

[0124] 억제제 기작

[0125] 특정 기작에 제한되지는 않지만, HA 특이적 항체는 다수의 방법들을 통해, 예컨대, 숙주 세포의 표면 단백질의 시알산 잔기에의 바이러스 부착을 차단하거나, 엔도솜에서 융합 활성을 유발하는 HA의 구조적 전이를 방해하거나, 부착 및 바이러스-세포 융합을 동시에 억제함으로써 감염을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원의 특징이 되는 항체 분자는 HA 삼량체 경계면에서 에피토프에 결합한다. 삼량체 경계면에서의 구조적 변화는 바이러스 막과 엔도사이토시스 막의 융합에 중요하고, 본원에 기재된 항체 분자는 이 중요한 감염 단계를 방해한다. HA의 융합발생 활성을 측정하는 어세이는 당분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 하나의 융합 어세이는 세포-세포 융합 이벤트에서 일어나는 융합체 형성을 측정한다. 인플루엔자 바이러스 균주 HA를 발현하고 표시하는 세포를 상기 어세이에 사용할 수 있다. 이 세포에서 막에 고정된 헤마글루티닌은 낮은 pH(예를 들어, pH 5)에의 짧은(예를 들어, 3분) 노출에 의해 융합 입체구조로 전환하도록 유도된다. 세포가 회복되고 융합되어 융합체를 형성할 수 있도록 2시간 내지 3시간의 인큐베이션 시간이 뒤따른다. 핵 염료는 이 융합 생성물의 시각화를 돕기 위해 사용될 수 있고, 이의 개수는 융합 활성의 계지로서 사용된다. 항체가 융합 과정의 어느 단계를 방해하는지를 확인하기 위해 낮은 pH 처리 전 또는 후에 후보 항-HA 항체를 첨가할 수 있다.

[0126] 또 다른 유형의 융합 어세이는 내용물 혼합을 모니터링한다. 내용물 혼합을 측정하기 위해, 숙주 세포(예를 들어, 적혈구)에 염료(예를 들어, 루시퍼 옐로우(Lucifer yellow))를 로딩하여, 융합 유도 조건(예를 들어, 6 미만의 pH 또는 5 미만의 pH와 같은 낮은 pH)에 노출된 후에, HA에 결합된 숙주 세포의 내용물이 HA 발현 세포로 전달될 수 있는지를 확인한다. 염료가 숙주 세포의 내용물과 혼합되지 못하는 경우, 융합이 억제된다는 결론을 내릴 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kemble *et al.*, *J. Virol.* 66:4940-4950, 1992]을 참조한다. 또 다른 예에서, 융합 어세이는 지질 혼합을 모니터링함으로써 수행된다. 지질 혼합 어세이는 숙주 세포(예를 들어, 적혈구)를 형광 염료(예를 들어, R18(옥타데실로다민)) 또는 염료 쌍(예를 들어, CPT-PC/DABS-PC)(형광 공명 에너지 전달용)으로 표시하고, 숙주 세포 및 HA 발현 세포를 융합 유도 조건에 노출시키고, 형광 탈켄칭(dequenching)(FDQ)에 대해 어세이함으로써 수행될 수 있다. 지질 혼합은 바이러스 외피 내로의 표지의 회색 및 이에 따른 탈켄칭으로 이어진다. 탈켄칭의 지연 또는 탈켄칭의 부재는 막 융합 억제를 표시한다. 예를 들어, 문헌[Kemble *et al.*, *J. Virol.* 66:4940-4950, 1992; and Carr *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:14306-14313, 1997]을 참조한다.

[0127] 도피 돌연변이체

[0128] 일부 실시양태에서, 인플루엔자 균주는 특징이 되는 항체 분자와 접촉될 때 도피 돌연변이체를 생성하더라도 거의 생성하지 않을 것이다. 도피 돌연변이체는 당분야에 공지되어 있는 방법에 의해 확인될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 특징이 되는 항체는 세포가 본 개시내용의 특징이 되는 항-HA 항체에의 장기간 또는 반복된 노출 하에 바이러스에 감염될 때 도피 돌연변이체를 생성하지 않을 것이다.

[0129] 한 예시적인 방법은 감염률을 50%까지 약화시키는 것으로 알려진 농도에서 항체의 존재 하에 고정된 양의 인플루엔자 A 바이러스 입자로 세포(예를 들어, MDCK 세포)를 감염시키는 단계를 포함한다. 각각의 계대배양 후 수집된 바이러스 자손은 동일하거나 더 큰 농도의 항체의 존재 하에 새로운 세포 배양물을 감염시키는 데 사용된다. 이 조건 하에 여러 주기의 감염 후, 예를 들어, 15주기, 12주기, 11주기, 10주기, 9주기, 8주기, 7주기, 6주기 또는 5주기의 감염 후, 20개의 바이러스 플라크 선택으로부터 추출된 HA 뉴클레오타이드 서열은 바이러스 분리주가 항체에 의한 중화에 대한 내성을 갖게 만드는 돌연변이(도피 돌연변이체)에 대한 농후화에 대해 평가된다. 항체에 대한 민감성이 감소된 돌연변이체가 여러 라운드의 선택 후, 예를 들어, 11 라운드, 10 라운드 또는 9 라운드의 선택 후에 검출되지 않는 경우, 항체는 도피 돌연변이에 대한 내성을 갖는 것으로 확인된다(예를 들어, 문헌[Throsby *et al.* (2008) PLoS One, volume 3, e3942] 참조).

[0130] 또 다른 예에서, 중화 항체의 최소 억제 농도(MIC)를 측정하는 어세이를 이용하여 도피 돌연변이체를 확인할 수 있다. 항체 분자의 MIC는 인플루엔자에 의한 세포 배양물의 감염을 예방하기 위해 바이러스와 혼합될 수 있는 항체 분자의 가장 낮은 농도이다. 바이러스 집단 내에서 도피 돌연변이체가 발생하는 경우, 집단 내에서 내성 돌연변이를 보유하는 바이러스 입자의 비율이 증가하기 때문에, 특정 항체의 MIC는 항체 선택적 압력 하에 증식의 라운드가 증가함에 따라 증가하는 것으로 관찰될 것이다. 인플루엔자 도피 돌연변이체는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 대한 반응으로 진화하더라도 거의 진화하지 않으므로, MIC는 시간이 지남에 따라 동일하게 유지될 것이다.

- [0131] 도피 돌연변이체의 발생에 대해 모니터링하기에 적합한 또 다른 어세이는 세포변성 효과(CPE) 어세이이다. CPE 어세이는 인플루엔자 균주를 중화시키는(즉, 감염을 예방하는) 항체의 능력을 모니터링한다. CPE 어세이는 바이러스를 중화시키기 위해 세포 배양에 필요한 항체의 최소 농도를 제공한다. 도피 돌연변이체가 발생하는 경우, 항체가 바이러스를 중화시키는 데 덜 효과적이게 되기 때문에, 특정 항체의 CPE는 시간이 지남에 따라 증가할 것이다. 바이러스 균주는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 대한 반응으로 도피 돌연변이체를 생성하더라도 거의 생성하지 않으므로, CPE는 시간이 지남에 따라 본질적으로 동일하게 유지될 것이다.
- [0132] 정량 중합효소 연쇄 반응(qPCR)을 이용하여 도피 돌연변이체의 발생에 대해 모니터링할 수도 있다. qPCR은 인플루엔자 균주를 중화시키는(즉, 감염을 예방하는) 항체의 능력을 모니터링하는 데 유용하다. 항체가 바이러스를 효과적으로 중화시키는 경우, 세포 배양 샘플에 대해 수행된 qPCR은 바이러스 게놈 핵산의 존재를 검출하지 못할 것이다. 도피 돌연변이체가 발생하는 경우, qPCR은 시간이 지남에 따라 점점 더 많은 바이러스 게놈 핵산을 증폭할 것이다. 도피 돌연변이체는 본원에 기재된 항-HA 항체 분자에 대한 반응으로 발생하더라도 거의 발생하지 않으므로, qPCR은 심지어 시간이 경과한 후에도 바이러스 게놈 핵산을 검출하더라도 거의 검출하지 못할 것이다.
- [0133] *결합 및 친화성*
- [0134] 일부 실시양태에서, 본원의 특징이 되는 결합제, 특히 항체 분자는 하기 폴리펩타이드들 중 2개 이상의 폴리펩타이드에 결합한다: 군 1 인플루엔자 균주로부터의 적어도 하나의 HA 폴리펩타이드(예를 들어, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 폴리펩타이드); 및 군 2 인플루엔자 균주로부터의 적어도 하나의 HA 폴리펩타이드(예를 들어, H3, H4, H14, H7, H10 또는 H15 폴리펩타이드). 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 군 1 인플루엔자 균주로부터의 HA(예를 들어, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 폴리펩타이드)에 대한 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} 또는 10^{-12} 이하의 K_D 를 가진다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 군 2 인플루엔자 균주로부터의 HA(예를 들어, H3, H4, H14, H7, H10 또는 H15 폴리펩타이드)에 대한 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} 또는 10^{-12} 이하의 K_D 를 가진다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 a) 제1 K_D (군 1 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들어, H1, H2, H5, H6, H8, H9, H12, H11, H13, H16 또는 H17 폴리펩타이드에 대한 친화성을 표시함); 및 b) 제2 K_D (군 2 인플루엔자 균주로부터의 HA, 예를 들어, H3, H4, H14, H7, H10 또는 H15 폴리펩타이드에 대한 친화성을 표시함)를 갖고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘 다 10^{-8} 이하; 및 서로의 10배 또는 100배 이내 중 하나 또는 둘 다이다.
- [0135] 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 a) 제1 K_D (H1, 예를 들어, H1N1 균주, 예를 들어, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토리코/08/1934, 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들어, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 H1에 대한 친화성을 표시함); 및 b) 제2 K_D (H3 폴리펩타이드, 예를 들어, H3N2 균주, 예를 들어, A/브리스반/59/2007로부터의 H3에 대한 친화성을 표시함)를 갖고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘 다 10^{-8} 이하; 및 서로의 10배 또는 100배 이내 중 하나 또는 둘 다이다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 a) 제1 K_D (H1, 예를 들어, H1N1 균주, 예를 들어, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토리코/08/1934 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들어, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004로부터의 H1에 대한 친화성을 표시함); 및 b) 제2 K_D (H3 폴리펩타이드, 예를 들어, H3N2 균주, 예를 들어, A/브리스반/59/2007로부터의 H3에 대한 친화성을 표시함)를 갖고, 이때 제1 K_D 및 제2 K_D 는 둘 다 10^{-8} 이하; 및 서로의 10배 또는 100배 이내 중 하나 또는 둘 다이다.
- [0136] 한 실시양태에서, 항체 분자는 기준 항-HA 항체보다 더 높은 친화성으로 군 1 인플루엔자 균주로부터의 적어도 하나의 HA 폴리펩타이드에 결합하고, 기준 항-HA 항체보다 더 높은 친화성으로 군 2 인플루엔자 균주로부터의 적어도 하나의 HA 폴리펩타이드에 결합한다. 예시적인 기준 HA 항체는 PCT 출원 공개 제WO 2013/170139호에 개시된 항-HA 항체(예를 들어, Ab 044), PCT 출원 공개 제WO 2013/169377호에 개시된 항-HA 항체, FI6(본원에서 사용된 바와 같이, FI6은 미국 출원 공개 제2010/0080813호, 미국 출원 공개 제2011/0274702호, 국제 공개 제WO2013/011347호 또는 2011년 7월 28일에 온라인으로 공개된 문헌[Corti *et al.*, *Science* 333:850-856, 2011]; 국제 공개 제WO2013/170139호 또는 미국 출원 공개 제2013/0302349호의 도 12A 내지 12C에 구체적으로 개시된

임의의 FI6 서열을 지칭함), FI28(미국 출원 공개 제2010/0080813호), 및 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.* 2012; 337(6100):1343-1348; 2012년 8월 9일에 온라인으로 공개됨) 및 CR6261(Ekiert *et al.*, *Science* 324:246-251, 2009; 2009년 2월 26일에 온라인으로 공개됨)을 포함한다.

- [0137] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 HA 폴리펩타이드와의 추가 접촉, 개선된 결합 및/또는 개선된 중화 능력을 중 하나 이상을 야기하는 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 돌연변이는 결합제, 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자의 VH의 위치 75 및/또는 위치 76에 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 결합제, 예를 들어, 항체 분자의 위치 75에서 VH의 돌연변이는 HA 폴리펩타이드와의 추가 접촉, 개선된 결합 및/또는 개선된 중화 능력 중 하나 이상을 야기한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 결합제, 예를 들어, 항체 분자의 위치 76에서 VH의 돌연변이는 HA 폴리펩타이드와의 추가 접촉, 개선된 결합 및/또는 개선된 중화 능력 중 하나 이상을 야기한다.
- [0138] 친화성, 또는 상대적 친화성 또는 결합력은 당분야에 알려진 방법, 예컨대, ELISA 어세이(효소 연결 면역흡착 어세이), 표면 플라즈몬 공명(예를 들어, Biacore™ 어세이에 의한 SPR) 또는 KinExA® 어세이(Sapidyne, Inc.)에 의해 측정될 수 있다. 상대적 결합 친화성은 본원에서 ELISA 어세이에 따라 표현된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 군 1 HA 및 군 2 HA에 "고친화성"으로 결합하는 항-HA 항체는 ELISA에 의해 측정될 때 200 pM 이하, 예를 들어, 100 pM 이하의 Kd로 군 1 HA에 결합할 수 있고, ELISA에 의해 측정될 때 200 pM 이하, 예를 들어, 100 pM 이하의 Kd로 군 2 HA에 결합할 수 있다.
- [0139] 예시적인 항-HA 항체 분자
- [0140] 예시적인 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열뿐만 아니라, 중쇄 및 경쇄 CDR의 아미노산 서열도 이하에 제시되어 있다(볼드체 및 밑줄 = 카바트 정의된 CDR).

예시적인 중쇄 가변 영역

>VH0
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTFSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 1)

>VH1
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 2)

>VH2
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 3)

>VH3
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 4)

>VH4
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFDFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDDSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 5)

>VH5
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVCVISYDANYKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDDSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 6)

>VH6
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFDYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDDSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 7)

>VH7
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVSVISYDANYKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 8)

>VH8
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 9)

>VH9
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFTFSYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAOKFQGRV
TITRDN SKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 10)

[0141]

>VH10
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDDSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 11)

>VH11
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTFS TYAINWVRQATGQGLEWMGWISYDANYKYYAQKFOGRV
TMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 12)

>VH12
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTFS TYAINWVRQATGQGLEWMGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 13)

>VH13
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKLEWVAVVCYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLCYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 14)

>VH14
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYCEWCSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 15)

>VH15
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 16)

>VH16
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNCKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLCYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 17)

>VH17
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFECLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 18)

>VH18
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYSMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLHYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 19)

>VH19
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWMNQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 20)

>VH20

[0142]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYQEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 21)

>VH21

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFDWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 22)

>VH22

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLQYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 23)

>VH23

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLNYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 24)

>VH24

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRNRSLLMFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 25)

>VH25

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRQRSLLMFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 26)

>VH26

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWNSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 27)

>VH27

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRNRSLLMFEWNNQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 28)

>VH28

QVQLVESGGGVVQGRSLRLS**CAASGFTFS****SYAMH**WVRQAPGKLEWVA**IVSYDGNKYKYADSVKGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTVTVSS (서열번
호 29)

>VH29

QVQLVESGGGVVQGRSLRLS**CAASGFTFS****SYAMH**WVRQAPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVKGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRNRVLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTVTVSS (서열번
호 30)

>VH30

[0143]

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSLGYFNPWGQGTTVTVSS (서열번
호 31)

>VH31
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLQYFEWLSQGYFNPWGQGTTVTVSS (서열번
호 32)

>VH32
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRLLLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTVTVSS (서열번
호 33)

>VH33
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGRFNPWGQGTTVTVSS (서열번
호 34)

>VH34
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVRGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTVTVSS (서열번
호 35)

>VH35
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSELRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTVTVSS (서열번
호 36)

>VH36
QVQLEESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDSNYKYKYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTVTVSS (서열번
호 37)

>VH37
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSNLYYEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 38)

>VH38
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSQLYYEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 39)

>VH39
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEHLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 41)

>VH40

[0144]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFERLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 42)

>VH41
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNHKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFDWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 43)

>VH42
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFDWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 45)

>VH43
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**ESRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 46)

>VH44
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYGMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRLLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 47)

>VH45
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLRYFEWLSGGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 48)

>VH46
EVQLVESGGGAVQPGE**SLKLSCAASGFTFSNYGMH**WVRQAPGKLEWVA**VISYDGSNKYYADSVKGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTALFYCAK**ERPLRLLRYFDWLSGGANDY**WGQGTTLTVSS (서열번
호 49)

>VH47
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**NYGMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGSYKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**ERPLRLLRYFDWLSGGANDY**WGQGTTLTVSS (서열번
호 50)

>VH48
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**NYGMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYKYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**ERPLRLLRYFDWLSGGANDY**WGQGTTLTVSS (서열번
호 51)

>VH49
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**NYGMH**WVRQPPGKLEWVA**VVSYDGNKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**ERPLRLLRYFDWLSGGANDY**WGQGTTLTVSS (서열번
호 52)

>VH50

[0145]

EVQLVESGGGAVQPGESLKLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVKGRF
TISRDNKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKERPLRLRLRYFDWLSGGANDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 53)

>VH51
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLMFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 54)

>VH52
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 55)

>VH53
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRQRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 56)

>VH54
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRTRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 57)

>VH55
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRVRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 58)

>VH56
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRIRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 59)

>VH57
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYSMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 60)

>VH58
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQNRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 61)

>VH59
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLMFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 62)

>VH60

[0146]

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQNRSLLMFEWLSQGYFDYWGQGTLLTVSS (서열번
호 63)

>VH61

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYSMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 64)

>VH62

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYSMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLMFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 65)

>VH63

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 66)

>VH64

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 67)

>VH65

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRARSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 68)

>VH66

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRSRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 69)

>VH67

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRHRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 70)

>VH68

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRYRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 71)

>VH69

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRMRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTLLTVSS (서열번
호 72)

>VH70

[0147]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRRRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 73)

>VH71
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRDRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 74)

>VH72
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRKRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 75)

>VH73
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRPRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 76)

>VH74
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SFAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 77)

>VH75
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SFAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRQRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 78)

>VH76
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SFAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRRRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 79)

>VH77
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SHAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 80)

>VH78
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SHAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRQRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 81)

>VH79
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SHAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRRRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 82)

>VH80

[0148]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTNYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 83)

>VH81
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTLYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 84)

>VH82
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTDYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 85)

>VH83
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTQYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 86)

>VH84
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTHYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 87)

>VH85
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTYYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 88)

>VH86
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTNYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 89)

>VH87
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTLYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 90)

>VH88
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTDYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 91)

>VH89
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTQYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 92)

>VH90

[0149]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTHYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 93)

>VH91
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTYYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 94)

>VH92
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLHSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 95)

>VH93
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLYSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 96)

>VH94
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNHSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 97)

>VH95
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNYSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 98)

>VH96
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFQFTSFAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 99)

>VH97
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFNFTSFAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 100)

>VH98
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFRFTSFAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 101)

>VH99
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDANYKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSQLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 102)

>VH100

[0150]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDANYKYYADSVQGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSHLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
 호 103)

>VH101
 QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDANYKYYADSVQGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSKLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
 호 104)

>VH102
 QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDANYKYYADSVQGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSRLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
 호 105)

>VH103
 QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDANYKYYADSVQGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSFLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
 호 106)

>VH104
 QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDANYKYYADSVQGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLKFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
 호 107)

>VH105
 QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDANYKYYADSVQGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLRFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
 호 108)

>VH106
 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
 호 109)

>VH107
 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
 호 110)

>VH108
 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFGVWGQGTTLTVSS (서열번
 호 111)

>VH109
 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
 TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
 호 112)

>VH110

[0151]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 113)

>VH111
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 114)

>VH112
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS DYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 115)

>VH113
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SRAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 116)

>VH114
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SHAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 117)

>VH115
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWWMGVISYDANYKYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSED TAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 118)

>VH116
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAMHWVRQAPGQGLEWWMGVISYDANYKYAOKFQGRV
TITRDNSKSTLYMELSSLRSED TAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 119)

>VH117
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAMHWVRQAPGQGLEWWMGVISYDANYKYAOKFQGRV
TITRDNSKNTLYMELSSLRSED TAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 120)

>VH118
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWWMGVISYDANYKYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSED TAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 121)

>VH119
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMAVISYDANYKYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSED TAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 122)

>VH120

[0152]

QVQLVQSGAEVKKPGSSSLKLSCKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWVAVISYDANYKYYAQKVOGRF
TITRDNSKSTAYLEMSSLRSEDVAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 123)

>VH121
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 124)

>VH122
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 125)

>VH123
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 126)

>VH124
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFGVWGQGTTLTVSS (서열번
호 127)

>VH125
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFT SYAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 128)

>VH126
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS DYAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 129)

>VH127
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TRAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 130)

>VH128
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS THAIHWVRQAPGQGLEWVGVISYDANYKYYAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 131)

>VH129
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT SYAMHWVRQPPGKLEWVAVVSYDANYKYYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 132)

>VH130

[0153]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYDADYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 133)

>VH131

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYDAEYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 134)

>VH132

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYDAHYYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 135)

>VH133

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYDGHYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 136)

>VH134

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYDGFYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 137)

>VH135

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYDGYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 138)

>VH136

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYDGSYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 139)

>VH137

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYFDGNYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 140)

>VH138

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSWDGNYYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 141)

>VH139

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT**SYAMH**WVRQPPGKGLEWVA**VVSYNGNYKYYADSVQGRF**
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP**WGQGTTLTVSS (서열번
호 142)

>VH140

[0154]

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 143)

>VH141
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 144)

>VH142
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISVDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 145)

>VH143
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 146)

>VH144
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSFLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 147)

>VH145
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLFFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 148)

>VH146
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSFLFFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 149)

>VH147
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFSTYAIHWVRQAPGQGLEWGMVISYDANYKYAOKFOGRV
TITRDNSKNTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 150)

>VH148
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFSTYAIHWVRQAPGQGLEWGMVISYDANYKYAOKFOGRV
TITRDNSKLTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 151)

>VH149
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFSTYAIHWVRQAPGQGLEWGMVISYDANYKYAOKFOGRV
TITRDNSKWTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 152)

>VH150

[0155]

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKFTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 153)

>VH151
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNYKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 154)

>VH152
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNWKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 155)

>VH153
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSYSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 156)

>VH154
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSWSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 157)

>VH155
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD DSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 158)

>VH156
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD DSRLRSLLYFEWLSQGYFGVWGQGTTLTVSS (서열번
호 159)

>VH157
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDPWGQGTTLTVSS (서열번
호 160)

>VH158
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD DSRLRSLLYFEWLSQGYFDPWGQGTTLTVSS (서열번
호 161)

>VH159
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFQPWGQGTTLTVSS (서열번
호 162)

>VH160

[0156]

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFNDWGQGTTLTVSS (서열번
호 163)

>VH161

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDDWGQGTTLTVSS (서열번
호 164)

>VH162

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFQHWGQGTTLTVSS (서열번
호 165)

>VH163

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDLWGRGTLTVSS (서열번
호 166)

>VH164

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDIWGQGTMTVTVSS (서열번
호 167)

>VH165

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTTLTVSS (서열번
호 168)

>VH166

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDPWGQGTTLTVSS (서열번
호 169)

>VH167

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYMDVWGQGTTVTVSS (서열번
호 170)

>VH168

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDFWGQGTTLTVSS (서열번
호 171)

>VH169

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYAAQKFOGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAK DSRLRSLLYFEWLSQGYFDVWGQGTTLTVSS (서열번
호 172)

>VH170

[0157]

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDDSRLRSLLYFEWLSQGYFEIWGQGTTLTVSS (서열번
호 173)

>VH171
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDDSRLRSLLYFEWLSQGYFEYWGQGTTLTVSS (서열번
호 174)

>VH172
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFSYWGQGTTLTVSS (서열번
호 175)

>VH173
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYMGVWGQGTTLTVSS (서열번
호 176)

>VH174
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYYAOKFQGRV
TITRDNSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKDSRNRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 177)

>VH175
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFS TYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDANYKYYAOKFQGRV
TITRDNSWLTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 178)

>VH176
EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNWLTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 179)

>VH177
EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKSTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 180)

>VH178
EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNKLTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 181)

>VH179
EVQLLESGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFS SYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKGRF
TISRDNWNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번
호 182)

>VH180

[0158]

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTSYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGNKYKYAOKFQGRV
TITRDN SKLTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번호 183)

>VH181
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTSYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGNKYKYAOKFQGRV
TITRDN SWLTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번호 184)

>VH182
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTSYAIHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGNKYKYAOKFQGRV
TITRDN SKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번호 185)

>VH183
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번호 186)

>VH184
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNKYKYADSVKGRF
TISRDN SWLTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS (서열번호 187)

예시적인 경쇄 가변 영역

>VK-0
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 188)

>VK-1
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 188)

>VK-2
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLQSGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 189)

>VK-3
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 190)

>VK-4
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISSLAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 191)

>VK-5
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYEASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISSLAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 192)

>VK-6

[0159]

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYWGSTRATGIPARFSG
SGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 193)

>VK-7
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSG
SGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 194)

>VK-8
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQCYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 195)

>VK-9
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYCTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 196)

>VK-10
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYQNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 197)

>VK-11
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 198)

>VK-12
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 199)

>VK-13
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYQNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSTLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 200)

>VK-14
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDNQNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 201)

>VK-15
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIDWASTRESGVPDFR
SGSGSGTDFTLTISNLQVEDVAVYYCQQYRS-PSFGQGTKLEIK (서열번호 202)

>VK-16
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIDWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 203)

>VK-17
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIDWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 204)

>VK-18
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIDWASTRESGVPDFRSG
SGSGTDFTLTISNLQVEDVAVYYCQQYRSPPSFGQGTKLEIK (서열번호 205)

>VK-19

[0160]

DIQMTQSPDLSLAVSLGARATINCKSSQSVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKVLIDWASARESGVDPDRFSG
SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPTFGQGTKVEIK (서열번호 206)

>VK-20
DIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQSVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSG
SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPTFGQGTKVEIK (서열번호 207)

>VK-21
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYEGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 208)

>VK-22
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 209)

>VK-23
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNRLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 210)

>VK-24
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 211)

>VK-25
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 212)

>VK-26
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDENYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 213)

>VK-27
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITDDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 214)

>VK-28
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITDDDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 215)

>VK-29
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITDDEKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 216)

>VK-30
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITEDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 217)

>VK-31
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITEDDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 218)

>VK-32

[0161]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITEDKKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 219)

>VK-33

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITQDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 220)

>VK-34

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITQDDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 221)

>VK-35

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITQDEKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 222)

>VK-36

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITHDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 223)

>VK-37

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITHDDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 224)

>VK-38

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITHDEKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 225)

>VK-39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSRQSGVPDFRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 226)

>VK-40

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNKYNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 227)

>VK-41

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 228)

>VK-42

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 229)

>VK-43

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSSLQSGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 230)

>VK-44

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITVFYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 231)

>VK-45

[0162]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITDDNKNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 232)

>VK-46

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 233)

>VK-47

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDNKNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 234)

>VK-48

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYSTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 235)

>VK-49

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYQTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 236)

>VK-50

DIQMTQSPDLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPTFGQGTKVEIK (서열번호 237)

>VK-51

DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPTFGQGTKVEIK (서열번호 238)

>VK-52

DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTFNYKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 239)

>VK-53

DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQKPGQPPKLLIYSASTRESGVPDRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 240)

>VK-54

DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTROSGVPDRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 241)

>VK-55

DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSITFDYKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 242)

>VK-56

DIQMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQKPGQPPKLLIYSGSTRESGVPDRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 243)

>VK-57

DIQMTQSPDLSVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
 SGGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 244)

>VK-58

[0163]

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 245)

>VK-59
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTDDNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 246)

>VK-60
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTSDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 247)

>VK-61
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTSDNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 248)

>VK-62
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHYSTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 249)

>VK-63
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQHYQTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 250)

>VK-64
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSSEITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLES
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 251)

>VK-65
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSSEDITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLES
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 252)

>VK-66
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSSEITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLES
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYQTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 253)

>VK-67
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSSEDITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLES
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYQTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 254)

>VK-68
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFSSDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLES
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 255)

>VK-69
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFSPDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLES
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 256)

>VK-70
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITLSPDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLES
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 257)

>VK-71

[0164]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITISPDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 258)

>VK-72
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITIFGGDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 259)

>VK-73
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITIFSDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 260)

>VK-74
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITIFGDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 261)

>VK-75
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITIFGPDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 262)

>VK-76
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITIDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 263)

>VK-77
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 264)

>VK-78
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFWYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 265)

>VK-79
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFLDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 266)

>VK-80
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITLSPWYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 267)

>VK-81
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITLSPYKKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 268)

>VK-82
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITLSPYDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 269)

>VK-83
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 270)

>VK-84

[0165]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSELESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 271)

>VK-85
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITADNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 272)

>VK-86
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITNDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 273)

>VK-87
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITMDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 274)

>VK-88
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITRDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 275)

>VK-89
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDSKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 276)

>VK-90
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 277)

>VK-91
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITSDRKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 278)

>VK-92
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 279)

>VK-93
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSELESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 280)

>VK-94
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGEYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 호 281)

>VK-95
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG
SGSGTDFLLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 282)

>VK-96
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPELLIYAASTRESGVPDRFSG
SGSGTDFLLTISSLQAEDEVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK (서열번호 283)

>VK-97

[0166]

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**RSSE**DITFWYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 284)

>VK-98

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITFWEKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 285)

>VK-99

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITSWNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 286)

>VK-100

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**RSSE**DITSWNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 287)

>VK-101

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**RSSE**DITSWDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 288)

>VK-102

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITFYKKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 289)

>VK-103

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITFRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 290)

>VK-104

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITFRDKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 291)

>VK-105

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITDRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 292)

>VK-106

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITFYKKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 293)

>VK-107

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITSDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 294)

>VK-108

DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN**CSQ**SVTFWYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW**WASTRES**GVDPDRFSG
SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQHYRTPP**TFGQGTKVEIK (서열번호 295)

>VK-109

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**RSSE**DITSDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 296)

>VK-110

[0167]

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**RSSE**DITSDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 297)

>VK-111

5 DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCR**SSQ**SITWDNKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYW**WGSYLES**GVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQHYRTPPS**FGQGTKVEIK (서열번호 298)

[0168]

표 15

예시적인 중쇄 CDR(HCDR)

HCDR	아미노산 서열	서열번호
HCDR1	DYAIH	299
	DYAMH	300
	HYAMH	301
	LYAMH	302
	NYAMH	303
	NYGMH	304
	QYAMH	305
	SFAMH	306
	SHAMH	307
	SRAMH	308
	SYAIH	309
	SYAMH	310
	SYGMH	311
	SYSTEMH	312
	THAIH	313
	TRAIH	314
	TYAIH	315
	TYAIN	316
	TYAMH	317
YYAMH	318	
HCDR2	IVSYDGNKYKYADSVKG	319
	VISYDANKYKYADSVKG	320
	VISYDANKYKYAQKFQG	321
	VISYDANKYKYAQKVQG	322
	VISYDGNKYKYADSVKG	323
	VISYDGNKYKYADSVQG	324
	VISYDGNKYKYAQKFQG	325
	VISYDGSNKYKYADSVKG	326
	VISYDGSYKYKYADSVKG	327
	VVCYDGNKYKYADSVQG	328
	VVSFDGNKYKYADSVQG	329
	VVSWDGNKYKYADSVQG	330
	VVSYDADYKYKYADSVQG	331
	VVSYDAEYKYKYADSVQG	332
	VVSYDAHYYKYKYADSVQG	333
	VVSYDANKYKYADSVQG	334
	VVSYDGFYKYKYADSVQG	335
	VVSYDGHYKYKYADSVQG	336
	VVSYDGNCKYKYADSVQG	337
	VVSYDGNHKYKYADSVQG	338
	VVSYDGNKYYKYADSVQG	339
	VVSYDGNKYKYADSVKG	340
	VVSYDGNKYKYADSVQG	341

[0169]

	VVSYDGNKYKYYADSVRG	342
	VVSYDGSYKYYADSVQG	343
	VVSYDGYKYYADSVQG	344
	VVSYDSNYKYYADSVKG	345
	VVSYNGNYKYYADSVQG	346
	VVSYSGNYKYYADSVQG	347
	WISYDANYKYYAQKFQG	348
HCDR3	DSELRSLLYFEWLSQGYFNP	349
	DSQLRSLLMFEWLSQGYFDY	350
	DSQLRSLLYFEWLSQGYFDY	351
	DSQLRSLLYFEWLSQGYFNP	352
	DSQNRSLLMFEWLSQGYFDY	353
	DSQNRSLLYFEWLSQGYFDY	354
	DSRARSLLYFEWLSQGYFNP	355
	DSRDRSLLYFEWLSQGYFNP	356
	DSRHRSLLYFEWLSQGYFNP	357
	DSRIRSLLYFEWLSQGYFNP	358
	DSRKRSLLYFEWLSQGYFNP	359
	DSRLHSLLYFEWLSQGYFNP	360
	DSRLRLLLYFEWLSQGYFNP	361
	DSRLRSFLFFEWLSQGYFNP	362
	DSRLRSFLYFEWLSQGYFNP	363
	DSRLRSHLYFEWLSQGYFNP	364
	DSRLRSKLYFEWLSQGYFNP	365
	DSRLRSLCYFEWLSQGYFNP	366
	DSRLRSLHYFEWLSQGYFNP	367
	DSRLRSLFFEWLSQGYFNP	368
	DSRLRSLLKFEWLSQGYFNP	369
	DSRLRSLLMFEWLSQGYFNP	370
	DSRLRSLLRFEWLSQGYFNP	371
	DSRLRSLLYCEWCSQGYFNP	372
	DSRLRSLLYFDWLSQGYFNP	373
	DSRLRSLLYFECLSQGYFNP	374
	DSRLRSLLYFEHLSQGYFNP	375
	DSRLRSLLYFERLSQGYFNP	376
	DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP	377
	DSRLRSLLYFEWLSLGYFNP	378
	DSRLRSLLYFEWLSQGRFNP	379
	DSRLRSLLYFEWLSQGYFDD	380
	DSRLRSLLYFEWLSQGYFDF	381
	DSRLRSLLYFEWLSQGYFDI	382
	DSRLRSLLYFEWLSQGYFDL	383
	DSRLRSLLYFEWLSQGYFDP	384
	DSRLRSLLYFEWLSQGYFDV	385
DSRLRSLLYFEWLSQGYFDY	386	
DSRLRSLLYFEWLSQGYFEY	387	

[0170]

DSRLRSLLYFEWLSQGYFGV	388
DSRLRSLLYFEWLSQGYFND	389
DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP	390
DSRLRSLLYFEWLSQGYFQH	391
DSRLRSLLYFEWLSQGYFQP	392
DSRLRSLLYFEWLSQGYFSY	393
DSRLRSLLYFEWLSQGYMDV	394
DSRLRSLLYFEWLSQGYMGV	395
DSRLRSLLYFEWMNQGYFNP	396
DSRLRSLLYFEWNSQGYFNP	397
DSRLRSLLYQEWLSQGYFNP	398
DSRLRSLNYFEWLSQGYFNP	399
DSRLRSLQYFEWLSQGYFNP	400
DSRLRSLRYFEWLSGGYFNP	401
DSRLRSLNYEYEWLSQGYFNP	402
DSRLRSLQYFEWLSQGYFNP	403
DSRLRSLQYFEWLSQGYFNP	404
DSRLRSLRYFEWLSQGYFNP	405
DSRLYSLLYFEWLSQGYFNP	406
DSRMRSLLYFEWLSQGYFNP	407
DSRNHSLLYFEWLSQGYFNP	408
DSRNRSLLMFEWLSQGYFNP	409
DSRNRSLLMFEWNNQGYFNP	410
DSRNRSLLYFEWLSQGYFNP	411
DSRNRVLLYFEWLSQGYFNP	412
DSRNYSLLYFEWLSQGYFNP	413
DSRPRSLLYFEWLSQGYFNP	414
DSRQRSLLMFEWLSQGYFNP	415
DSRQRSLLYFEWLSQGYFNP	416
DSRRRSLLYFEWLSQGYFNP	417
DSRSRSLLYFEWLSQGYFNP	418
DSRTRSLLYFEWLSQGYFNP	419
DSRVRSLLYFEWLSQGYFNP	420
DSRYRSLLYFEWLSQGYFNP	421
ERPLRLLRYFDWLSGGANDY	422
ESRLRSLLYFEWLSQGYFNP	423

[0171]

표 16

예시적인 경쇄 CDR(LCDR)

LCDR	아미노산 서열	서열번호
LCDR1	RSSQSITFDYKNYLA	424
	KSSQSVTFDYKNYLA	425
	RSSQSITFDYQNYLA	426
	RSSQSITSDNQNYLA	427
	KSSQSVLYSSNNKNYLA	428
	KSSQSVSFNYKNYLA	429
	KSSQSVTFNYKNYLA	430
	RSSQSITFDYKNRLA	431
	RSSQSITSDNKNYLA	432
	RSSQSITSDDKNYLA	433
	RSSQSITSDKNYLA	434
	RSSQSITDDNKNYLA	435
	RSSQSITDDDKNYLA	436
	RSSQSITDDEKNYLA	437
	RSSQSITEDNKNYLA	438
	RSSQSITEDDKNYLA	439
	RSSQSITEDEKNYLA	440
	RSSQSITQDNKNYLA	441
	RSSQSITQDDKNYLA	442
	RSSQSITQDEKNYLA	443
	RSSQSITHDNKNYLA	444
	RSSQSITHDDKNYLA	445
	RSSQSITHDEKNYLA	446
	RSSQSITFNYKNYLA	447
	RSSQSVTFDYKNYLA	448
	RSSQSITSDYKNYLA	449
	KSSQSITFDYKNYLA	450
	KSSQSVTDDNKNYLA	451
	KSSQSVTSDYKNYLA	452
	KSSQSVTSDNKNYLA	453
	RSSSITFDYKNYLA	454
	RSSEDITFDYKNYLA	455
	RSSQSITFSSDYKNYLA	456
	RSSQSITFSPDYKNYLA	457
	RSSQSITLSPDYKNYLA	458
	RSSQSITISPDYKNYLA	459
	RSSQSITFGGDYKNYLA	460
	RSSQSITFSDYKNYLA	461
	RSSQSITFGDYKNYLA	462
	RSSQSITFGPDYKNYLA	463
	RSSQSITYDYKNYLA	464
	RSSQSITWDYKNYLA	465
	RSSQSITFWYKNYLA	466

[0172]

	RSSQSITFLDYKNYLA	467
	RSSQSITLSPWYKNYLA	468
	RSSQSITLSPYKNYLA	469
	RSSQSITLSPYDKNYLA	470
	RSSQSITFDNKNYLA	471
	RSSQSITADNKNYLA	472
	RSSQSITNDNKNYLA	473
	RSSQSITMDNKNYLA	474
	RSSQSITRDNKNYLA	475
	RSSQSITSDSKNYLA	476
	RSSQSITSDQKNYLA	477
	RSSQSITSDRKNYLA	478
	RSSEDITFWYKNYLA	479
	RSSQSITFWEKNYLA	480
	RSSQSITSWNKNYLA	481
	RSSEDITSWNKNYLA	482
	RSSEDITSWDKNYLA	483
	RSSQSITFYKNYLA	484
	RSSQSITFRYKNYLA	485
	RSSQSITFRDKNYLA	486
	RSSQSITDRYKNYLA	487
	RSSEDITFYKNYLA	488
	KSSQSVTFWYKNYLA	489
	RSSEDITSDNQNYLA	490
	RSSEDITSDNKNYLA	491
	RSSQSITWDNKNYLA	492
LCDR2	WGSYLES	493
	WGSSLQS	494
	AASSLQS	495
	WASTRES	496
	EASTRES	497
	WGSTRAT	498
	SASTRAT	499
	WGSTLES	500
	WASARES	501
	EGSYLES	502
	SGSYLES	503
	AASSRQS	504
	AASSLES	505
	SASSLQS	506
	SGSSLQS	507
	SASTRES	508
	WASTRQS	509
	SGSTRES	510
	WGSELES	511
	WGSDLES	512

	WGEYLES	513
	AASTRES	514
LCDR3	QQHYRTPPS	515
	QQCYRTPPS	516
	QQHYCTPPS	517
	QQFYRTPPS	518
	QQYYRSPS	519
	QQYYRTPPS	520
	QQYYRSPPS	521
	QQHYRTPPT	522
	QQHYSTPPS	523
	QQHYQTTPS	524
	QQHYRTPS	525

[0173]

[0174]

- [0175] 본원에 기재된 항-HA 항체 분자는 전술된 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 임의의 조합을 가질 수 있다.
- [0176] 또 다른 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항-HA 항체 분자는 전체 길이 사랑체성 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 개시내용의 특징이 되는 항-HA 항체 분자는 IgG1 항체이다.
- [0177] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 a) 내지 f) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 모두를 가진 에피토프에 결합한다: a) 이 에피토프는 H3 HA1 잔기 N38, I278 및 D291 중 1개, 2개 또는 모두를 포함함; b) 이 에피토프는 H3 HA2 잔기 N12를 포함함; c) 이 에피토프는 H3 HA1 잔기 Q327, T328 및 R329 중 1개, 2개 또는 모두를 포함하지 않음; d) 이 에피토프는 H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 및 D46 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 모두를 포함하지 않음; e) 이 에피토프는 H3 HA1 잔기 T318, R321 및 V323 중 1개, 2개 또는 모두를 포함함; 또는 f) 이 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 모두를 포함함.
- [0178] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 잔기들 중 하나 이상(2개, 3개, 4개, 5개 또는 모두)을 포함하는 에피토프에 추가로 결합한다: 군 1 HA1 잔기 N41, D277, C278, T280, A288 또는 P290. 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 잔기들 중 하나 이상(2개, 3개, 4개, 5개 또는 모두)을 포함하는 에피토프에도 결합한다: 군 2 HA1 잔기 T48, T276, C277, S279, S287 또는 P289.
- [0179] 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a) 및 b)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c) 및 d)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a); 및 c) 또는 d)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 b); 및 c) 또는 d)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 c); 및 a) 또는 b)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 d); 및 a) 또는 b)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a), b), c) 및 d)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 a), b), c), d), e), 및 f)를 가진다.
- [0180] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 적어도 2배, 5배, 10배 또는 100배 증가된다: a) H3 HA1 잔기 N38, I278 또는 D291; b) H3 HA2 잔기 N12; c) H3 HA1 잔기 T318, R321 또는 V323; 또는 d) H3 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, L38, K39, T41, Q42, A43, I45, I48, N49, L52, N53, I56 또는 E57. 한 실시양태에서, 항체 분자는 H3에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하 증가된다: c) H3 HA1 잔기 Q327, T328 또는 R329; 또는 d) H3 HA2 잔기 G1, L2, F3, G4 또는 D46.
- [0181] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질 aa) 내지 ff) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 모두를 가진 에피토프에 결합한다: aa) 이 에피토프는 H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292 중 1개, 2개 또는 모두를 포함함; bb) 이 에피토프는 H1 HA2 잔기 G12를 포함함; cc) 이 에피토프는 H1 HA1 잔기 Q328 및 S329 중 하나 또는 둘 다를 포함하지 않음; dd) 이 에피토프는 H1 HA2 잔기 G1, L2, F3 또는 G4 중 1개, 2개, 3개 또는 모두를 포함하지 않음; ee) 이 에피토프는 Ab 044 및 FI6 둘 다에 의해 결합되는 H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324 중 1개, 2개 또는 모두를 포함함; 또는 ff) 이 에피토프는 H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 또는 E57 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 모두를 포함함. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa) 및 bb)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc) 및 dd)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa); 및 cc) 또는 dd)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 bb); 및 cc) 또는 dd)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 cc); 및 aa) 또는 bb)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 dd); 및 aa) 또는 bb)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa), bb), cc) 및 dd)를 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 성질 aa), bb), cc), dd), ee), 및 ff)를 가진다.
- [0182] 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 적어도 2배, 5배, 10배 또는 100배 증가된다: aa) H1 HA1 잔기 H31, N279 및 S292; bb) H1 HA2 잔기 G12; cc) H1 HA1 잔기 T319, R322 및 I324; 또는 dd) H1 HA2 잔기 A7, E11, I18, D19, G20, W21, Q38, K39, T41, Q42, N43, I45, I48, T49, V52, N53, I56 및 E57. 한 실시양태에서, 항체 분자는 H1

에 대한 10^{-6} 이하의 K_D 를 갖고, 이때 상기 K_D 는 하기 잔기들 중 임의의 잔기의 돌연변이 또는 돌연변이들에 의해 2배 또는 5배 이하 증가된다: cc) H1 HA1 잔기 Q328 및 S329; 또는 dd) H1 HA2 잔기 G1, L2, F3 및 G4. 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 성질들 중 1개, 2개, 3개 또는 모두를 가진다: a) 및 aa); b) 및 bb); c) 및 cc); 또는 d) 및 dd). 한 실시양태에서, 분자는 성질 c), cc), d) 및 dd)를 가진다.

[0183] 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 본원에 기재된 중쇄 가변 영역에 대한 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 본원에 기재된 경쇄 가변 영역에 대한 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 포함하는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘 다를 포함한다.

[0184] 한 실시양태에서, 항체 분자는 a) 본원에 개시된 중쇄로부터의 하나 이상의 프레임워크 영역(FR); 및 b) 본원에 개시된 경쇄로부터의 하나 이상의 프레임워크 영역(FR) 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 개별적으로 또는 집합적으로 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들어, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 중쇄와 상이한 FR1, FR2, FR3 또는 FR4, 또는 FR 서열 중 하나 이상(예를 들어, 2개 또는 3개) 또는 모두를 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 개별적으로 또는 집합적으로 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들어, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 경쇄와 상이한 FR1, FR2, FR3 또는 FR4, 또는 FR 서열 중 하나 이상 또는 모두를 포함한다.

[0185] 한 측면에서, 본 개시내용의 특징이 되는 항-HA 항체 분자, 또는 이의 제제 또는 단리된 제제는 (a) 본원에서 제공된 중쇄 컨센서스 서열과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%, 예를 들어, 90% 상동한 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인; 및 (b) 본원에서 제공된 경쇄 컨센서스 서열과 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%, 예를 들어, 95% 상동한 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인을 포함한다.

[0186] 한 실시양태에서, 중쇄 면역글로불린 가변 영역에서 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 8개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 16개의 아미노산 차이, 예를 들어, 보존적 아미노산 차이는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인의 FR 영역에 있다. 또 다른 실시양태에서, 경쇄 면역글로불린 가변 도메인에서 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아미노산 차이, 예를 들어, 보존적 아미노산 차이는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인의 FR 영역에 있다. 한 실시양태에서, 중쇄 면역글로불린 가변 영역 또는 경쇄 면역글로불린 가변 영역에서의 아미노산 차이는 보존적 아미노산 변화이다.

[0187] 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 에피토프에 결합하고, 예를 들어, 이것은 예를 들어, 돌연변이 분석 또는 결정 구조 분석에 의해 확인될 때 본원에 개시된 항체와 중첩되거나 동일한 에피토프를 가진다.

[0188] 한 실시양태에서, 항체 분자는 a) 본원에 개시된 중쇄 컨센서스 서열로부터의 하나 이상의 프레임워크 영역(FR); 및 b) 본원에 개시된 경쇄 컨센서스 서열로부터의 하나 이상의 프레임워크 영역(FR) 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 개별적으로 또는 집합적으로 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들어, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 중쇄 컨센서스 서열과 상이한 FR1, FR2, FR3 또는 FR4, 또는 서열 중 하나 이상 또는 모두를 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 개별적으로 또는 집합적으로 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기, 예를 들어, 보존적 잔기에 의해 본원에 개시된 경쇄 컨센서스와 상이한 FR1, FR2, FR3 또는 FR4, 또는 서열 중 하나 이상 또는 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 HA 항원에 특이적으로 결합한다.

[0189] *변이체*

[0190] 한 실시양태에서, 항체 분자, 예를 들어, 본 개시내용의 특징이 되는 항체는 본원에 개시된 중쇄와 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동하거나, 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 가변 중쇄 면역글로불린 도메인을 갖고 본원에 개시된 경쇄와 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동하거나, 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 가변 경쇄 면역글로불린 도메인을 가진다.

[0191] 예시적인 항-HA 결합 항체는 본원에 개시된 특정 항체의 하나 이상의 CDR, 예를 들어, 모든 3개의 중쇄(HC) CDR 및/또는 모든 3개의 경쇄(LC) CDR, 또는 이러한 항체와 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동하거나, 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 CDR을 가진다. 한 실시양태에서, H1 및 H2 초가변 루프는 본원에 기재된 항체의 초가변 루프와 동일한 정

규 구조를 가진다. 한 실시양태에서, L1 및 L2 초가변 루프는 본원에 기재된 항체의 초가변 루프와 동일한 정규 구조를 가진다.

[0192] 한 실시양태에서, HC 및/또는 LC 가변 도메인 서열의 아미노산 서열은 본원에 기재된 항체의 HC 및/또는 LC 가변 도메인의 아미노산 서열과 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동하거나, 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. HC 및/또는 LC 가변 도메인 서열의 아미노산 서열은 적어도 하나의 아미노산, 그러나 10개, 8개, 6개, 5개, 4개, 3개 또는 2개 이하의 아미노산에 의해 본원에 기재된 항체의 상응하는 서열과 상이할 수 있다. 예를 들어, 차이는 주로 또는 전체적으로 프레임워크 영역에 있을 수 있다.

[0193] 특정 실시양태에서, 아미노산 차이는 보존적 아미노산 차이(예를 들어, 보존적 아미노산 치환)이다. "보존적" 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기로 대체되는 치환이다. 유사한 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기의 패밀리라는 당분야에서 정의되어 있다. 이 패밀리는 예를 들어, 염기성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타 분지된 측쇄를 가진 아미노산(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄를 가진 아미노산(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[0194] HC 및 LC 가변 도메인 서열의 아미노산 서열은 높은 엄격성 조건 하에 본원에 기재된 핵산 서열, 또는 본원에 기재된 가변 도메인 또는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열에 혼성화하는 핵산 서열에 의해 코딩될 수 있다. 한 실시양태에서, HC 및/또는 LC 가변 도메인의 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크 영역(예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4)의 아미노산 서열은 본원에 기재된 항체의 HC 및 LC 가변 도메인의 상응하는 프레임워크 영역과 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동하거나, 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 또는 경쇄 프레임워크 영역(예를 들어, HC FR1, FR2, FR3 및 FR4, 또는 LC FR1, FR2, FR3 및 FR4)은 인간 생식세포계열 항체의 상응하는 프레임워크 영역의 서열과 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동하거나, 적어도 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0195] *에피토프의 검증*

[0196] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 특징이 되는 항체는 특정 에피토프에 기반한 백신을 검증하는 데 유용하다. 예를 들어, 자연에서 일시적이거나 최소한으로 접근 가능한 에피토프를 안정화하기 위해 에피토프 입체구조를 뒷받침하기에 적합한 펩타이드 프레임워크를 확인하는 전산 방법으로 본 개시내용의 특징이 되는 항체의 표적인 에피토프를 평가할 수 있다. 에피토프 및 프레임워크 성질의 전산 추출은 데이터베이스의 자동화된 스크리닝이 후보 수용자 펩타이드 스캐폴드를 확인할 수 있게 한다. 수용자 스캐폴드는 예를 들어, 베타 시트, 베타 샌드위치, 루프, 또는 알파 또는 베타 나선 중 하나 이상을 포함하는 특정 3차 구조를 가질 수 있다. 본 개시내용의 특징이 되는 항체와의 결합 성질, 예를 들어, 에피토프-스캐폴드/항체 복합체의 결합 친화성 또는 구조 분석, 또는 시험관내 중화를 확인하기 위해 후보 에피토프-스캐폴드 항원을 시험관내에서 어세이할 수 있다. 에피토프-스캐폴드를 동물(예를 들어, 포유동물, 예컨대, 래트, 마우스, 기니 피그 또는 토끼)에게 투여한 후, 예를 들어, ELISA 어세이로 항-에피토프-스캐폴드 항체의 존재에 대해 혈청을 검사함으로써 면역 반응을 생성하는(예를 들어, 항체를 생성하는) 에피토프-스캐폴드의 능력을 검사할 수 있다. 인플루엔자 A 군 1 또는 군 2 균주, 또는 두 유형의 인플루엔자 균주에 의한 감염으로부터의 보호를 이끌어내는 에피토프-스캐폴드의 능력을 생체내, 예컨대, 동물(예를 들어, 포유동물)에서 평가할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 특징이 되는 항체는 에피토프가 기능적으로 중요하고 에피토프의 표적화가 군 1 또는 군 2 인플루엔자 균주, 또는 두 유형의 균주에 의한 감염으로부터의 보호를 제공할 것임을 입증할 수 있다.

[0197] *항체 분자의 제조*

[0198] 본원에 기재된 방법에 의해 생성된 항체 분자를 코딩하는 핵산(예를 들어, 유전자)은 서열분석될 수 있고, 핵산의 전부 또는 일부는 핵산의 전부 또는 일부를 발현하는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 핵산은 단일쇄 항체(scFv), F(ab')₂ 단편, Fab 단편 또는 Fd 단편과 같은 항체를 코딩하는 유전자의 단편을 포함할 수 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포도 제공한다. 숙주 세포는 예를 들어, 원핵 또는 진핵 세포, 예를 들어, 포유동물 세포 또는 효모 세포, 예를 들어, 피키아

(Pichia)(예를 들어, 문헌[Powers *et al.* (2001) *J. Immunol. Methods* 251:12335] 참조), 한세울라(Hanseula) 또는 사카로마이세스(Saccharomyces)일 수 있다.

[0199] 항체 분자, 특히 전체 길이 항체 분자, 예를 들어, IgG는 포유동물 세포에서 생성될 수 있다. 재조합 발현을 위한 예시적인 포유동물 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(문헌[Urlaub and Chasin (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220]에 기재되어 있고, 예를 들어, 문헌[Kaufman and Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601621]에 기재된 바와 같이 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는 dhfr⁻ CHO 세포를 포함함), 림프구 세포주, 예를 들어, NS0 골수종 세포 및 SP2 세포, COS 세포, K562, 및 형질전환(트랜스제닉) 동물, 예를 들어, 형질전환 포유동물로부터의 세포를 포함한다. 예를 들어, 세포는 유선 상피 세포이다. 면역글로블린 도메인을 코딩하는 핵산 서열 이외에, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열(예를 들어, 복제 기점) 및 선택 마커 유전자와 같은 추가 핵산 서열을 보유할 수 있다. 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다(예를 들어, 미국 특허 제4,399,216호; 제4,634,665호; 및 제5,179,017호 참조). 예시적인 선택 마커 유전자는 (메토티렉세이트 선택/증폭과 함께 dhfr⁻ 숙주 세포에서 사용하기 위한) 디하이드로폴레이트 환원효소(DHFR) 유전자 및 (G418 선택을 위한) neo 유전자를 포함한다.

[0200] 항체 분자(예를 들어, 전체 길이 항체 또는 이의 항원 결합 부분)의 재조합 발현을 위한 예시적인 시스템에서, 인산칼슘 매개 형질감염으로 항체 중쇄 및 항체 경쇄 둘 다를 코딩하는 재조합 발현 벡터를 dhfr⁻ CHO 세포 내로 도입한다. 재조합 발현 벡터 내에서, 고수준의 유전자 전사를 유도하기 위해 항체 중쇄 및 경쇄 유전자를 인핸서/프로모터 조절 요소(예를 들어, SV40, CMV, 아데노바이러스 등으로부터 유래함, 예컨대, CMV 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 요소 또는 SV40 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 요소)에 각각 작동 가능하게 연결한다. 재조합 발현 벡터는 메토티렉세이트 선택/증폭을 이용하여 벡터에 의해 형질감염된 CHO 세포를 선택할 수 있게 하는 DHFR 유전자도 보유한다. 선택된 형질전환체 숙주 세포를 배양하여 항체 중쇄 및 경쇄를 발현시키고, 온전한 항체 분자를 배양 배지로부터 회수한다. 표준 분자생물학 기법을 이용하여 재조합 발현 벡터를 제조하고, 숙주 세포를 형질감염시키고, 형질전환체를 선택하고, 숙주 세포를 배양하고, 배양 배지로부터 항체를 회수한다. 예를 들어, 단백질 A 또는 단백질 G를 사용한 친화성 크로마토그래피로 일부 항체를 분리할 수 있다. 예를 들어, 당분야에 공지되어 있는 단백질 농축 기법을 이용하여 정제된 항체를 약 100 mg/ml 내지 약 200 mg/ml로 농축할 수 있다.

[0201] 항체 분자는 형질전환 동물에 의해 생성될 수도 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,849,992호에는 형질전환 포유동물의 유선에서 항체 분자를 발현시키는 방법이 기재되어 있다. 모유 특이적 프로모터 및 관심 있는 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항체를 코딩하는 핵산 서열, 및 분비를 위한 신호 서열을 포함하는 형질전이유전자(트랜스진)를 구축한다. 이러한 형질전환 포유동물의 암컷에 의해 생성된 모유는 그 내에 분비된 관심 있는 항체, 예를 들어, 본원에 기재된 항체를 포함한다. 항체 분자를 모유로부터 정제할 수 있거나, 일부 적용의 경우 직접 사용할 수 있다. 항체 분자는 항체 중쇄 및 항체 경쇄를 코딩하는 핵산을 함유하는 벡터의 투여 후 생체내에서 발현될 수도 있다. 그 다음, 벡터 매개 유전자 전달을 이용하여 순환계 내로의 항-HA 항체의 분비를 조작한다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-HA 항체 중쇄 및 항-HA 항체 경쇄를 아데노 관련 바이러스(AAV) 기반 벡터 내로 클로닝하고, 항-HA 항체 중쇄 및 항-HA 항체 경쇄 각각은 프로모터, 예컨대, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터의 제어 하에 있다. 예컨대, 근육내 주사로 상기 벡터를 대상체, 예컨대, 환자, 예를 들어, 인간 환자에게 투여하여 항-HA 항체를 발현시키고 순환계 내로 분비한다.

[0202] *결합제의 변형*

[0203] 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 많은 성질을 갖도록, 예를 들어, 변경된, 예를 들어, 연장된 반감기를 갖도록, 예를 들어, 검출 가능한 모이어티, 예를 들어, 표지에 결합되도록, 예를 들어, 공유결합되도록, 독소에 결합되도록, 예를 들어, 공유결합되도록, 또는 다른 성질, 예를 들어, 변경된 면역 기능을 갖도록 변형될 수 있다. 항체 분자는 변형, 예를 들어, Fc 기능을 변경시키는, 예를 들어, Fc 수용체 또는 C1q, 또는 이들 둘 다와의 상호작용을 감소시키거나 제거하는 변형을 포함할 수 있다. 한 예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 하나 이상의 잔기에서 돌연변이될 수 있다.

[0204] Fc 도메인을 포함하는 일부 항체 분자의 경우, 항체 제조 시스템은 Fc 영역이 글리코실화된 항체 분자를 합성하도록 디자인될 수 있다. Fc 도메인은 아스파라긴 297에 상응하는 잔기를 적절하게 글리코실화하는 포유동물 발현 시스템에서 제조될 수 있다. Fc 도메인은 다른 진행생물 번역 후 변형도 포함할 수 있다. 다른 적합한 Fc 도메인 변형은 PCT 공개 제W02004/029207호에 기재된 변형을 포함한다. 예를 들어, Fc 도메인은 XmAb[®] Fc(Xencor, 캘리포니아주 몬로비아 소재)일 수 있다. Fc 도메인 또는 이의 단편은 PCT 공개 제W005/063815호에

기재된 도메인 및 단편과 같이 Fc γ 수용체(Fc γ R) 결합 영역에서 치환을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인 또는 이의 단편은 PCT 공개 제W005/047327호에 기재된 도메인 및 단편과 같이 신생아 Fc 수용체(FcRn) 결합 영역에서 치환을 가진다. 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 PCT 공개 제W02008143954호에 기재된 도메인과 같이 단일쇄 또는 이의 단편, 또는 이의 변형된 버전이다. 다른 적합한 Fc 변형은 당분야에 공지되어 있고 기재되어 있다.

[0205] 항체 분자는 예를 들어, 순환계, 예를 들어, 혈액, 혈청, 림프, 기관지폐포 세척액 또는 다른 조직에서 그의 안정화 및/또는 체류를, 예를 들어, 1.5배, 2배, 5배, 10배 또는 50배 개선하는 모이어티에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 생성된 항체 분자는 중합체, 예를 들어, 실질적으로 비-항원성 중합체, 예컨대, 폴리알킬렌 옥사이드 또는 폴리에틸렌 옥사이드와 결합될 수 있다. 적합한 중합체는 실질적으로 중량에 의해 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.

[0206] 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 생성된 항체 분자는 수용성 중합체, 예를 들어, 친수성 폴리비닐 중합체, 예를 들어, 폴리비닐알코올 또는 폴리비닐피롤리돈에 접합될 수 있다. 이러한 중합체의 비제한적인 목록은 블록 공중합체의 수용성이 유지되는 한, 폴리알킬렌 옥사이드 단독중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화된 폴리올, 이들의 공중합체 및 이들의 블록 공중합체를 포함한다. 추가 유용한 중합체는 폴리옥시알킬렌, 예컨대, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 및 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체(Pluronic); 폴리메타크릴레이트; 카보머; 당류 단량체 D-만노스, D-갈락토스, L-갈락토스, 푸코스, 프럭토스, D-자일로스, L-아라비노스, D-글루쿠론산, 시알산, D-갈락투론산, D-만누론산(예를 들어, 폴리만누론산 또는 알긴산), D-글루코사민, D-갈락토사민, D-글루코스, 및 동종다당류 및 이종다당류, 예컨대, 락토스, 아밀로펙틴, 전분, 하이드록시에틸 전분, 아밀로스, 텍스트란 설페이트, 텍스트란, 텍스트린, 글리코젠, 또는 산 점액다당류의 다당류 서브유닛을 포함하는 뉴라민산, 예를 들어, 히알루론산을 포함하는 분지된 또는 비분지된 다당류; 당 알코올의 중합체, 예컨대, 폴리소르비톨 및 폴리만니톨; 헤파린 또는 헤파란을 포함한다.

[0207] 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 또 다른 물질 또는 모이어티(예를 들어, 세포독성 또는 세포증식억제성 모이어티, 표지 또는 검출 가능한 모이어티, 또는 치료 모이어티)에 접합될 수 있다. 예시적인 모이어티는 세포독성 또는 세포증식억제성 작용제, 예를 들어, 치료제, 약물, 방사선을 방출하는 화합물, 식물, 진균 또는 세균 유래의 분자, 또는 생물학적 단백질(예를 들어, 단백질 독소) 또는 입자(예를 들어, 재조합 바이러스 입자, 예를 들어, 바이러스 코트 단백질을 통해), 검출 가능한 작용제; 약제, 및/또는 항체 또는 항체 부분과 또 다른 분자(예컨대, 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)의 결합을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩타이드를 포함한다. 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 임의의 적합한 방법(예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 공유 결합, 비공유 결합 또는 다른 결합)에 의해 하나 이상의 다른 분자 물질에 기능적으로 연결될 수 있다.

[0208] 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 검출 가능한 모이어티, 예를 들어, 표지 또는 영상화제와 접합될 수 있다. 이러한 모이어티는 효소(예를 들어, 호스라디쉬 퍼옥시다제, 베타-갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제, 아세틸콜린에스테라제, 글루코스 산화효소 등), 방사성 표지(예를 들어, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I 등), 형광 표지(예를 들어, FITC, 로다민, 란타나이드 인광체, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 파이코에리쓰린 등), 인광 분자, 화학발광 분자, 발색단, 발광 분자, 광친화성 분자, 착색된 입자 또는 친화성 리간드, 예컨대, 바이오틴, 2차 리포터에 의해 인식되는 미리 결정된 폴리펩타이드 에피토프(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 또는 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 모이어티, 예를 들어, 검출 가능한 모이어티, 예를 들어, 표지는 잠재적인 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해 부착된다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 검출 가능한 효소에 의해 유도체화되고, 효소가 검출 가능한 반응 생성물을 생성하기 위해 사용하는 추가 시약을 첨가함으로써 검출된다. 예를 들어, 검출 가능한 호스라디쉬 퍼옥시다제가 존재할 때, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출될 수 있는 착색된 반응 생성물로 이어진다. 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 보결분자단(예를 들어, 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴)에 의해서도 유도체화될 수 있다. 예를 들어, 항체는 바이오틴에 의해 유도체화될 수 있고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접적인 측정을 통해 검출될 수 있다.

- [0210] 일부 실시양태에서, 모이어티는 특히 상자성 이온, 및 NMR에 의해 검출될 수 있는 물질을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상자성 이온은 크롬(III), 망간(II), 철(III), 철(II), 코발트(II), 니켈(II), 구리(II), 네오디뮴(III), 사마륨(III), 이테르븀(III), 가돌리늄(III), 바나듐(II), 테르븀(III), 디스프로슘(III), 홀뮴(III), 에르븀(III), 란탄(III), 금(III), 납(II) 및/또는 비스무트(III) 중 하나 이상이다. 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 치료제, 예를 들어, 항바이러스 활성, 소염 활성 또는 세포독성 활성 등을 포함하는 작용제와 결합, 예를 들어, 접합되도록 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 인플루엔자 감염의 증상 또는 원인을 치료할 수 있다(예를 들어, 항바이러스, 통증 완화, 소염, 면역조절, 수면 유도 활성 등).
- [0211] *Fc* 영역
- [0212] 본 개시내용은 결합제, 특히 *Fc* 영역 또는 이의 단편, 예를 들어, 본원에 기재된 *Fc* 영역 또는 이의 단편 (예를 들어, 이의 기능적 단편)을 포함하는 항체 분자(예를 들어, 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자)를 제공한다.
- [0213] 한 실시양태에서, 결합제, 특히 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-헤마글루티닌(HA) 항체는 본원에 기재된 *Fc* 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-HA 항체는 본원에 기재된 *Fc* 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, *Fc* 영역은 본원에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0214] 단편 결정화 가능한 영역 또는 *Fc* 영역은 *Fc* 수용체와 상호작용하는 면역글로불린 영역을 지칭한다. 한 실시양태에서, *Fc* 영역은 보체 시스템의 단백질과 상호작용한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, *Fc* 영역과 *Fc* 수용체 사이의 상호작용은 면역 시스템의 활성화를 허용하는 것으로 믿어진다.
- [0215] IgG, IgA 및 IgD 항체 이소타입에서, 천연 생성 *Fc* 영역은 일반적으로 항체의 두 중쇄의 제2 불변 도메인 및 제3 불변 도메인으로부터 유래한 2개의 동일한 단백질 단편을 포함한다. 천연 생성 IgM 및 IgE *Fc* 영역은 일반적으로 각각의 폴리펩타이드 쇄에 3개의 중쇄 불변 도메인(C_H 도메인 2 내지 4)을 포함한다. IgG의 *Fc* 영역은 고도로 보존된 N-글리코실화 부위를 함유할 수 있다(Stadlmann et al. (2008). *Proteomics* 8 (14): 2858-2871; Stadlmann (2009) *Proteomics* 9 (17): 4143-4153). 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, *Fc* 단편의 글리코실화는 *Fc* 수용체 매개 활성에 기여하는 것으로 여겨진다(Peipp et al. (2008) *Blood* 112 (6): 2390-2399). 한 실시양태에서, 이 부위에 부착된 N-글리칸은 주로 복합체 유형의 코어-푸코실화된 2원(diantennary) 구조체이다. 또 다른 실시양태에서, 소량의 이 N-글리칸은 이등분 GlcNAc 및/또는 α-2,6 연결 시알산 잔기도 함유한다.
- [0216] 인간 IgG1로부터의 *Fc* 영역 아미노산 서열의 예시적인 단편은 서열번호 40으로 제공되고 이하에 제시된다:
- ```
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 40)
```
- [0217]
- [0218] 서열번호 40에서, 이 서열의 첫 번째 아미노산 잔기는 본원에서 위치 221로서 지칭된다. 볼드체 및 밑줄로 표시된 3개의 히스티딘 잔기는 각각 위치 310, 433 및 435이다.
- [0219] 결합제, 예를 들어, 항체, 예를 들어, 본원에 기재된 *Fc* 영역 또는 이의 단편을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체는 (예를 들어, [www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu\\_IGHGnber.html](http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html)에 기재된 EU 넘버링에 기반한) 표 2에 기재된 돌연변이 또는 돌연변이의 조합 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개 이상)을 가질 수 있다.

표 2

예시적인 Fc 돌연변이

| 명칭       | 돌연변이                    |
|----------|-------------------------|
| FcMut001 | I253M                   |
| FcMut002 | L309H D312A N315D       |
| FcMut003 | L309N                   |
| FcMut004 | M252E S254R             |
| FcMut005 | M252E S254R R255Y       |
| FcMut006 | S254H                   |
| FcMut007 | S254M                   |
| FcMut008 | T256D T307R             |
| FcMut009 | T256L N286I T307I       |
| FcMut010 | T256I N286I T307I       |
| FcMut011 | K248S D376Q             |
| FcMut012 | K248S D376N             |
| FcMut013 | D376Q E380A             |
| FcMut014 | D376N E380A             |
| FcMut015 | D376Q M428L             |
| FcMut016 | K248S A378I             |
| FcMut017 | L314K                   |
| FcMut018 | T250Q M428L             |
| FcMut019 | M428L N434A             |
| FcMut020 | N434A                   |
| FcMut021 | T307A E380A N434A       |
| FcMut022 | M252W                   |
| FcMut023 | V308F                   |
| FcMut024 | V308F N434Y             |
| FcMut026 | T256D T307R D376N       |
| FcMut027 | L309R D312E             |
| FcMut028 | L309R Q311P D312E       |
| FcMut029 | K246N P247A             |
| FcMut030 | K246N P247A D376N       |
| FcMut031 | T256E T307R             |
| FcMut032 | T256R T307D             |
| FcMut033 | T256R T307E             |
| FcMut034 | Q311P                   |
| FcMut035 | D376Q                   |
| FcMut036 | L234A L235A             |
| FcMut037 | L235V G236A             |
| FcMut038 | L234P L235P             |
| FcMut039 | L235P                   |
| FcMut040 | P329G                   |
| FcMut041 | P329E                   |
| FcMut042 | E233K                   |
| FcMut043 | T256D N286D A287S T307R |
| FcMut044 | T256D P257L T307R       |
| FcMut045 | T256D T307R Q311V       |
| FcMut046 | P247D T256D T307R       |
| FcMut047 | P247D N286D A287S Q311V |
| FcMut048 | P257M V308N             |
| FcMut049 | V279I Q311L N315T       |
| FcMut050 | M428L N434S             |

[0220]

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| FcMut051 | N434S                         |
| FcMut052 | H433G N434P                   |
| FcMut053 | V259I V308F M428L             |
| FcMut067 | T256D N286D T307R             |
| FcMut068 | T256D N286E T307R             |
| FcMut069 | T256D N286Q T307R             |
| FcMut070 | T256D P257T T307R             |
| FcMut071 | T256D P257V T307R             |
| FcMut072 | T256D T307R Q311I             |
| FcMut073 | T256D T307R Q311L             |
| FcMut074 | T256D T307R Q311M             |
| FcMut075 | T256D P257L N286D T307R Q311V |
| FcMut076 | T256D T307R M428L             |
| FcMut077 | M428L                         |
| FcMut078 | M252Y S254T T256Q             |
| FcMut079 | M252Y S254T T256E K288E       |
| FcMut080 | T256K K288E                   |
| FcMut081 | T256D E258T                   |
| FcMut082 | E283Q H285E                   |
| FcMut083 | R344D D401R                   |
| FcMut084 | K248E E380K                   |
| FcMut085 | K248E E380R                   |
| FcMut086 | K246H                         |
| FcMut087 | K248H                         |
| FcMut088 | T250I                         |
| FcMut089 | T250V                         |
| FcMut090 | L251F                         |
| FcMut091 | L251M                         |
| FcMut093 | P257V                         |
| FcMut094 | N276D                         |
| FcMut095 | H285N                         |
| FcMut096 | H285D                         |
| FcMut097 | K288H                         |
| FcMut098 | K288Q                         |
| FcMut099 | K288E                         |
| FcMut100 | T307E                         |
| FcMut101 | T307Q                         |
| FcMut102 | V308P                         |
| FcMut103 | V308I                         |
| FcMut104 | V308L                         |
| FcMut105 | L309H                         |
| FcMut106 | L309M                         |
| FcMut107 | Q311H                         |
| FcMut108 | L314F                         |
| FcMut109 | Y319H                         |
| FcMut110 | I336T                         |
| FcMut111 | P343D                         |
| FcMut112 | P343V                         |
| FcMut113 | E345Q                         |
| FcMut114 | P346V                         |
| FcMut115 | P374T                         |
| FcMut116 | D376N                         |
| FcMut117 | A378S                         |

[0221]

|          |                                           |
|----------|-------------------------------------------|
| FcMut118 | A431T                                     |
| FcMut119 | A431P                                     |
| FcMut120 | A431G                                     |
| FcMut121 | L432V                                     |
| FcMut122 | L432I                                     |
| FcMut123 | L432Q                                     |
| FcMut124 | N434T                                     |
| FcMut125 | H435N                                     |
| FcMut126 | Y436H                                     |
| FcMut127 | K439Q                                     |
| FcMut128 | T256D                                     |
| FcMut129 | T307R                                     |
| FcMut130 | A378T                                     |
| FcMut131 | A378D                                     |
| FcMut132 | A378H                                     |
| FcMut133 | A378Y                                     |
| FcMut134 | A378V                                     |
| FcMut135 | D376R                                     |
| FcMut136 | D376F                                     |
| FcMut137 | D376W                                     |
| FcMut138 | L314H                                     |
| FcMut139 | L432E T437Q                               |
| FcMut140 | D376Q A378T                               |
| FcMut141 | D376Q I377M A378T                         |
| FcMut142 | P244Q D376Q                               |
| FcMut143 | P247T A378T                               |
| FcMut144 | P247N A378T                               |
| FcMut145 | T256D T307R L309T                         |
| FcMut146 | A339T S375E F404Y                         |
| FcMut147 | L235V G236A T256D T307R                   |
| FcMut148 | L235V G236A D376Q M428L                   |
| FcMut149 | L314N                                     |
| FcMut150 | N315D                                     |
| FcMut151 | A378T                                     |
| FcMut152 | T437Q                                     |
| FcMut153 | L432E                                     |
| FcMut154 | Y436R                                     |
| FcMut155 | L314M                                     |
| FcMut156 | L234A L235A T256D T307R Q311V             |
| FcMut157 | L234A L235A T256D P257V T307R             |
| FcMut158 | L234A L235A T256D P257L N286D T307R Q311V |
| FcMut159 | L235V G236A T256D T307R Q311V             |
| FcMut160 | L235V G236A T256D P257V T307R             |
| FcMut161 | L235V G236A T256D P257L N286D T307R Q311V |
| FcMut162 | S267T A327N A330M                         |
| FcMut163 | S267T A327N                               |
| FcMut164 | L235V G236A S267T A327N A330M             |
| FcMut165 | L235V G236A S267T A327N                   |
| FcMut166 | M252Y S254T                               |
| FcMut167 | T256E                                     |
| FcMut168 | G236A I332E                               |
| FcMut169 | S239D I332E                               |
| FcMut170 | G236A S239D I332E                         |

[0222]

|          |                                     |
|----------|-------------------------------------|
| FcMut171 | T256D N286D T307R Q311V             |
| FcMut172 | T256D E258T T307R                   |
| FcMut173 | T256D E258T T307R Q311V             |
| FcMut174 | T256D P257V E258T T307R             |
| FcMut175 | T256D P257L E258T N286D T307R Q311V |
| FcMut176 | T256D E258T N286D T307R Q311V       |
| FcMut177 | A378V M428L                         |
| FcMut178 | A378V M428I                         |
| FcMut179 | A378V M428V                         |
| FcMut180 | T256D N286D                         |
| FcMut181 | T256D A378V                         |
| FcMut182 | T256D Q311V                         |
| FcMut183 | T256D Q311V A378V                   |
| FcMut184 | T256D T307R A378V                   |
| FcMut185 | T256D N286D T307R A378V             |
| FcMut186 | T256D T307R Q311V A378V             |
| FcMut187 | H285D A378V                         |
| FcMut188 | H285D Q311V                         |
| FcMut189 | T256D H285D                         |
| FcMut190 | T256D H285D Q311V                   |
| FcMut191 | T256D H285D T307R                   |
| FcMut192 | T256D H285D T307R A378V             |
| FcMut193 | H285D L314M A378V                   |
| FcMut194 | T256D E258T H285D Q311H             |
| FcMut195 | T256D E258T H285D                   |
| FcMut196 | H285D N315D                         |
| FcMut197 | H285N T307Q N315D                   |
| FcMut198 | H285D L432E T437Q                   |
| FcMut199 | T256D E258T N315D                   |
| FcMut200 | P257V H285N                         |
| FcMut201 | H285N L432F                         |
| FcMut202 | H285N T437I                         |
| FcMut203 | T256D E258T L314M                   |
| FcMut204 | T256D E258T T307Q                   |
| FcMut205 | T256D E258T A378V                   |
| FcMut206 | V308P A378V                         |
| FcMut207 | P257V A378T                         |
| FcMut208 | P257V V308P A378V                   |
| FcMut209 | N315D A378T                         |
| FcMut210 | H285N L314M                         |
| FcMut211 | L314M L432E T437Q                   |
| FcMut212 | T307Q N315D                         |
| FcMut213 | H285D T307Q A378V                   |
| FcMut214 | L314M N315D                         |
| FcMut215 | T307Q Q311V A378V                   |
| FcMut216 | H285D Q311V A378V                   |
| FcMut217 | Q311V N315D A378V                   |
| FcMut218 | T256D E258T Q311V                   |
| FcMut219 | T256D N315D A378V                   |
| FcMut220 | T256D Q311V N315D                   |
| FcMut221 | T256D T307Q A378V                   |
| FcMut222 | T256D T307Q Q311V                   |
| FcMut223 | T256D H285D A378V                   |

[0223]





FcMut208을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut209를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut210을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut211을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut212를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut213을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut214를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut215를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut216을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut217을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut218을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut219를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut220을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut221을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut222를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut223을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut224를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut225를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut226을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut227을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut228을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut229를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut230을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut231을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut232를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut233을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut234를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut242를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut243을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut244를 포함한다.

[0226] 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut045, FcMut171, FcMut183, FcMut186, FcMut190, FcMut197, FcMut213, FcMut215, FcMut216, FcMut219, FcMut222, FcMut223, FcMut224, FcMut226, FcMut227, FcMut228, 또는 FcMut229로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이 조합 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 이상)을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut045, FcMut183, FcMut197, FcMut213, FcMut215, FcMut228 또는 FcMut156으로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이 조합 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모두)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut183, FcMut197, FcMut213, FcMut215, FcMut228 또는 FcMut229로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이 조합 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 모두)을 포함한다.

[0227] 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut018, FcMut021, FcMut050, FcMut102 또는 YTE로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이 조합 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 모두)을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 FcMut018, FcMut021, FcMut050, FcMut102 또는 YTE로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이 조합 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 모두), 및 표 2에 기재된 하나 이상의 다른 돌연변이 또는 돌연변이 조합을 포함한다.

[0228] 한 실시양태에서, Fc 영역은 본원에 기재된 바와 같이 상승작용 효과(예를 들어, 결합 친화성 또는 순환 반감기)를 야기하는, 표 2에 기재된 돌연변이 또는 돌연변이 조합 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상)을 포함한다.

[0229] 한 실시양태에서, Fc 영역은 T256, H285, N286, T307, Q311, N315 또는 A378로부터 선택된 잔기에서 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개)의 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 T256D, H285N, N286D, T307Q, Q311V, N315D 또는 A378V로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개)의 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 잔기 T307, Q311 및 A378에서 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 돌연변이 T307Q, Q311V 및 A378V를 포함한다.

[0230] 한 실시양태에서, Fc 영역은 반감기 향상 돌연변이, Fc 이펙터 기능을 향상시킬 수 있는 돌연변이, 또는 이들 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 반감기 향상 돌연변이, Fc 이펙터 기능을 유지할 수 있는 돌연변이, 또는 이들 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 본원에 기재된, 예를 들어, M252W, V308F/N434Y, R255Y, P257L/N434Y, V308F, P257N/M252Y, G385N, P257N/V308Y, N434Y, M252Y/S254T/T256E("YTE"), M428L/N434S("LS") 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이 또는 돌연변이 조합을 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 한 실시양태에서, Fc 영역은 (a) T256D/Q311V/A378V, H285N/T307Q/N315D, H285D/T307Q/A378V, T307Q/Q311V/A378V, T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V 또는 T256D/T307R/Q311V로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)의 돌연변이 조합을 포함한다. 추가 Fc 향상은 예를 들어, PCT 공개 제WO 2018/052556호(전체적으로 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0231] 본원에 기재된, 반감기를 연장하는 Fc 영역 내의 임의의 돌연변이는 Fc 이펙터 기능을 향상시킬 수 있거나 유지할 수 있는 임의의 Fc 돌연변이와 함께 사용될 수 있다.

[0232] 한 실시양태에서, Fc 영역은 인간 IgG4, S228P 돌연변이 및/또는 R409K 돌연변이 및/또는 인간 IgG4의 Fc 영역의 다른 돌연변이를 함유하는 인간 IgG4, 또는 이의 단편의 Fc 영역을 포함한다. 인간 IgG4로부터의 Fc 영역 아미노산 서열의 예시적인 단편은 서열번호 44로 제공되고 이하에 제시된다:

E<sub>219</sub>SKYGPPCPP<sub>228</sub>CPAPEFLGGPSV<sub>240</sub>FLFPPKPKDT<sub>250</sub>LMISRTPEVT<sub>260</sub>CVVVVD  
 VSQED<sub>270</sub>PEVQFNWYVD<sub>280</sub>GVEVHNAKTK<sub>290</sub>PREEQFNSTY<sub>300</sub>RVVSVLT<sub>307</sub>VLHQ<sub>311</sub>DWLN  
 GKEYK<sub>320</sub>CKVSNKGLPS<sub>330</sub>SIEKTIKAK<sub>340</sub>GQPREPQVYT<sub>350</sub>LPPSQEEMTK<sub>360</sub>NQVSLTC  
 LVK<sub>370</sub>GFYPSDIA<sub>378</sub>VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC  
 SVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (서열번호 44)

[0233] 서열번호 44에서, 이 서열의 첫 번째 아미노산 잔기는 본원에서 위치 219로서 지칭된다. 인간 IgG1의 반감기를 연장하는 것으로 기재된 돌연변이는 인간 IgG4 Fc에 적용될 수 있다. 예를 들어, Mut215는 서열번호 44에서 돌연변이 T307Q/Q311V/A378V에 상응한다.

[0235] Fc 영역은 다양한 세포 수용체(예를 들어, Fc 수용체) 및 보체 단백질에 결합할 수 있다. Fc 영역은 항체 분자의 상이한 생리학적 효과, 예를 들어, 옹소닌화된 입자의 검출; 세포 용해; 비만 세포, 호염기구 및 호산구의 탈과립화; 및 다른 과정을 매개할 수도 있다.

[0236] Fc 수용체(FcR)가 인식하는 항체의 유형을 기반으로 분류될 수 있는, Fc 수용체(FcR)의 여러 상이한 유형이 있다.

[0237] Fc $\gamma$  수용체(Fc $\gamma$ R)는 면역글로불린 수퍼패밀리에 속하고, 예를 들어, 옹소닌화된 미생물의 식세포작용을 유도하는 데 관여한다. 이 패밀리는 여러 구성원, 즉 Fc $\gamma$ RI(CD64), Fc $\gamma$ RIIA(CD32), Fc $\gamma$ RIIB(CD32), Fc $\gamma$ RIIIA(CD16a), Fc $\gamma$ RIIB(CD16b)를 포함하고, 이들의 항체 친화성은 이들의 상이한 분자 구조로 인해 상이하다. 예를 들어, Fc $\gamma$ RI은 Fc $\gamma$ RII 또는 Fc $\gamma$ RIII보다 더 강하게 IgG에 결합할 수 있다. Fc $\gamma$ RI은 Fc $\gamma$ RII 또는 Fc $\gamma$ RIII보다 하나 더 많은 도메인인 3개의 면역글로불린(Ig) 유사 도메인을 포함하는 세포의 부분도 가진다. 이 성질은 Fc $\gamma$ RI이 단일 IgG 분자(또는 단량체)에 결합할 수 있게 하나, Fc $\gamma$  수용체는 일반적으로 활성화되기 위해 면역 복합체 내의 다수의 IgG 분자에 결합할 필요가 있다.

[0238] Fc $\gamma$  수용체는 IgG에 대한 그의 친화성 면에서 상이하고, 상이한 IgG 서브클래스는 각각의 Fc $\gamma$  수용체에 대해 고유 친화성을 가질 수 있다. 이 상호작용은 IgG의 특정 위치에서 글리칸(올리고당류)에 의해 더 조정될 수 있다. 예를 들어, 입체 장애를 생성함으로써, CH2-84.4 글리칸을 함유하는 푸코스는 Fc $\gamma$ RIIIA에 대한 IgG 친화성을 감소시키는 반면, 갈락토스를 결여하고 그 대신 GlcNAc 모이어티로 종결되는 G0 글리칸은 Fc $\gamma$ RIIIA에 대한 증가된 친화성을 가진다(Maverakis *et al.* (2015) *Journal of Autoimmunity* 57 (6): 1-13).

[0239] 신생아 Fc 수용체(FcRn)는 다수의 세포 유형에서 발현되고 구조 면에서 MHC 클래스 I과 유사하다. 이 수용체는 IgG에도 결합하고 이 항체의 보존에 관여한다(Zhu *et al.* (2001). *Journal of Immunology* 166( 5): 3266-76). FcRn은 IgG를, 태반을 통해 모체로부터 그녀의 태아에게, 또는 모유를 통해 그녀의 젖먹이 유아에게 전달하는 데에도 관여한다. 이 수용체는 IgG 혈청 수준의 항상성에서 역할을 할 수도 있다.

[0240] Fc $\alpha$ RI(또는 CD89)은 Fc $\alpha$ R 하위군에 속한다. Fc $\alpha$ RI은 호중구, 호산구, 단핵구, 대식세포(쿠퍼 세포를 포함함) 및 수지상 세포의 표면에서 발견된다. 이것은 2개의 세포의 Ig 유사 도메인을 포함하고 면역글로불린 수퍼패밀리 및 다중 쇄 면역 인식 수용체(MIRR) 패밀리 둘 다의 구성원이다. 이것은 2개의 FcR $\gamma$  신호전달 쇄와 결합함으로써 신호를 보낸다.

[0241] Fc-알파/뮤 수용체(Fc $\alpha/\mu$ R)는 I형 막횡단 단백질이다. 이것은 IgA에 결합할 수 있지만, IgM에 대한 더 높은 친화성을 가진다(Shibuya and Honda (2006) *Springer Seminars in Immunopathology* 28 (4): 377-82). 이 Fc 수용체는 그의 세포의 부분에 하나의 Ig 유사 도메인을 가지므로, 면역글로불린 수퍼패밀리의 구성원이기도 하다.

[0242] Fc $\epsilon$ R의 두 가지 알려진 유형이 있다. 고친화성 수용체 Fc $\epsilon$ RI은 면역글로불린 수퍼패밀리의 구성원이다(2개의 Ig 유사 도메인을 가짐). Fc $\epsilon$ RI은 표피 랑게르한스 세포, 호산구, 비만 세포 및 호염기구에서 발견된다. 이 수용체는 알레르기 반응의 제어에서 역할을 할 수 있다. Fc $\epsilon$ RI은 항원 제시 세포에서도 발견되고, 면역 매개자, 예를 들어, 염증을 촉진하는 사이토카인의 생성을 제어한다(von Bubnoff *et al.* (2003) *Clinical and Experimental Dermatology* 28 (2): 184-7). 저친화성 수용체 Fc $\epsilon$ RII(CD23)는 C형 렉틴이다. Fc $\epsilon$ RII는 막 결

합 또는 가용성 수용체로서 다수의 기능을 가진다. 이것은 B 세포 성장 및 분화를 제어할 수도 있고 호산구, 단핵구 및 호염기구의 IgE 결합을 차단한다(Kikutani et al. (1989) *Ciba Foundation Symposium* 147: 23-31).

- [0243] 한 실시양태에서, Fcab 단편을 생성하기 위해 항원 결합 부위를 함유하도록 Fc 영역을 조작할 수 있다(Wozniak-Knopp et al. (2010) *Protein Eng Des* 23 (4): 289-297). Fc 영역을 교환함으로써 Fcab 단편을 완전한 면역글로불린 내로 삽입하여, 이중특이적 항체(상이한 결합 부위를 함유하는 Fab 및 Fcab 영역 둘 다를 가짐)를 수득할 수 있다.
- [0244] FcRn의 결합 및 재순환은 이하에 예시될 수 있다. 예를 들어, IgG와 알부민은 피노사이토시스를 통해 혈관 내피 세포 내로 내재화된다. 엔도솜의 pH는 막 결합 FcRn과의 결합을 용이하게 하는 6.0이다. 엔도솜의 내용물은 두 가지 방식 중 한 방식으로 처리될 수 있다: 정점 세포막으로 다시 재순환, 또는 정점부터 기저외측까지 트랜스사이토시스. FcRn과 결합되지 않은 IgG는 리소솜에 의해 분해된다.
- [0245] 이론에 의해 구속받거나 하지는 않지만, FcRn과 IgG의 상호작용은 Fc를 통해 매개되는 것으로 여겨진다. Fc와 FcRn의 결합은 pH 특이적이고, 예를 들어, pH 7.4에서는 유의미한 결합이 없고 산성 환경에서는 강한 결합이 있다. IgG1 분자의 Fc 도메인과 복합체를 형성한 FcRn의 구조는 예를 들어, 국제 출원 공개 제W02018/052556호 또는 미국 출원 공개 제US2018/0037634호의 도 1에 기재되어 있다. 각각의 FcRn 분자는 일반적으로 Fc-단량체에 결합한다. 한 실시양태에서, Fab 도메인은 IgG와 FcRn의 결합에도 영향을 미칠 수 있고, 예를 들어, FcRn에 대한 IgG의 친화성에 부정적인 영향을 미치거나 영향을 미치지 않는다.
- [0246] 폴리펩타이드의 반감기를 향상시키기 위해 Fc 영역을 조작할 때 여러 고려사항이 있을 수 있다. 예를 들어, 항체 분자 또는 융합 단백질의 반감기 연장 및 효율적인 재순환은 종종 pH 특이적 친화성 향상을 필요로 한다(예를 들어, 엔도솜의 낮은 pH에서만). FcRn은 Fc 영역의 CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 링커 영역에 근접하게 결합한다. 링커의 변형은 Fc $\gamma$  수용체에 의한 Fc 개입에 영향을 미칠 수 있다. Fc 영역의 변형은 폴리펩타이드의 열 안정성 및 응집 성질에 영향을 미칠 수 있다.
- [0247] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 항체 분자 또는 융합 단백질)는 동일한 친화성 기능을 갖거나, 이펙터 기능(예를 들어, 본원에 기재된 이펙터 기능)을 실질적으로 변경시키지 않는다(예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상 감소시키지 않는다). 한 실시양태에서, 이펙터 기능은 Fc 영역과 FcRn 사이의 결합과 연관되지 않는다. 돌연변이될 아미노산 잔기는 적어도 부분적으로 Fc 영역의 하나 이상의 결합 부위의 구조적 또는 기능적 성질을 기반으로 선택될 수 있다. 이 결합 부위는 단백질 A 결합 부위, C1q 결합 부위, Fc $\gamma$ RI 결합 부위, Fc $\gamma$ RIIa 결합 부위, Fc $\gamma$ RIIIa 결합 부위 또는 FcRn 결합 부위를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 결합 부위는 TRIM21 결합 부위, 예를 들어, IgG의 루프 308 내지 316, 루프 252 내지 256, 또는 루프 429 내지 436으로부터 선택된 하나 이상의 잔기도 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 링커 영역은 Fc $\gamma$ R 결합에 영향을 미치는 CH2 도메인의 동역학에 영향을 미칠 수 있다.
- [0248] 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 이펙터 기능을, 예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상 증가시킨다. 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 이펙터 기능을, 예를 들어, 적어도 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배 또는 50배 증가시킨다. 한 실시양태에서, 증가된 이펙터 기능은 예를 들어, 기준 폴리펩타이드에 비해, 예를 들어, 보체 의존적 세포독성(CDC), 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존적 세포 매개 식세포작용(ADCP) 또는 항체 의존적 세포내 중화(ADIN) 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 모두)을 포함한다.
- [0249] 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 동일한 이펙터 기능을 갖거나, 이펙터 기능을 실질적으로 변경시키지 않거나(예를 들어, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상 감소시키거나 증가시키지 않거나), 기준 폴리펩타이드에 비해, 이펙터 기능, 예를 들어, 보체 의존적 세포독성(CDC), 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존적 세포 매개 식세포작용(ADCP) 또는 항체 의존적 세포내 중화(ADIN) 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개 또는 모두)을(예를 들어, 적어도 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배 또는 50배) 증가시킨다.
- [0250] *FcRn*의 pH 특이적 개입에 대한 구조적 기반
- [0251] 이론에 의해 구속받거나 하지는 않지만, 엔도솜의 낮은 pH는 CH2 및 CH3 도메인의 표면 히스티딘의 양성자화를 유발하는 것으로 생각된다. 예를 들어, CH2의 잔기 H310 및/또는 CH3의 H433의 양성자화는 예를 들어, 낮은 pH(예를 들어, pH 6.0)에서 FcRn 개입에 중요할 수 있다. 양성자화는 상기 영역의 입체구조적 동역학의 변화, 예

컨대, 용매 또는 리간드 분자 결합에 대한 링커 영역의 더 우수한 노출 또는 차폐로 이어질 수도 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 폴리펩타이드(예를 들어, 항체 분자 또는 융합 단백질)는 잔기 H310에서의 돌연변이, 잔기 H433에서의 돌연변이, 또는 이들 둘 다를 포함한다. 잔기 H310 및/또는 H433에 인접한 하나 이상의 잔기도 돌연변이될 수 있다. 폴리펩타이드는 예를 들어, 돌연변이의 부정적인 결과를 감소시키기 위해 보상 또는 유리한 돌연변이, 예를 들어, 상기 돌연변이들 중 임의의 돌연변이를 보상하거나 이러한 돌연변이에 유리한 돌연변이도 포함할 수 있다(예를 들어, 극성 대 비극성, 하전 대 전하 없음, 양으로 하전(염기성) 대 음으로 하전(산성), 또는 소수성 대 친수성). 예를 들어, P247D는 보상 또는 유리한 돌연변이일 수 있다.

[0252] 한 실시양태에서, 히스티딘의 양성자화는 예를 들어, 링커/CH2/CH3 경계면 잔기의 이동/변위를 포함하는 추가 입체구조적 변화를 야기할 수 있다.

[0253] *FcRn* 결합을 최적화하기 위한 디자인 고려사항

[0254] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 항체 분자 또는 융합 단백질)는 Fc-FcRn 결합을 최적화하도록 디자인될 수 있다.

[0255] 한 실시양태에서, Fc 영역에서 돌연변이를 가진 폴리펩타이드는 기준 폴리펩타이드(예를 들어, 돌연변이를 갖지 않은 동일한 폴리펩타이드)에 비해 pH 특이적 친화성 향상을 가진다. 한 실시양태에서, 친화성 향상은 반 데르 발스 상호작용을 증가시킴으로써 달성된다. 한 실시양태에서, 친화성 향상은 수소 결합 및/또는 정전기적 상호작용의 도입에 의해 달성되지 않는다. 한 실시양태에서, 돌연변이는 CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 링커 영역의 입체구조를 변경시키지 않거나 이 입체구조에 대한 감소된 또는 최소한의 교란을 가진다. 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 두 도메인들(4개의 사분면)에 걸쳐 복수의 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 표면 상에 소수성 또는 방향족 잔기의 큰 클러스터를 함유하지 않는다.

[0256] 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 예를 들어, 산성 pH에서 Fc 영역과 FcRn 사이의 상호작용의 강도를 향상시키거나 FcRn에 대한 해리 상수( $K_d$ )를 감소시키는 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 예를 들어, 산성 pH에서 FcRn에 대한 해리 속도( $k_{off}$ )를 감소시키는 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 예를 들어, 산성 pH에서 FcRn에 대한 결합 속도( $k_{on}$ )를 증가시키는 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 예를 들어, 산성 pH에서 FcRn에 대한 해리 속도( $k_{off}$ )를 감소시키고 FcRn에 대한 결합 속도( $k_{on}$ )를 증가시키는 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 폴리펩타이드는 예를 들어, 산성 pH에서 FcRn에 대한 해리 속도( $k_{off}$ )를 감소시키고, FcRn에 대한 결합 속도( $k_{on}$ )에 영향을 미치지 않거나 유의미하게 영향을 미치지 않는 돌연변이를 포함한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, FcRn에 대한 해리 상수  $K_d$ 의 감소는 결합 속도( $k_{on}$ )의 증가보다는 오히려 주로 FcRn에 대한 해리 속도( $k_{off}$ )의 감소로부터 비롯된다고 생각된다.

[0257] *치료/예방 방법 및 투여*

[0258] 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 대상체, 예를 들어, 인플루엔자 바이러스에 감염되어 있거나 감염될 위험을 가진 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 치료적 용도를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 예방적 용도를 위한 것이다.

[0259] 임의의 인간은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 치료 또는 예방을 위해 본 개시내용의 특징이 되는 항체 분자를 받을 후보이다. 감염 위험이 높은 인간, 예컨대, 면역손상된 개체, 및 인플루엔자 바이러스에 노출될 위험이 높은 인간은 항체 분자를 사용한 치료를 받기에 특히 적합하다. 면역손상된 개체는 노인(65세 이상)과 어린이(예를 들어, 6개월 내지 18세) 및 만성 의학적 병태를 가진 사람을 포함한다. 노출 위험이 높은 사람은 의료 종사자, 교사 및 응급 구조원(예를 들어, 소방관, 경찰)을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 입원한다. 한 실시양태에서, 대상체는 입원하지 않는다.

[0260] 본원에 기재된 항체 분자는 대상체에 대한 2차 감염(예를 들어, 2차 세균 감염) 또는 인플루엔자와 관련된 2차 감염을 포함할 위험, 또는 이들의 임의의 효과(예를 들어, 증상 또는 합병증)를 예방하거나 감소시키는(예를 들어, 최소화하는) 데 사용될 수도 있다. 기회 2차 세균 감염(예를 들어, 2차 세균성 폐렴, 예를 들어, 주로 스트렙토코커스 폐렴)은 계절성 및 대유행 인플루엔자 감염과 관련된 전체 이환율 및 사망률에 상당히 기여한다. 본원에 기재된 항체 분자는 대상체에서 2차 기회 감염(예를 들어, 세균 감염)으로부터의 합병증을 예방하거나 감소시키는(예를 들어, 최소화하는) 데 사용될 수 있다.

- [0261] 항체 분자는 다양한 방법에 의해 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 많은 적용의 경우, 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 근육내 주사 중 하나이다. 항체 분자는 고정된 용량 또는 mg/kg 용량으로서 투여될 수 있다. 항체 분자는 정맥내(IV) 또는 피하(SC)로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항체 분자는 예를 들어, 4주마다 약 50 내지 600 mg IV, 또는 예를 들어, 주당 적어도 1회(예를 들어, 주당 2회) 약 50 내지 100 mg SC(예를 들어, 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 주당 1회 또는 2회 또는 3회 이상, 또는 2주, 3주, 4주 또는 5주마다 1회, 또는 더 낮은 빈도일 수 있다.
- [0262] 본 개시내용의 특징이 되는 항-HA 항체 분자는 예컨대, 500 mg 내지 5000 mg, 예를 들어, 500 mg 내지 4000 mg, 500 mg 내지 3000 mg, 1000 mg 내지 3000 mg, 1500 mg 내지 3000 mg, 2000 mg 내지 3000 mg, 1800 mg 내지 2500 mg, 2500 mg 내지 3000 mg, 500 mg 내지 2500 mg, 500 mg 내지 2000 mg, 500 mg 내지 1500 mg, 500 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 2500 mg, 1500 mg 내지 2000 mg, 또는 2000 mg 내지 2500 mg, 예를 들어, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3400 mg, 3500 mg, 3600 mg, 3700 mg, 3800 mg, 3900 mg 또는 4000 mg의 고정된 유닛 용량으로 정맥내로 투여될 수도 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1시간 내지 3시간, 예를 들어 1시간 내지 2시간 또는 2시간 내지 3시간, 예를 들어, 2시간에 걸쳐 정맥내로 투여된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단일 용량으로서 투여된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 100 mg 또는 120 mg 이상의 고정된 유닛 용량으로 피하로 투여된다. SC 용량의 투여는 주당 1회 또는 2회 또는 3회 이상, 또는 2주, 3주, 4주 또는 5주마다 1회, 또는 더 낮은 빈도일 수 있다. 본 개시내용의 특징이 되는 항-HA 항체 분자는 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, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg 이상의 고정된 유닛 용량으로 흡입, 예컨대, 비강내 또는 경구 흡입에 의해 투여될 수도 있다.
- [0263] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 확인된 바와 같이 대상체에서 ADE를 야기하지 않는 양으로 투여된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 확인된 바와 같이 바이러스 내성을 야기하지 않는 양으로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-HA 항체는 벡터 매개 유전자 전달을 통해, 예컨대, 항-HA 항체의 증쇄 및 경쇄를 코딩하는 벡터의 전달을 통해 대상체에게 투여되고, 항체는 체내에서 증쇄 및 경쇄 유전자로부터 발현된다. 예를 들어, 증쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산은 AAV 벡터, 예컨대, 자가-상보적 AAV 벡터, IM 주사와 같은 주사에 의해 인간에게 투여되는 scAAV 벡터에 클로닝될 수 있고, 항체는 발현되고 인간의 순환계 내로 분비된다.
- [0264] 항체 분자는 약 1 내지 50 mg/kg, 예를 들어, 약 1 내지 10 mg/kg, 약 1 내지 25 mg/kg 또는 약 25 내지 50 mg/kg, 예를 들어, 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, 1.0 mg/kg 이하의 용량으로 볼루스 투여될 수도 있다. 변형된 용량 범위는 전형적으로 4주마다 또는 한 달에 1회 투여될 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 들어, 3주 내지 5주마다, 예를 들어, 4주마다 또는 매월 투여될 수 있다.
- [0265] 투약은 환자의 항체 사전 투여 제거율에 따라 조절될 수 있다. 예를 들어, 환자는 환자의 시스템의 항체 수준이 미리 결정된 수준 아래로 떨어지기 전에 두 번째 또는 후속 용량을 투여 받지 않을 수 있다. 한 실시양태에서, 환자의 샘플(예를 들어, 혈장, 혈청, 혈액, 소변 또는 뇌척수액(CSF))을 항체의 존재에 대해 어세이하고, 항체 수준이 미리 결정된 수준보다 더 높은 경우, 환자는 두 번째 또는 후속 용량을 투여 받지 않을 것이다. 환자의 시스템의 항체 수준이 미리 결정된 수준보다 더 낮은 경우, 환자는 두 번째 또는 후속 용량을 투여 받는다. 항체 수준이 너무 높은(미리 결정된 수준보다 더 높은) 것으로 확인된 환자는 1일, 2일, 3일 또는 1주일 후에 다시 검사받을 수 있고, 환자 샘플의 항체 수준이 미리 결정된 수준 아래로 떨어진 경우, 환자는 항체의 두 번째 또는 후속 용량을 투여 받을 수 있다.
- [0266] 특정 실시양태에서, 항체는 신속한 방출로부터 약물을 보호할 담체와 함께, 예컨대, 임플란트 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생분해성 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리젯산이 사용될 수 있다. 이러한 제

제를 제조하는 많은 방법들이 특허를 받았거나 일반적으로 알려져 있다. 예를 들어, 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.

- [0267] 약학 조성물은 의료 장치에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 약학 조성물은 미국 특허 제5,399,163호; 제 5,383,851호; 제5,312,335호; 제5,064,413호; 제4,941,880호; 제4,790,824호; 또는 제4,596,556호에 개시된 장치와 같은 무바늘 피하 주사 장치에 의해 투여될 수 있다. 잘 알려진 임플란트 및 모듈의 예는 예를 들어, 제어된 속도로 약물을 분배하기 위한 이식 가능한 미세주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,487,603호; 피부를 통해 의약을 투여하기 위한 치료 장치를 개시하는 미국 특허 제4,486,194호; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 제4,447,233호; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식 가능한 주입 장치를 개시하는 미국 특허 제4,447,224호; 다중 챔버 구획을 포함하는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,439,196호; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 제4,475,196호에 논의되어 있다. 물론, 많은 다른 이러한 임플란트, 전달 시스템 및 모듈도 알려져 있다. 일부 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 협측으로, 경구로, 또는 예를 들어, 액체, 스프레이 또는 에어로졸로서 비강 전달에 의해, 예를 들어, 국소 도포에 의해, 예를 들어, 액체 또는 점적제에 의해, 또는 흡입에 의해 투여된다.
- [0268] 본원에 기재된 항체 분자는 바이러스 감염 또는 감염 증상의 치료를 위해 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어, 제2 약물과 함께 투여될 수 있다. 항체 분자 및 하나 이상의 제2 또는 추가 작용제는 동일한 제제로 함께 제제화될 수 있거나, 이들은 별개의 제제에 존재할 수 있고, 환자에게 동시에 또는 어느 순서로든 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0269] 용법은 치료 반응 또는 조합 치료 효과와 같은 원하는 반응을 제공하도록 조절된다. 일반적으로, 생체이용 가능한 양으로 두 작용제를 대상체에게 제공하기 위해 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제의 용량(별개의 또는 공-제제화됨)의 임의의 조합을 사용할 수 있다. 본원에서 사용된 용량 유닛 형태 또는 "고정된 용량"은 치료될 대상체에 대한 단일 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 유닛을 지칭하고; 각각의 유닛은 필요한 약학 담체 및 임의로 또 다른 작용제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다.
- [0270] 약학 조성물은 "치료 유효량"의 본원에 기재된 작용제를 포함할 수 있다. 항체 분자가 제2 또는 추가 작용제와 함께 투여되는 일부 실시양태에서, 이러한 유효량은 투여된 제1 작용제 및 제2 작용제 또는 추가 작용제의 조합 효과를 기반으로 결정될 수 있다. 작용제의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응, 예컨대, 적어도 하나의 감염 파라미터의 완화, 또는 감염의 적어도 하나의 증상, 예컨대, 오한, 발열, 인후통, 근육통, 두통, 기침, 쇄약, 피로 및 일반적인 불편함의 완화를 이끌어내는 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수도 있다. 치료 유효량은 또한 치료적으로 유리한 효과가 조성물의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 양이다.
- [0271] 한 실시양태에서, 예를 들어, 약학 제제로서 제공된 결합제, 예를 들어, 항체 분자의 투여는 하기 경로 중 하나에 의한 투여이다: 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(액체, 산제, 연고, 크림, 스프레이 또는 점적제), 점막, 비강, 협측, 장, 설하; 기관내 점적, 기관지 점적 및/또는 흡입; 및/또는 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 항-약물 항체(ADA)의 존재 또는 부재를 확인하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자를 투여하기 위한 대상체는 대상체에서 ADA의 부재를 기반으로 선택된다. ADA는 예를 들어, ELISA에 의해 대상체의 샘플에서 검출될 수 있다.
- [0272] 조합 치료 및 예시적인 제2 또는 추가 작용제
- [0273] 예를 들어, 약학 조성물로서 제공된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 단독으로 투여될 수 있거나, 하나 이상의 다른 요법, 예를 들어, 제2 또는 추가 치료제의 투여와 함께 투여될 수 있다.
- [0274] 일부 실시양태에서, 조합은 항체 분자 또는 필요한 다른 요법의 용량을 낮출 수 있고, 이것은 일부 실시양태에서 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 조합은 두 작용제들 중 하나 또는 둘 다의 전달 또는 효능을 향상시킬 수 있다. 작용제 또는 요법은 동시에(예를 들어, 환자에게 투여되는 단일 제제로서, 또는 동시에 투여되는 2개의 별개의 제제로서) 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 이러한 제2 또는 추가 작용제는 백신, 항바이러스제 및/또는 추가 항체를 포함한다. 전형적인 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 결합제, 예를 들어, 항체 분자와 공-제제화되지 않지만, 다른 경우에는 그러하다. 일부 실시양태에서, 결합제, 예를

들어, 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제는 하기 결과들 중 하나 이상이 달성되도록 투여된다: 한 작용제의 치료 수준 또는 치료 효과가 다른 작용제와 중첩됨; 두 작용제들의 검출 가능한 수준이 동시에 존재함; 또는 치료 효과가 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 또는 제2 또는 추가 작용제의 부재 하에 확인된 치료 효과보다 더 큼. 일부 실시양태에서, 각각의 작용제는 그 작용제에 대해 결정된 용량 및 일정으로 투여될 것이다.

[0275] 제2 또는 추가 작용제는 예를 들어, 인플루엔자의 치료 또는 예방을 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 환자의 면역 시스템을 자극하여 인플루엔자 A의 특정 균주에 의한 감염을 예방하기 위해 본원에서 제공된 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 예를 들어, 치료 항체를 백신, 예를 들어, 본원에 기재된 백신 또는 인플루엔자 펩타이드의 혼합물(각테일로서도 알려져 있음)과 함께 투여할 수 있다. 다른 예에서, 제2 또는 추가 작용제는 항바이러스제(예를 들어, 항-NA 또는 항-M2 작용제), 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드 작용제, 제2 치료 항체 분자(예를 들어, 항-HA 항체), 아주반트, 프로테아제 또는 글리코시다제(예를 들어, 시알리다제) 등이다.

[0276] 4가지 약물이 급성 인플루엔자의 치료용으로 승인되었다: 바이러스 뉴라미니다제(NA) 활성을 표적화하는 3가지 약물(오셀타미비르(oseltamivir), 페라미비르(peramivir) 및 자나미비르(zanamivir)), 및 최근 2018년에 일본과 미국에서 승인된, 바이러스 RNA 중합효소의 PA 서브유닛을 표적화하는 약물(발록사비르-마르복실(baloxavir-marboxil)). 뉴라미니다제 억제제(NAI)는 인플루엔자를 가진 입원한 중환자를 위한 표준 치료로서 승인 없이 사용된다. 발록사비르 마르복실도 인플루엔자를 가진 입원한 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0277] 예시적인 항바이러스제는 예를 들어, 백신, 뉴라미니다제 억제제 또는 뉴클레오사이드 유사체를 포함한다. 예시적인 항바이러스제는 예를 들어, 지도부딘(zidovudine), 강사이클로비르(gancyclovir), 비다라빈(vidarabine), 이독수리딘(idoxuridine), 트리플루리딘(trifluridine), 포스카넷(foscarnet), 아시클로비르(acyclovir), 리바비린(ribavirin), 아만타딘(amantadine), 레만티딘(remantidine), 사퀴나비르(saquinavir), 인디나비르(indinavir), 리토나비르(ritonavir), 알파-인터페론 및 다른 인터페론, 뉴라미니다제 억제제(예를 들어, 자나미비르(Releza<sup>®</sup>), 오셀타미비르(Tamiflu<sup>®</sup>), 라니나미비르(laninamivir), 페라미비르(peramivir)), 리만타딘(rimantadine), PB2 억제제(예를 들어, 피모디비르(pimodivir)) 및 엔도뉴클레아제 억제제(예를 들어, 캡 의존적 엔도뉴클레아제 억제제, 예를 들어, 발록사비르 마르복실)를 포함할 수 있다.

[0278] 한 실시양태에서, 항바이러스제는 엔도뉴클레아제(예를 들어, 캡 의존적 엔도뉴클레아제(CEN)) 억제제 또는 PA(바이러스 RNA 중합효소 PA 서브유닛) 억제제이다. 한 실시양태에서, 엔도뉴클레아제 억제제 또는 PA 억제제는 발록사비르이다. 발록사비르는 예를 들어, 문헌[Antiviral Res. 2018; 160: 109-117]에 기재되어 있고, 이의 내용은 전체적으로 참고로 포함된다. 캡 의존적 엔도뉴클레아제(CEN)는 인플루엔자 바이러스의 PA 서브유닛에 존재하고 바이러스 RNA 전사의 중요한 "캡-스나칭(snatching)" 단계를 매개한다. 발록사비르 산(BXA)은 일반적으로 발록사비르 마르복실(BXM)의 활성 형태인 것으로 간주된다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, BXA는 CEN 활성의 선택적 억제를 통해 바이러스 RNA 전사를 억제할 수 있고 바이러스 복제를 억제할 수 있다고 믿어진다.

[0279] 한 실시양태에서, 항바이러스제는 바이러스 RNA 복제 복합체의 성분인 인플루엔자 바이러스 염기성 단백질 2(PB2)의 억제제이다. 한 실시양태에서, PB2 억제제는 피모디비르이다. 피모디비르는 예를 들어, 문헌[Nucleic Acids Res. 2018; 46(2): 956-971]에 기재되어 있고, 이 문헌의 내용은 전체적으로 참고로 포함된다. 인플루엔자 RNA 의존적 RNA 중합효소는 전형적으로 서브유닛 PA, PB1 및 PB2를 가진 이중삼량체이다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 이 효소는 8개의 음성 센스 RNA 게놈 분질 각각의 보존된 3' 및 5' 말단에 결합하고 감염된 세포의 핵에서 게놈 RNA의 전사 및 복제를 담당하는 것으로 여겨진다. 전사는 전형적으로 초기 숙주 Pol II 전사체로부터 유래한 짧은 캡핑된 프라이머에 의해 시작되므로, 길이가 10개 내지 14개 뉴클레오타이드인 숙주 서열은 생성된 키메라 바이러스 mRNA에서 바이러스에 코딩된 서열의 앞에 놓인다.

[0280] 예시적인 2차 항체 분자는 예를 들어, Ab 67-11(미국 가출원 제61/645,453호), FI6(미국 출원 공개 제 2010/0080813호), FI28(미국 출원 공개 제2010/0080813호), C179(Okuno *et al.*, *J. Virol.* 67:2552-8, 1993), FI0(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)을 포함한다. 따라서, Ab 044는 이 항체들 중 임의의 항체와 함께 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 2개 이상의 결합제, 예를 들어, 본원에 개시된 항체 분자는 함께 투여될 수 있고, 예를 들어, Ab 044는 Ab 032와 함께 투여될 수 있다. 조합의 경우, 두 작용제들은 동일한 용량 유닛의 일부로서 투여될 수 있거나 따로 투여될 수 있다. 인플루엔자 감염과 관련된 증상을 치료하는 데 유용한 다른 예시적인 작용제는 아세트아미노펜, 이부프로펜, 아스피린 및 나프록센이다.

[0281] 한 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제는 공-제제로서 제공되고, 공-제제는 대상체에게

투여된다. 추가로, 예를 들어, 공-제제를 투여하기 적어도 24시간 전 또는 후에 1회 용량의 항체 제제 및 이어서 1회 용량의 제2 또는 추가 작용제 함유 제제를 따로 투여하는 것도 가능하다. 또 다른 구현에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제는 별개의 제제로서 제공되고, 투여 단계는 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제를 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 순차적 투여는 동일한 날(예를 들어, 서로 1시간 이내에, 또는 적어도 3시간, 6시간 또는 12시간 간격으로) 또는 상이한 날에 제공될 수 있다.

[0282] 일부 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제는 시간적으로 분리된 복수의 용량으로서 각각 투여된다. 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제는 일반적으로 용법에 따라 각각 투여된다. 하나 또는 둘 다에 대한 용법은 규칙적인 주기성을 가질 수 있다. 항체 분자에 대한 용법은 제2 또는 추가 작용제에 대한 용법과 상이한 주기성을 가질 수 있고, 예를 들어, 하나는 다른 것보다 더 자주 투여될 수 있다. 한 구현에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제 중 하나는 매주 1회 투여되고 다른 하나는 매월 1회 투여된다. 또 다른 구현에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제 중 하나는 예를 들어, 30분 초과 내지 1시간, 2시간, 4시간 또는 12시간 미만의 시간에 걸쳐 연속적으로 투여되고, 다른 하나는 볼루스로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 순차적 투여가 투여된다. 한 작용제와 또 다른 작용제의 투여 사이의 시간은 몇 분, 몇 시간, 며칠 또는 몇 주일 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자의 사용은 또 다른 요법의 용량을 감소시키는, 예를 들어, 투여되는 또 다른 작용제와 관련된 부작용을 감소시키는 데 이용될 수도 있다. 따라서, 조합은 항체 분자의 부재 하에 사용될 용량보다 적어도 10%, 20%, 30% 또는 50% 더 낮은 용량으로 제2 또는 추가 작용제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제는 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 피하, 근육내 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0283] 일부 실시양태에서, 항체 분자 및 제2 또는 추가 작용제 각각은 이들 각각이 단독요법을 위해 처방되는 용량과 동일한 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 단독으로 투여되는 경우 효능을 위해 요구된 양 이하인 용량으로 투여된다. 마찬가지로, 제2 또는 추가 작용제는 단독으로 투여되는 경우 효능을 위해 요구된 양 이하인 용량으로 투여될 수 있다. 일부 경우, 본원에 기재된 제제, 예를 들어, 본 개시내용의 특징이 되는 항체 분자를 함유하는 제제는 하나 이상의 제2 또는 추가 작용제를 포함하거나, 하나 이상의 제2 또는 추가 작용제를 함유하는 제제와 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 예를 들어, 약학 제제로서 제공된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 복수의 입자, 예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13 마이크론의 평균 입자 크기를 포함하는 입자의 흡입 또는 에어로졸 전달에 의해 투여된다.

[0284] 약학 조성물

[0285] 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 예컨대, 인플루엔자의 치료 또는 예방을 위해 약학 조성물로서 제제화될 수 있다.

[0286] 전형적으로, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용되는 담체"는 생리학적으로 양립 가능한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균제, 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다.

[0287] "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 임의의 원치 않는 독성 효과를 부여하지 않는 염을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조). 이러한 염의 예는 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 산 부가 염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무독성 무기산으로부터 유도된 염뿐만 아니라, 지방족 모노카르복실산 및 디카르복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 무독성 유기산으로부터 유도된 염도 포함한다. 염기 부가 염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등과 같은 알칼리 토금속으로부터 유도된 염뿐만 아니라, N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등과 같은 무독성 유기 아민으로부터 유도된 염도 포함한다.

[0288] 항체 분자를 포함하는 조성물은 당분야에 공지되어 있는 방법에 따라 제제화될 수 있다. 약학 제제는 잘 확립된 기술이고, 문헌[Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472)]; 문헌[Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN: 0683305727)]; 및 문헌[Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3<sup>rd</sup> ed. (2000) (ISBN: 091733096X)]에 더 기재되어 있다.

[0289] 약학 조성물은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 이 형태는 예를 들어, 액체, 반고체 및 고체 제형, 예컨대, 액체

용액(예를 들어, 주사 가능한 용액 및 주입 가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 환제, 산제, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 상기 형태는 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 의해 좌우될 수 있다. 전형적으로, 본원에 기재된 작용제를 위한 조성물은 주사될 수 있거나 주입될 수 있는 용액의 형태로 존재한다. 이러한 조성물은 비경구 방식(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사)에 의해 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"은 통상적으로 주사에 의한, 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 근육내(IM), 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 또는 주입에 의한 투여를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0290] 약학 조성물은 멸균 주사 가능한 형태(예를 들어, 피하 주사 또는 정맥내 주입에 적합한 형태)로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 주사 또는 국소 도포에 적합한 액체 제형으로 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 건조 형태, 예를 들어, 산제(예를 들어, 동결건조 및/또는 멸균 제제)로서 제공된다. 약학 조성물은 안정성을 향상시키는 조건 하에, 예를 들어, 질소 하에 또는 진공 하에 제공될 수 있다. 건조 물질은 주사 전에 수성 희석제(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등)에 의해 재구성될 수 있다.

[0291] 한 실시양태에서, 항-HA 항체를 함유하는 약학 조성물은 비강내로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-HA 항체를 함유하는 약학 조성물은 흡입, 예컨대, 경구 또는 비강 흡입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 예를 들어, 국소 도포에 의한, 예를 들어, 액체 또는 점적제에 의한, 또는 흡입에 의한, 예를 들어, 액체, 스프레이 또는 에어로졸로서 협측, 경구 또는 비강 전달에 적합하다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 예를 들어, 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 들어, 흡입 또는 에어로졸 전달에 적합한 건조 산제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 습윤화제, 예를 들어, 물, 식염수 또는 생리학적 pH의 다른 액체를 포함시킴으로써 습윤 산제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 예를 들어, 비강 또는 협강으로의 전달에 적합한 점적제로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 전달 장치, 예를 들어, 주사기, 점적기 또는 점적기 병, 흡입기, 또는 계량 용량 장치, 예를 들어, 흡입기에 배치된다.

[0292] 한 실시양태에서, 약학 조성물은 항-HA 항체 분자의 중쇄 및 본 개시내용의 특징이 되는 항-HA 항체 분자의 경쇄를 코딩하는 벡터, 예컨대, 아데노바이러스 관련 바이러스(AAV) 기반 벡터를 함유한다. 상기 벡터를 함유하는 조성물은 예컨대, 주사, 예를 들어, IM 주사에 의해 환자와 같은 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터의 제어 하에 항-HA 항체를 코딩하는 유전자는 체내에서 발현되고, 재조합 항-HA 항체 분자는 순환계 내로 도입된다. 예를 들어, 문헌[Balazs *et al.*, *Nature* 30:481:8184, 2011]을 참조한다.

[0293] 약학 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에 멸균되고 안정해야 한다. 약학 조성물은 투여에 대한 규제 및 산업 표준을 충족함을 보장하기 위해 검사될 수도 있다. 상기 조성물은 용액, 미세유화액, 분산액, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조물로서 제제화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 용액은 요구된 양의 본원에 기재된 작용제를 상기 나열된 성분들 중 하나 또는 이들의 조합과 함께 적절한 용매 내에 혼합한 후, 필요에 따라 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 본원에 기재된 작용제를, 기본 분산 매질 및 상기 나열된 성분들 중 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼합함으로써 제조된다. 멸균 주사 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 전형적인 제조 방법은 본원에 기재된 작용제와 임의의 추가 원하는 성분으로 구성된 분말을 이의 미리 멸균 여과된 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 용액의 적절한 유효성은 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅제의 사용, 분산액의 경우 요구된 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들면, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0294] 약학 조성물은 단일 유닛 용량 및/또는 복수의 단일 유닛 용량으로서 대량으로 제공될 수 있고/있거나, 제조될 수 있고/있거나, 포장될 수 있고/있거나 판매될 수 있다. 전형적으로, 벌크 제제는 적어도 2회, 5회, 10회, 20회, 50회 또는 100회 유닛 용량을 함유할 것이다. 유닛 용량은 전형적으로 단일 투여에 의해 환자 내로 도입되는 양이다. 일부 실시양태에서, 유닛 용량의 일부만이 도입된다. 일부 실시양태에서, 작은 배수, 예를 들어, 1.5배, 2배, 3배, 5배 또는 10배만큼 많은 유닛 용량이 투여된다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여되는 용량 및/또는 이러한 용량의 편리한 일부, 예컨대, 이러한 용량의 1/2 또는 1/3과 동등하다.

[0295] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 항체 분자를, 예를 들어, 약 100 mg/ml 초과(예를 들어, 약

100, 110, 120, 130, 140, 148, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 또는 250 mg/ml 초과)의 농도로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 약 100 mg/ml 초과(예를 들어, 약 100, 110, 120, 130, 140, 148, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 또는 250 mg/ml 초과)의 농도로 제제화된다.

[0296] 에피토프

[0297] HA는 단백질분해 처리된 성숙 서브유닛의 동중량체로서 자연에 존재한다. 상기 삼량체의 각각의 서브유닛은 전구체로서 합성된다. 전구체 분자는 2개의 디설파이드 결합 폴리펩타이드 쇄로 단백질분해 처리되어 성숙 HA 폴리펩타이드를 형성한다. 성숙 HA 폴리펩타이드는 2개의 도메인을 포함한다: (1) 섬유질 스템을 통해 분자의 기부부터 글리칸 수용체 결합 도메인을 함유하는 막 원위 헤드 영역까지 연장되어, 절단 부위에서 끝나는 섬유질 영역으로 되돌아가는 코어 HA-1 도메인, 및 (2) HA의 스템 영역 및 막횡단 도메인을 포함하는 HA-2 도메인. HA-1은 글리칸 결합 부위를 포함한다. 글리칸 결합 부위는 HA와 HA 수용체의 결합을 매개하는 역할을 할 수 있다. HA-2 도메인은 HA-1 도메인을 제시하도록 작용한다. HA 삼량체는 HA 단량체의 스템의 3개의 긴 HA 알파-나선들 사이의 극성 상호작용 및 비극성 상호작용에 의해 안정화될 수 있다.

[0298] 모든 인플루엔자 서브타입으로부터의 HA 서열은 잘 보존된 HA-1 도메인과 HA-2 도메인의 경계면에서 한 세트의 아미노산을 공유한다. 정규 α-나선 및 이의 근처의 잔기를 포함하는 HA-1/HA-2 경계면 막 근위 에피토프 영역(MPER)도 광범위한 스펙트럼의 서브타입들에 걸쳐 보존된다(Ekiert *et al.*, *Science*, 324(5924): 246, 2009; Sui *et al.*, *Nat Struct Mol Biol*, 16(3): 265, 2009).

[0299] 본원에 기재된 항체 분자는 군 1 및 군 2로부터의 HA에 대한 높은 친화성을 가질 수 있다. 이 항체 분자는 전형적으로 복수의 인플루엔자 균주에 걸쳐 광범위하게 보존된 입체구조적 에피토프에 결합한다. 상이한 균주/서브타입으로부터 HA의 선형 서열을 따라 분포된 다수의 아미노산 잔기는 입체구조적 에피토프에 기여한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 (예를 들어, 스템 또는 줄기 영역에서) HA 상의 보존되고 제한된 에피토프, 예를 들어, 구조적 및 기능적 온전함과 관련되어 있고/있거나, 다수의 인플루엔자 균주들에 걸쳐 공통적으로 존재하고/하거나 돌연변이에 대한 내성을 가진 영역에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 FX-0-1-m3과 동일하거나 본질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. FX-0-1-m3(Ab 044로서도 알려짐)은 예를 들어, PCT 출원 공개 제 W02013/170139호 및 제 W02017/083627호, 및 미국 특허 제8,877,200호, 제9,096,657호, 제9,969,794호 및 제 10,513,553호에 기재되어 있고, 상기 간행물의 내용은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0300] 진단 방법

[0301] 본원에서 제공된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 생물학적 샘플, 예를 들어, 환자 샘플, 예컨대, 유체 샘플, 예를 들어, 혈액, 혈청, 타액, 점액 또는 소변 샘플, 또는 생검과 같은 조직 샘플에서 인플루엔자의 존재를 확인하는 데 유용하다. 한 실시양태에서, 환자 샘플을 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자와 접촉시키고, 결합을 검출한다. 다수의 검출 포맷 및 수단으로, 예를 들어, 항원 포획 어세이, 예컨대, ELISA 어세이 또는 웨스턴 블롯, 또는 면역조직화학 어세이로 결합을 검출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 예를 들어, 불용성 매트릭스, 예를 들어, 비드 또는 다른 기관, 및 HA 결합의 검출에 사용되는 검출 분자에 커플링된 상태로 제공된다.

[0302] 결합제, 예를 들어, 항체 분자와 HA의 결합은 검출 가능한 모이어티를 포함하는 시약, 예를 들어, 결합제, 예를 들어, 항체 분자에 결합하는 시약, 예를 들어, 항체에 의해 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 검출 가능한 모이어티를 가진다. 적합한 검출 가능한 모이어티는 효소(예를 들어, 호스라디쉬 퍼록시다제, 베타-갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리성 포스파타제, 아세틸콜린에스테라제, 글루코스 산화효소 등), 방사성표지(예를 들어, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>90</sup>Y, <sup>99</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I), 헵텐, 형광 표지(예를 들어, FITC, 로다민, 란타나이드 인광체, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 파이코에리쓰린 등), 인광 분자, 화학발광 분자, 발색단, 발광 분자, 광친화성 분자, 착색된 입자 또는 친화성 리간드, 예컨대, 바이오틴, 2차 리포터에 의해 인식되는 미리 결정된 폴리펩타이드 에피토프(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 또는 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 잠재적인 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암으로 표지를 부착시킨다.

[0303] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법으로 인플루엔자 바이러스의 존재에 대해 인간을 검사하고, 검사가 양성인 경우, 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 예를 들어, 본원에서 제공된 항체를 투여한다. 세포에서 HA를 확인하

기 위해 본원에서 제공된 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 예를 들어, 항체를 세포학 어세이에 사용할 수 있다. 어세이는 비색 어세이일 수 있다. 정상(감염되지 않은) 개체로부터의 생물학적 샘플은 대조군으로서 사용된다. 진단 어세이는 시험관내에서 수행될 수 있다. 진단 어세이는 또한 배양물 중의 세포, 예를 들어, 배양물 중의 포유동물 세포의 감염을 확인하기 위해 수행될 수도 있다. 항체 분자는 시험관내 어세이에 사용될 수 있다.

[0304] 본원의 특징이 되는 항체 분자는 광범위한 스펙트럼의 HA 서브타입에 결합하기 때문에, 본 개시내용의 특징이 되는 하는 진단 어세이는 다양한 별개의 인플루엔자 균주에 감염된 환자에서 인플루엔자 바이러스의 존재를 검출할 수 있다. 바이러스의 특정 균주를 더 확인하기 위해 서브타입 특이적 항체 또는 다른 어세이(예를 들어, RFLP(제한 단편 길이 다형성), PCR(중합효소 연쇄 반응), RT-PCR(중합효소 연쇄 반응에 커플링된 역전사), 노던 블롯, 서던 블롯 또는 DNA 서열분석으로 환자 샘플을 더 검사할 수 있다. 한 실시양태에서, 인플루엔자 A에 감염된 것으로 확인된 환자는 감염을 치료하기 위해 본 개시내용의 특징이 되는 항체 분자를 추가로 투여 받을 수 있다. 결합제, 예를 들어, 항체 분자가 배치되어 있는 고체 기관, 예를 들어, 비드, 디프스틱, 어레이 등도 제공한다.

[0305] 키트

[0306] 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 생성된, 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 예를 들어, 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위해 키트로 제공될 수 있다. 키트는 하나 이상의 다른 구성요소, 예를 들어, 용기, 완충제 또는 다른 희석제, 전달 장치 등을 포함할 수 있다.

[0307] 한 실시양태에서, 키트는 예컨대, 인플루엔자 바이러스에 의한 감염의 치료 또는 예방을 위해 항체 분자를 대상 체에게 투여하기 위한 물질을 포함한다. 예를 들어, 키트는 (a) 항체 분자를 포함하는 조성물을 함유하는 용기, 임의로 (b) 제2 치료제를 포함하는 조성물을 함유하는 용기, 및 임의로 (c) 정보 자료 중 하나 이상 또는 모두를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 키트는 예컨대, 생물학적 샘플에서 HA를 검출하기 위해 진단 어세이에 항체 분자를 사용하기 위한 물질을 포함한다. 예를 들어, 키트는 (a) 항체 분자를 포함하는 조성물을 함유하는 용기, 임의로 (b) 예를 들어, ELISA 또는 면역조직화학 어세이에 사용하기 위해 항체를 검출하는 시약, 예를 들어, 검출 가능한 모이어티로 표지된 시약을 함유하는 용기, 및 임의로 (c) 정보 자료 중 하나 이상 또는 모두를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 키트는 검출 가능한 모이어티를 포함하는 결합제, 예를 들어, 항체 분자를 포함한다.

[0308] 한 실시양태에서, 키트는 결합제, 예를 들어, 항체 분자가 배치되어 있는 고체 기관, 예를 들어, 비드, 디프스틱, 어레이 등을 포함한다. 정보 자료는 본원에 기재된 방법 및/또는 치료 이익 또는 진단 어세이를 위한 작용제의 사용과 관련된 설명, 교육, 마케팅 또는 다른 자료일 수 있다. 키트의 정보 자료는 그의 형태에 제한이 없다. 한 실시양태에서, 정보 자료는 항체의 생성, 농도, 만료 날짜, 배치 또는 생산지 정보 등에 대한 정보를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 정보 자료는 감염, 예를 들어, 바이러스 감염 또는 2차 감염(예를 들어, 2차 세균 감염)을 가진 대상체를 치료하기 위해, 예를 들어, 적합한 용량, 제형 또는 투여 방식(예를 들어, 본원에 기재된 용량, 제형 또는 투여 방식)으로 항체를 투여하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 정보 자료는 예를 들어, 생물학적 샘플에서 인플루엔자 바이러스의 존재를 검출하기 위한 진단 어세이를 위해 항체 분자를 사용하는 방법에 관한 것이다. 정보는 인쇄된 문서, 컴퓨터 판독 가능한 자료, 비디오 녹음 또는 오디오 녹음, 또는 실질적인 자료에 대한 링크 또는 주소를 제공하는 정보를 포함하는 다양한 형식으로 제공될 수 있다. 키트의 조성물은 작용제 이외에 다른 성분, 예컨대, 용매 또는 완충제, 안정화제 또는 보존제를 포함할 수 있다. 작용제는 임의의 형태, 예를 들어, 액체, 건조되거나 동결건조된 형태, 및 실질적으로 순수하고/하거나 멸균된 형태로 제공될 수 있다. 작용제가 액체 용액으로 제공되는 경우, 액체 용액은 전형적으로 수용액이다. 작용제가 건조된 형태로서 제공되는 경우, 재구성은 일반적으로 적합한 용매의 첨가에 의해 달성된다. 용매, 예를 들어, 멸균수 또는 완충제는 키트 내에 임의로 제공될 수 있다.

[0309] 키트는 작용제를 함유하는 조성물 또는 조성물들을 위한 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 조성물 및 정보 자료를 위한 별도의 용기, 분할기 또는 구획을 함유한다. 예를 들어, 조성물은 병, 바이알 또는 주사기에 함유될 수 있고, 정보 자료는 플라스틱 슬리브 또는 패키지에 함유될 수 있다. 다른 실시양태에서, 키트의 개별 요소는 분할되지 않은 단일 용기 내에 함유된다. 예를 들어, 조성물은 표지의 형태로 정보 자료가 부착되어 있는 병, 바이알 또는 주사기에 함유된다. 일부 실시양태에서, 키트는 작용제의 제형(예를 들어, 본원에 기재된 제형)의 하나 이상의 유닛을 각각 함유하는 복수(예를 들어, 팩)의 개별 용기를 포함한다. 용기는 조합 유닛 용량, 예를 들어, 원하는 비로 항체 분자와 제2 또는 추가 작용제 둘 다를 포함하는 유닛을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 예를 들어, 단일 조합 유닛 용량을 각각 함유하는 복수의 주사기, 앰플, 호

일 패킷, 블리스터 팩, 또는 의료 장치를 포함할 수 있다. 키트의 용기는 기밀성, 방수성(예를 들어, 수분 또는 증발의 변화에 대한 불투과성) 및/또는 차광성을 가질 수 있다.

[0310] 키트는 임의로 조성물을 투여하기에 적합한 장치, 예를 들어, 입자 또는 에어로졸을 전달하는 주사기 또는 장치, 예를 들어, 흡입기, 스프레이 장치, 또는 점적기 또는 다른 적합한 전달 장치를 포함한다. 장치는 작용제들 중 하나 또는 둘 다가 미리 로딩된 상태로 제공될 수 있거나, 비어 있지만 로딩에 적합할 수 있다. 본 발명은 추가 제한으로서 해석되어서는 안 되는 하기 실시예에 의해 더 예시된다.

[0311] *다른 실시양태*

[0312] 본원에 기재된 항체 분자는 핵산 분자, 예를 들어, 단리된 핵산 분자에 의해 코딩될 수 있다. 한 실시양태에서, 핵산 분자는 본 개시내용의 특징이 되는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 분절을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 본 개시내용의 특징이 되는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 분절을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 핵산 분자는 본 개시내용의 특징이 되는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 분절 및 본 개시내용의 특징이 되는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 분절을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 핵산 분자는 벡터, 예를 들어, 재조합 벡터(예를 들어, 발현 벡터)에 존재한다. 한 실시양태에서, 벡터는 본 개시내용의 특징이 되는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 분절을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 본 개시내용의 특징이 되는 경쇄 면역글로불린 가변 영역 분절을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이들 둘 다를 포함하는 핵산 분자를 포함한다.

[0313] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 본 개시내용의 특징이 되는 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 세포로부터 생성된다. 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. 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 중쇄 분절을 발현하는 핵산 서열 및 경쇄 분절을 발현하는 핵산 서열을 포함하는 숙주 세포를 제공하고 상기 숙주 세포에서 핵산을 발현시킴으로써 생성된다. 한 실시양태에서, 중쇄 분절을 발현하는 핵산 서열 및 경쇄 분절을 발현하는 핵산 서열은 동일한 재조합 발현 벡터에 있다. 또 다른 실시양태에서, 중쇄 분절을 발현하는 핵산 서열 및 경쇄 분절을 발현하는 핵산 서열은 별개의 재조합 발현 벡터에 있다.

[0314] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 특징이 되는 항체 분자 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약학 조성물이 본원에 기재된 방법에서 사용된다.

[0315] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에서 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들어, 군 1 균주, 예를 들어, H1N1 균주, 예를 들어, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토리코/08/1934, 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들어, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004)에 의한 감염을 치료하거나 예방하고, 이 방법은 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자를, 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 인플루엔자 A 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스의 H1, H5, H9, H3 또는 H7 균주, 예컨대, H1N1 균주, H3N2 균주 또는 H5N1 균주이다. 한 실시양태에서, 투여는 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소, 또는 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상을 야기하거나 이와 상관관계를 가진다. 한 실시양태에서, 투여는 2차 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소, 또는 2차 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상을 야기하거나 이와 상관관계를 가진다. 일부 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체는 제2 또는 추가 요법을 투여 받거나, 상기 방법은 제2 또는 추가 요법을 투여하거나 이러한 요법의 투여를 권장하는 단계를 포함한다.

[0316] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 제2 또는 추가 작용제 또는 요법과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 또는 추가 요법은 백신 또는 항바이러스 요법, 예를 들어, 항-NA 또는 항-M2 요법의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 요법은 인플루엔자 A의 특정 균주에 의한 감염을 예방하기 위해 백신, 예를 들어, 본원에 기재된 백신 또는 인플루엔자 펩타이드의 혼합물(각테일로서도 공지되어 있음)을 투여하여, 환자의 면역 시스템을 자극하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 항바이러스제, 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드 작용제, 제2 치료 항체 분자(예를 들어, 항-HA 항체), 아주번트, 프로테아제 또는 글리코시다제(예를 들어, 시알리다제)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 아시클로비

르, 리바비린, 아만타딘, 리만타딘, 뉴라미니다제 억제제(예를 들어, 자나미비르(Relenza®), 오셀타미비르(Tamiflu®), 라니나미비르, 페라미비르), 또는 리만타딘을 포함한다.

[0317] 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 제2 항체 분자, 예를 들어, PCT 출원 공개 제WO 2013/170139호에 개시된 항-HA 항체(예를 들어, Ab 044), PCT 출원 공개 제WO 2013/169377호에 개시된 항-HA 항체, FI6(미국 출원 공개 제2010/0080813호), FI28(미국 출원 공개 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(예를 들어, 문헌[Ekiert *et al.*, *Science* 324:246, 2009] 참조)을 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 항체 분자는 이 항체들 중 임의의 항체의 조합으로 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 제2 또는 추가 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 예를 들어, 항-HA 항체, 예를 들어, 본원에 개시된 항-HA 항체를 포함한다. 조합의 경우, 두 작용제들은 동일한 용량 유닛의 일부로서 투여될 수 있거나 따로 투여될 수 있다. 인플루엔자 감염과 관련된 증상을 치료하는 데 유용한 다른 예시적인 작용제는 아세트아미노펜, 이부프로펜, 아스피린 및 나프록센이다.

[0318] 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 인플루엔자 감염을 앓고 있거나 이에 민감한 인간 대상체에 투여된다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 인플루엔자, 또는 특정 인플루엔자 서브타입 또는 균주에의 알려진 노출 전에 투여된다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 징후 전에, 또는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 하나 이상의 특정 효과 징후 전에 투여된다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 인플루엔자, 또는 특정 인플루엔자 서브타입 또는 균주에의 공지된 노출 후에 투여된다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 징후 후에, 또는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상의 하나 이상의 특정 효과 징후의 관찰 후에 투여된다. 한 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항체 분자는 인플루엔자 감염의 효과 또는 증상, 예를 들어, 염증, 발열, 메스꺼움, 체중 감소, 식욕 부진, 빠른 호흡, 심박수 증가, 고혈압, 신체 통증, 근육통, 눈 통증, 피로, 권태감, 마른 기침, 콧물 및/또는 인후통의 징후에 대한 반응으로 투여되거나 이러한 징후를 치료하거나 예방하기 위해 투여된다.

[0319] 한 실시양태에서, 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 방법으로 인플루엔자 바이러스에 대해 인간 대상체를 검사하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 인플루엔자에 대한 양성 검사에 반응한다.

[0320] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자를 투여함으로써, 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들어, 군 1 균주, 예를 들어, H1N1 균주, 예를 들어, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토리코/08/1934, 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들어, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004)에 감염된 대상체, 예를 들어, 인간 대상체를 치료한다. 예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스는 인플루엔자 A 바이러스의 H1, H5, H9, H3 또는 H7 균주, 예컨대, H1N1 균주, H3N2 균주 또는 H5N1 균주이다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 결합제, 예를 들어, 항-HA 항체는 인플루엔자의 예방을 위해 백신 대신에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 결합제, 예를 들어, 항-HA 항체 분자는 감기의 예방용 백신과 함께(동시에 또는 순차적으로) 투여된다.

[0321] 한 실시양태에서, 방법은 예컨대, 샘플을 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자와 접촉시킨 후, 항체 분자와 샘플의 결합을 검출함으로써, 생물학적 샘플에서 인플루엔자(예를 들어, 인플루엔자 A) 비리온을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스)를 검출하는 방법은 시험관내에서 수행된다.

[0322] 한 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 환자로부터 샘플을 제공하는 단계; (b) 상기 샘플을 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자와 접촉시키는 단계, 및 (c) 본 개시내용의 특징이 되는 결합제, 예를 들어, 항체 분자가 상기 샘플에서 폴리펩타이드에 결합하는지를 확인하는 단계를 추가로 포함하고, 이때 상기 결합제, 예를 들어, 항체 분자가 샘플에서 폴리펩타이드에 결합하는 경우, 환자는 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들어, 군 1 균주, 예를 들어, H1N1 균주, 예를 들어, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토리코/08/1934, 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들어, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004)에 감염된 것으로 확인된다. 한 실시양태에서, 환자는 인플루엔자 바이러스(예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스, 예를 들어, 군 1 균주, 예를 들어, H1N1 균주, 예를 들어, A/사우스 캐롤라이나/1/1918, A/푸에르토리코/08/1934, 또는 A/캘리포니아/04/2009, 또는 H5N1 균주, 예를 들어, A/인도네시아/5/2005 또는 A/베트남/1203/2004)에 감염된 것으로 확인되고, 환자는 본원에 개시된 결합제, 예를 들어, 항체 분자, 예를 들어, 검사가 수행된 결합제, 예를 들어, 항체 분자를 추가로 투여 받는다.

- [0323] 한 실시양태에서, 투여는 감염 가능성의 감소, 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소, 또는 인플루엔자 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상을 야기하거나 이와 상관관계를 가진다. 한 실시양태에서, 투여는 2차 감염의 증상 또는 징후의 발생률 또는 중증도의 감소, 또는 2차 감염의 증상 또는 징후의 지연 또는 시작 중 하나 이상을 야기하거나 이와 상관관계를 가진다.
- [0324] 일부 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 인간 대상체는 제2 또는 추가 요법을 투여 받거나, 방법은 제2 또는 추가 요법을 투여하거나 이러한 요법의 투여를 권장하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 광범위한 백신은 제2 또는 추가 작용제 또는 요법과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 또 다른 백신 또는 또 다른 항바이러스 요법, 예를 들어, 항-NA 또는 항-M2 요법의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 인플루엔자 A의 특정 균주에 의한 감염을 예방하기 위해 인플루엔자 펩타이드의 혼합물(각 테일로서도 공지되어 있음)을 포함하는 백신을 투여하여 환자의 면역 시스템을 자극하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 항바이러스제, 진통제, 소염제, 항생제, 스테로이드 작용제, 제2 치료 항체 분자(예를 들어, 항-HA 항체), 아주번트, 프로테아제 또는 글리코시다제(예를 들어, 시알리다제)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 아시클로비르, 리바비린, 아만타딘, 리만타딘, 뉴라미니다제 억제제(예를 들어, 자나미비르(Relenza<sup>®</sup>), 오셀타미비르(Tamiflu<sup>®</sup>), 라니나미비르, 페라미비르), 또는 리만타딘을 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 항체 분자, 예를 들어, PCT 출원 공개 제WO 2013/170139호에 개시된 항-HA 항체(예를 들어, Ab 044), PCT 출원 공개 제WO 2013/169377호에 개시된 항-HA 항체, FI6(미국 출원 공개 제2010/0080813호), FI28(미국 출원 공개 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)을 포함한다. 한 실시양태에서, 제2 또는 추가 작용제는 본원에 개시된 항체 분자, 예를 들어, Ab-044, Ab 069, Ab 032 및 Ab 031 항체 분자로부터 선택된 항체 분자를 포함한다. 조합의 경우, 두 작용제들은 동일한 용량 유닛의 일부로서 투여될 수 있거나 따로 투여될 수 있다. 인플루엔자 감염과 관련된 증상을 치료하는 데 유용한 다른 예시적인 제2 또는 추가 작용제는 아세트아미노펜, 이부프로펜, 아스피린 및 나프록센이다.
- [0325] 한 실시양태에서, 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 방법으로 인플루엔자 바이러스에 대해 인간 대상체를 검사하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 인플루엔자에 대한 양성 검사에 반응한다. 한 실시양태에서, 방법은 집단에서 인플루엔자의 중증도를 감소시키는 단계를 추가로 포함한다. 방법은 인플루엔자 바이러스가 집단 내의 또 다른 개체에게 전염될 가능성을 예방하거나 감소시키기 위해 광범위한 백신 또는 광범위한 면역원을 집단 내의 충분한 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0326] 추가 측면 및 실시양태는 하기 넘버링된 단락에서 제공된다.
- [0327] 1. 항체 분자가 중쇄 가변 영역 VH0의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 모두 및 경쇄 가변 영역 VK-0의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 모두를 포함하지 않는 한, (a) 본원에 기재된 중쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 중 1개, 2개 또는 모두(예를 들어, VH1 내지 VH184 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 중 1개, 2개 또는 모두); (b) 본원에 기재된 경쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 중 1개, 2개 또는 모두(예를 들어, VK-1 내지 VK-111 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 중 1개, 2개 또는 모두); 또는 (c) 상기 (a) 및 (b) 둘 다를 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자(예를 들어, 단리된 항-HA 항체 분자).
- [0328] 2. 단락 1에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 경쇄 가변 영역 분절의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 항체 분자.
- [0329] 3. 단락 1 또는 2에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절, 경쇄 가변 영역 분절, 또는 이들 둘 다를 포함하는 항체 분자.
- [0330] 4. 단락 1 내지 3 중 어느 한 단락에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절 및 경쇄 가변 영역 분절을 포함하는 항체 분자.
- [0331] 5. 단락 1 내지 4 중 어느 한 단락에 있어서, (a) 중쇄 가변 영역 VH123, VH148 또는 VH175의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 분절; 및 (b) 경쇄 가변 영역 VK-65의 CDR1, CDR2 또는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 분절을 포함하는 항체 분자.
- [0332] 6. 단락 1 내지 5 중 어느 한 단락에 있어서, Fc 영역을 추가로 포함하는 항체 분자.
- [0333] 7. 단락 6에 있어서, Fc 영역이 돌연변이를 포함하는 것인 항체 분자.

- [0334] 8. 단락 1 내지 7 중 어느 한 단락에 있어서, FcMut215의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항체 분자.
- [0335] 9. 단락 1 내지 8 중 어느 한 단락에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절이 중쇄 가변 영역 VH123의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 항체 분자.
- [0336] 10. 단락 1 내지 8 중 어느 한 단락에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절이 중쇄 가변 영역 VH148의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 항체 분자.
- [0337] 11. 단락 1 내지 8 중 어느 한 단락에 있어서, 중쇄 가변 영역 분절이 중쇄 가변 영역 VH175의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 항체 분자.
- [0338] 12. 단락 1 내지 11 중 어느 한 단락에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH123, VH148 또는 VH175의 아미노산 서열, 또는 이러한 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.
- [0339] 13. 단락 12에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH123의 아미노산 서열, 또는 이러한 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하거나 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산에 의해 이러한 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.
- [0340] 14. 단락 12에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH148의 아미노산 서열, 또는 이러한 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하거나 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산에 의해 이러한 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.
- [0341] 15. 단락 12에 있어서, 중쇄 가변 영역 VH175의 아미노산 서열, 또는 이러한 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하거나 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산에 의해 이러한 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.
- [0342] 16. 단락 1 내지 15 중 어느 한 단락에 있어서, 경쇄 가변 영역 VK-65의 아미노산 서열, 또는 이러한 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하거나 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산에 의해 이러한 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자.
- [0343] 17. (a) 중쇄 가변 영역 VH123의 CDR1, CDR2 및 CDR3; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65의 CDR1, CDR2 또는 CDR3; 및 임의로, (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.
- [0344] 18. (a) 중쇄 가변 영역 VH148의 CDR1, CDR2 및 CDR3; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65의 CDR1, CDR2 또는 CDR3; 및 임의로, (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.
- [0345] 19. (a) 중쇄 가변 영역 VH175의 CDR1, CDR2 및 CDR3; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65의 CDR1, CDR2 또는 CDR3; 및 임의로, (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.
- [0346] 20. (a) 중쇄 가변 영역 VH123; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65; 및 임의로, (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.
- [0347] 21. (a) 중쇄 가변 영역 VH148; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65; 및 임의로, (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.
- [0348] 22. (a) 중쇄 가변 영역 VH175; (b) 경쇄 가변 영역 VK-65; 및 임의로, (c) FcMut215를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항-헤마글루티닌(HA) 항체 분자.
- [0349] 23. 단락 1 내지 22 중 어느 한 단락의 항체 분자 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.
- [0350] 24. 단락 1 내지 22 중 어느 한 단락의 항체 분자의 중쇄 가변 영역 분절, 경쇄 가변 영역 분절 또는 이들 둘 다를 코딩하는 핵산(예를 들어, 단리된 핵산).
- [0351] 25. 단락 24의 핵산을 포함하는 벡터.
- [0352] 26. 단락 24의 핵산 또는 단락 25의 벡터를 포함하는 세포(예를 들어, 단리된 세포).
- [0353] 27. 항체 분자의 생성을 허용하는 조건 하에 단락 26의 세포를 배양함으로써, 항체 분자를 생성하는 단계를 포함하는, 항체 분자를 제조하는 방법.
- [0354] 28. 단락 1 내지 22 중 어느 한 단락의 항체 분자 및 사용 설명서를 포함하는 키트.
- [0355] 29. 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 단락 1 내지 22

중 어느 한 단락의 항체 분자를 상기 대상체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

- [0356] 30. 단락 29에 있어서, 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하는 방법으로서, 임의로 적어도 5일, 10일, 15일, 20일, 25일, 30일, 40일, 45일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 150일, 200일 이상 동안 인플루엔자 바이러스 감염을 예방하는 방법.
- [0357] 31. 단락 19 또는 20에 있어서, 대상체가 인플루엔자 감염의 위험을 가진 대상체, 예를 들어, 65세 이상 또는 2세 미만의 대상체, 천식, 신경학적 및 신경발달 병태, 혈액 장애(예를 들어, 겸상 세포 질환), 만성 폐 질환(예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 또는 낭포성 섬유증), 내분비 장애(예를 들어, 진성 당뇨병), 심장 질환(예를 들어, 선천성 심장 질환, 울혈성 심부전 또는 관상 동맥 질환), 신장 질환, 간 장애 또는 대사 장애(예를 들어, 유전성 대사 장애 또는 미토콘드리아 장애)를 가진 대상체, 체질량 지수(BMI)가 40 이상인 비만 대상체, 장기간 아스피린 또는 살리실레이트 함유 의약을 복용 중인 19세 미만의 대상체, 질환으로 인해 약화된 면역 시스템을 가진 대상체(예를 들어, HIV 또는 AIDS, 또는 암, 예를 들어, 백혈병을 가진 대상체) 또는 의약으로 인해 약화된 면역 시스템을 가진 대상체(예를 들어, 암에 대한 화학요법 또는 방사선 치료를 받는 대상체, 또는 면역 시스템을 억제하는 만성 코르티코스테로이드를 요구하는 만성 병태를 가진 대상체), 또는 줄증을 앓은 적이 있는 대상체인 방법.
- [0358] 32. 단락 29 내지 31 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 인플루엔자 바이러스에 노출되기 전에 항체 분자를 투여하는 것인 방법.
- [0359] 33. 단락 29 내지 32 중 어느 한 단락에 있어서, 항체 분자를 피하 또는 근육내로 투여하는 것인 방법.
- [0360] 34. 단락 29 내지 33 중 어느 한 단락에 있어서, 항체 분자를 인플루엔자 계절 동안 1회 또는 2회 이하 투여하는 것인 방법.
- [0361] 35. 단락 29 내지 34 중 어느 한 단락에 있어서, 인플루엔자 바이러스가 인플루엔자 A 바이러스이고, 임의로 인플루엔자 바이러스가 H1 또는 H3 인플루엔자 바이러스인 방법.

[0362] **실시예**

[0363] **실시예 1: 예시적인 항-HA 항체 분자의 디자인 및 기능적 특징규명**

[0364] 도 1 내지 3에 나타낸 바와 같이, 예시적인 항-HA 항체 분자는 관련 동물 모델에서 반감기를 유의미하게 향상시키면서 강력한 결합 및 중화 활성을 보였다. 또한, 예시적인 항-HA 항체 분자의 Fc 및 Fab 조각(예를 들어, Fc 돌연변이 T307Q/Q311V/A378V)은 전체 효능의 추가 개선을 위해 ADCC 및 ADCP와 같은 이펙터 기능을 향상시켰다.

[0365] **예방적 용도를 위해 반감기를 개선하기 위한 FX-0-1-m3의 재스캐폴딩**

[0366] *대체 생식세포계열 스캐폴드로의 FX-0-1-m3 특이성 결정 영역(SDR)의 이식*

[0367] 대체 생식세포계열은 항체 반감기를 개선할 수 있기 때문에, 항-헤마글루티닌(HA) 항체인 FX-0-1-m3의 SDR을 재스캐폴딩하였다. 항체의 인간화와 유사한 방식으로 이식을 수행하였다. H1 및 H3에의 결합을 유지하고 개선된 생물물리학적 성질도 나타내는 다수의 스캐폴드를 확인하였다. VH-169 생식세포계열에 기반한 재스캐폴딩 디자인은 항체의 PK를 유의미하게 개선하였다(도 4a 및 4b). 추가 실험은 J 유전자에 의해 코딩된 HCDR3 염기의 변화가 새로운 스캐폴드에서 항체의 개선된 PK의 원인임을 보여주었다. 도 4a에 나타낸 바와 같이, 재스캐폴딩된 항체 분자인 FX-122-4-215는 관련 동물 모델에서 반감기의 개선을 입증하였고, 도 4b에 도시된 바와 같이, 다중 반응성 어세이에서도 개선을 보였다. 결론적으로, 이 데이터는 항체 분자의 프레임워크의 미묘한 변화가 CDR 루프의 위치 및/또는 동역학에 영향을 미칠 수 있고 항체 분자의 PK에 영향을 미칠 수 있음을 입증한다.

[0368] *FX-0-1-m3 표면 상의 예측된 소수성 클러스터 및 CDR 부위*

[0369] FX-0-1-m3에서 표면 소수성 잔기를 가진 4개의 잠재적인 응집 부위를 인 실리코 분석으로 확인하였다. 도 5a에 나타낸 바와 같이, 부위 I은 FX-0-1-m3의 표면 상에서 발견된 가장 큰 소수성 클러스터이었고, HCDR3의 5개 아미노산으로 구성되었고 HA 결합에 중요하다. 부위 II는 HCDR3의 L98 잔기 및 HCDR1의 Y32 잔기에 의해 형성된 HCDR3 몸통 도메인에 위치하였다. 부위 III은 LCDR1의 경계에 위치한 소수성 클러스터이었고 3개의 잔기(F27d, Y29 및 Y92)로 구성된다. 부위 IV(소수 부위)는 LCDR2의 경계에 위치하고 단일 아미노산 Y53을 함유한다. 도 5b에 도시된 바와 같이, 상기 4개의 부위는 주로 HCDR3 및 LCDR1 영역에서 수렴한다.

[0370] *VH의 프레임워크의 조작에 의한 친화성 향상*

- [0371] FX-0-1-m3 항체의 VH:FWR3(프레임워크 3) 영역(잔기 73 내지 76, HCDR4로서도 지칭됨)은 HA 폴리펩타이드의 HA1 도메인과 매우 가깝다. 항체 경계면 면적의 증가는 소수성 모양 및 상보성을 개선할 수 있었다. 모든 이용 가능한 H3 구조에서 HA 폴리펩타이드의 위치 278에 있는 C $\beta$  원자는 FX-0-1-m3 항체의 VH의 위치 N76의 극성 측쇄를 향하는 것으로 관찰되었다. VH의 위치 76에서 지방족 또는 방향족 아미노산의 삽입이 위치 N278에서 HA 폴리펩타이드와의 개선된 소수성 상보성을 제공할 수 있는지를 확인하기 위해 이것을 조사하였다. HFWR3 잔기 S74, K75 및 N76의 돌연변이(S74Y/W, K75Y/W, N76S/L/F/W)는 친화성을 유의미하게 개선하였다. 예를 들어, FX-0-1-m3 항체의 위치 76에서 L 또는 W로의 돌연변이는 H3 HA에의 결합을 증가시켰고, FX-0-1-m3 항체의 위치 75에서 W로의 돌연변이는 H3 HA에의 결합을 증가시켰다.
- [0372] **실시예 2: 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 예방적 용도를 위한 인간 항체 분자의 조작**
- [0373] 이 실시예에서, 특별히 디자인된 속성을 가진 예시적인 항체 분자인 FX-0-1-m3을 조작하였다. 이 속성은 예를 들어, 다양한 인플루엔자 서브타입들 및 균주들에 걸쳐 보존되고 그의 돌연변이 능력 면에서 제한된, 헤마글루티닌의 에피토프의 표적화; 다양한 서브타입의 HA에 대한 강한 결합 친화성(Kd  $\leq$  1 nM); 강력한 중화 활성(IC<sub>50</sub>  $\leq$  2  $\mu$ g/ml); 긴 생체내 순환 반감기(예를 들어, 계절 장기간 보호를 제공하기 위함); 목표 용량의 피하/근육내 투여를 뒷받침하는 용해도 및 점도; 및 상기도에서 충분한 이용 가능성으로 이어지는 점막 수송을 포함하였다.
- [0374] 상기 성질을 가진 항체를 확인하기 위해, 인플루엔자 A 바이러스에 대한 넓은 중화 활성을 가진 예시적인 인간 항체인 FX-0-1-m3을, 예방적 투여에 적합한 성질을 갖도록 조작하였다. 이 실시예에서, 반감기를 적어도 45일까지 연장하고 H3 HA 단백질에 대한 항체의 친화성을 향상시키도록 Fab 및 Fc 영역을 조작하였다. 조작된 항체 사례를 들어, 인플루엔자 A 감염에 대한 계절 장기간 보호를 위한 피하 투여에 적합한지도 평가하였다.
- [0375] *항체 조작의 개요*
- [0376] 인플루엔자에 대한 단일 투여 예방제로서 항체의 용도를 뒷받침하기 위해, 항체가 계절성 균주(H1N1 및 H3N2 서브타입)에 대한 광범위한 활성을 갖고 유효 농도에서 전체 계절(예를 들어, 약 5개월 내지 6개월) 동안 표적 장치에서 이용될 수 있는 것이 바람직할 것이다. 추가로, 근육내 또는 피하(SubQ) 투여를 뒷받침하기 위해, 항체가 고농도(예를 들어, 약 100 mg/ml 초과)로 제제화될 수 있는 것이 바람직하였다.
- [0377] 안정성 연구는 예시적인 항체 FX-0-1-m3이 4°C에서 적어도 24개월 내지 36개월 동안 열적으로 안정하고 연장된 기간 동안 혈청에서 활성을 유지함을 보여주었다. 구체적으로, 사이노몰구스 원숭이에서의 독성학 연구는 혈청 중의 FX-0-1-m3이 최종 투약으로부터 적어도 42일 후에 HA에의 결합을 유지함을 보여주었다. 또한, 제제 연구는 저점도(< 10 cP)를 유지하면서 148 mg/ml만큼 높은 농도로 제제화될 수 있으므로, SubQ/IM 투여를 뒷받침한다는 것을 보여주었다. 이것은 고농도(>100 mg/ml)에서 쉽게 용해될 수 있었고, 동적 광 산란 연구는 예시적인 항체가 더 높은 농도(>25 mg/ml)에서 이량체로서 존재함을 보여주었다.
- [0378] 예시적인 항체 분자의 바람직한 성질을 유지하면서 군 2 HA(특히, H3)에 대한 약동학, 물리화학적 성질 및 친화성을 더 향상시키도록 FX-0-1-m3을 변형시켰다. 변형된 항체 분자를 이하에 기재된 바와 같이 생성하였다. "FX-XXX-YY-ZZZ" 형식의 식별기호를 후보 항체 분자에 배정하였고, 이때 XXX는 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) 중쇄 서열을 표시하였고, YY는 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) 경쇄 서열을 표시하였고, ZZZ는 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) Fc 도메인 변이체를 표시하였다.
- [0379] *Fc 조작*
- [0380] 중성 및 산성 pH에서 Fc 도메인과 FcRn의 상호작용을 조사하기 위해 구조적 및 네트워크 기반 프레임워크를 개발하였다. 반감기의 향상을 부여하고 ADCC 및 CDC와 같은 이펙터 기능을 유지하거나 향상시키는 다수의 Fc 변이체를 확인하였다. DF215(본원에서 FcMut215로서도 알려짐)는 사이노몰구스 원숭이에서 대조군 항체의 반감기를 3배 이상 향상시키는 것으로 밝혀진 이러한 Fc 도메인 변이체(Fc 돌연변이 Q307/V311/V378을 포함함) 중 하나이다. DF215는 열적으로 안정적이었고 ADCC 활성을 향상시키는 것으로 확인되었다. 여기서, DF215는 예시적인 항체의 Fab와 조합되어 항체 분자 FX-0-1-215를 생성하였다. FX-0-1-215의 약동학적 성질을 Tg276 형질전환 마우스에서 평가하였을 때, 이것은 모 FX-0-1-m3 mAb보다 유의미하게 더 오랫동안 혈청에서 지속되었다(도 7). 따라서, 반감기 연장을 위한 선두 후보에 포함시키기 위해 DF215 Fc 도메인을 선택하였다.
- [0381] *개선된 생물물리학적 성질을 위한 Fab 조작*
- [0382] 항체의 Fab 도메인은 예를 들어, (i) 혈청 및 세포 성분과의 상호작용, (ii) 유체상 피노사이토시스 속도에 미치는 영향, (iii) 수용체 매개 엔도사이토시스(내생성 표적을 표적화하는 항체의 경우), (iv) 항-약물 항체의

존재, 및 (v) Fc-FcRn 상호작용에 미치는 영향을 포함하는 다양한 요인을 통해 순환 반감기에 영향을 미칠 수 있다. 상기 확인된 바와 같이, DF215 돌연변이를 포함시킴으로써 반감기를 연장할 수 있다. Fab 조각은 반감기를 더 향상시킬 추가 기회를 제공한다. 낮은 용융 온도, 전하, 자가 상호작용, 조직에의 비특이적 결합 및 일반적인 다중반응성과 같은 성질은 모두 반감기에 불리한 영향을 미칠 수 있는 특성이다.

[0383] 예시적인 항체의 이 많은 생물물리학적 성질들 중 대다수를, 어세이 패널을 통해 평가하고자 하였다. 항체 분자 FX-0-1-m3(FX-0-1-m3의 중쇄, GS->RT Cκ 변이체 및 중쇄 불변 영역 G1m3 동종이형을 포함함)을 사용하여 이 어세이를 수행하였다. SYPRO™ Orange를 사용하여 시차 주사 형광측정(DSF)으로 열 안정성을 측정하였다. 형광 곡선의 1차 도함수를 취하고 국소 최대 y 값을 확인함으로써 CH2, CH3 및 Fab 도메인의 용융 온도(Tm)를 변성 프로파일로부터 유추할 수 있다. 인간 CH2 도메인은 약 69°C에서 언폴딩하고, 인간 CH3 도메인은 약 85°C에서 언폴딩하고, Fab 언폴딩 온도는 항체 사이에 크게 상이하다. 예시적인 항체의 Fab 도메인의 용융 온도를 평가하기 위해, 파파인 처리 후 그의 Fab를 정제하였다. DSF 분석은 Fab 도메인의 언폴딩이 CH2 언폴딩 온도와 가까운 약 70°C에서 일어났음을 보여주었다. 따라서, 전체 길이 FX-0-1-m3은 DSF에서 평가될 때 약 69°C에서 단일 언폴딩 신호를 보였다(표 3).

**표 3**

FX-0-1-m3 Fab 및 전체 길이 항체 길이 항체 FX-0-1-m3에 대한 Tm 값

| mAb           | Tm(°C) (CH2) | Tm(°C) (CH3) | Tm(°C) (Fab) |
|---------------|--------------|--------------|--------------|
| FX-0-1-m3-Fab | N/A          | N/A          | 70.65        |
| FX-0-1-m3     | 69.51        | 검출 불가능함      | 검출 불가능함      |

[0384]

[0385] 생물층 간섭계(BLI) 다중반응성 어세이를 이용하여 FX-0-1-m3의 다중반응성의 평가를 수행하였다. 요약하건대, 다중클론 인간 IgG를 항-인간 CH1 바이오센서에 고정시킨 후, 검사 항체의 패널에 노출시켰다. 검사 항체와 로딩된 바이오센서의 과도한 결합은 바이오센서 상에서 질량의 이동을 야기함으로써, BLI 신호의 증가를 야기하였다. BLI 신호의 증가는 항체가 다중클론 인간 IgG에 비특이적으로 결합함을 표시할 것이다. 표 4는 FX-0-1-m3 및 대조군 항체에 대한 최대 신호를 요약하고, 이때 더 높은 최대 신호는 항-인간 CH1 바이오센서 상의 인간 다중클론 항체에의 더 비특이적 결합을 암시한다. FX-0-1-m3은 이 어세이에서 상대적으로 높은 다중반응성을 나타내었다.

**표 4**

BLI에 의해 측정되었을 때 다양한 항체들에 대한 다중반응성에 대한 최대 신호 측정(결합 반응)

| mAb       | 최대 신호(nm) |
|-----------|-----------|
| 대조군 항체    | 0.046     |
| FX-0-1-m3 | 0.738     |

[0386]

[0387] 다중반응성을 검사하는 것 이외에, AC-SINS 어세이를 수행하여 FX-0-1-m3이 자가-응집하는 성향을 정량하였다. AC-SINS 어세이는 다중클론 포획 항체로 미리 코팅된 금 나노입자 주위에 mAb의 희석 용액을 농축하는 단계를 포함한다. 고정된 mAb들 사이의 상호작용은 입자간 분리 거리를 줄이고 플라즈몬 파장을 증가시켜, 금 콜로이드 용액의 색상을 변경시킨다. 표준 플레이트 판독기를 이용하여 이 색상 변화 또는 최대 파장 변화를 정량할 수 있다. 자가-상호작용하는 성향을 가진 항체는 적색 이동된 플라즈몬 파장을 나타낸다(파장 최대 흡광도의 변화로서 검출됨). 표 5는 포물선 정점뿐만 아니라, 530 nm에서 FX-0-1-m3 및 대조군 mAb에 대한 기준으로부터의 정점 이동도 보여준다. 더 높은 정점 이동 값을 가진 항체는 더 높은 자가-상호작용 성향을 가진다. FX-0-1-m3은 20 nm보다 더 큰 정점 이동과 함께 높은 자가-응집 성향을 나타내었다.

**표 5**

다양한 항체들의 포물선 정점(nm) 및 정점 이동(nm)을 비교하는 AC-SINS 어세이

| 항체        | 포물선 정점(nm) |       | 평균 정점 (nm) | 정점 이동(nm) - 2회 실험 |      | 평균 정점 이동 (nm) |
|-----------|------------|-------|------------|-------------------|------|---------------|
|           | 535.1      | 537.3 |            | 5.1               | 7.3  |               |
| 대조군 mAb   | 535.1      | 537.3 | 536.2      | 5.1               | 7.3  | 6.2           |
| FX-0-1-m3 | 556.5      | 550.8 | 553.7      | 26.5              | 20.8 | 23.7          |

[0388]

[0389]

[0390]

[0391]

[0392]

[0393]

크기 배제 크로마토그래피로도 FX-0-1-m3을 평가하였다. FX-0-1-m3은 페노메닉스 Bio-Sep S3000 컬럼에서 분리될 때 약 8분에서 용출되는 대다수의 전형적인 항체에 비해 약 19분에서 용출되었다(도 8). 이것은 상기 항체와 컬럼 매트릭스의 결합을 시사하였다.

DSF, 다중반응성, AC-SINS 및 SEC 데이터의 조합은 FX-0-1-m3이 비정상적인 생물물리학적 성질을 갖고 이를 향상시키기 위한 조작 노력이 (예를 들어, 반감기를 연장함으로써) 예방적 항체의 개발에 유리함을 암시하였다. 프레임워크 영역 및 CDR 둘 다 많은 생물물리학적 성질에 영향을 미칠 수 있다. 이와 같이, FX-0-1-m3의 FWR 및 CDR 둘 다의 변형의 영향을 생물물리학적 성질 및 약동학적 성질에 대한 영향과 관련하여 평가하였다.

대체 인간 생식세포계열에의 FX-0-1-m3 CDR 잔기의 제스캐폴딩

항체 분자 FX-0-1-m3의 CDR을 대체 인간 VH 및 VL 생식세포계열에 제스캐폴딩하고 항원 결합 및 생물물리학적 성질에 대한 이의 영향을 평가하였다.

FX-0-1-m3의 원래 VH 및 VL 스캐폴드는 일반적으로 우수한 생물물리학적 성질을 가진 각각 인간 VH3-30\*01 및 VK4-1 생식세포계열로부터 유래한다. 많은 HA 스템 결합 항체들은 VH1-69\*04 생식세포계열에 속하고, FX-0-1-m3의 VH-CDR을 VH1-69\*04에 이식하였을 뿐만 아니라 VH3-30\*01, VH3-30\*02, VH3-30-03\*03 및 VH1-8\*01을 비롯한 다른 생식세포계열 프레임워크에도 이식하였다. 유사하게, VK-CDR을 VK1-39\*01, VK4-1\*01 및 VK3-15\*01 생식세포계열 프레임워크에 이식하였다. 또한, 베르니에 잔기에서 선택된 프레임워크 돌연변이를 가진 이 생식세포계열 프레임워크의 변이체도 검사하였다. 3개의 VH 생식세포계열 및 3개의 VL 생식세포계열을 대표하는 10개의 VH 및 6개의 VL을 디자인하였다(표 6).

**표 6**

제스캐폴딩된 FX-0-1-m3 변이체에 대한 생식세포계열 사용

| ID    | 변이체(중쇄)   | 생식세포계열        | 생식세포계열 동일성(%) |
|-------|-----------|---------------|---------------|
| VH-0  | 예시적인 항-HA | IGHV3-30-3*02 | 87.8          |
| VH-3  | des_VH1_1 | IGHV3-30-3*02 | 95.9          |
| VH-4  | des_VH1_2 | IGHV3-30*01   | 94.9          |
| VH-5  | des_VH1_3 | IGHV3-30*01   | 93.9          |
| VH-6  | des_VH1_4 | IGHV3-30*01   | 94.9          |
| VH-7  | des_VH2_1 | IGHV3-30*02   | 91.8          |
| VH-8  | des_VH2_2 | IGHV3-30*02   | 92.9          |
| VH-9  | des_VH3_1 | IGHV1-69*04   | 83.7          |
| VH-10 | des_VH3_2 | IGHV1-69*04   | 84.7          |
| VH-11 | des_VH4_1 | IGHV1-8*01    | 84.7          |
| VH-12 | des_VH4_2 | IGHV1-8*01    | 84.7          |
| VK-0  | 예시적인 항-HA | IGKV1-39*01   | 85.9          |
| VK-2  | des_VL1_1 | IGKV1-39*01   | 87.9          |
| VK-3  | des_VL1_2 | IGKV1-39*01   | 89.9          |
| VK-4  | des_VL2_1 | IGKV4-1*01    | 92.1          |
| VK-5  | des_VL2_2 | IGKV4-1*01    | 91.1          |
| VK-6  | des_VL3_1 | IGKV3-15*01   | 84.8          |
| VK-7  | des_VL3_2 | IGKV3-15*01   | 85.9          |

[0394]

[0395] VH 및 VL 함유 플라즈미드를 조합 방식으로 평가하였고 총 60개의 항체를 소규모 Expi293 배양에서 발현시켰다. 상청액을 형질감염으로부터 4일 후에 수거하였고 항체 발현을 옥테트(Octet)로 측정하였다(도 9a). 중쇄 FX-VH-11을 함유하는 모든 항체 및 FX-VH-12를 함유하는 대다수의 항체를 제외한 대다수의 조합은 잘 발현되었다. 상청액을 HA 결합 ELISA에 사용하여, H1(A/CA/09/2007) 및 H3(A/브리스반/10/2007)에 대한 새로 디자인된 항체의 결합 성질에 대해 검사하였다(도 9b 및 9c). 모든 조합은 H1 HA에 결합되었으나; H3 HA의 경우에는 차등 결합이 관찰되었다. 특히, 중쇄 FX-VH-11 및 FX-VH-12를 함유하는 모든 항체는 경쇄 FX-VK-5를 함유하는 일부 항체와 함께 H3에의 감소된 결합을 나타내었다.

[0396] 대규모 발현 및 정제에 대해 평가하고 결합 성질 및 생물물리학적 성질을 평가하기 위해 이 초기 세트로부터 18개 조합의 패널을 선택하였다(표 7). H1 및 H3에의 결합을 유지하고 생물물리학적 성질이 개선된 다수의 스캐폴드를 확인하였다. VH1-69 VH 생식세포계열에 기반한 재스캐폴딩된 디자인이 특히 관심을 끌었다.

**표 7**

VIS-FLX 스캐폴드 디자인에 대한 생물물리학적 및 기능적 데이터 세트

| 항체         | SEC 용출 시간(분) | AC-SINS 정점 x-좌표(nm) | AC-SINS 위 직장(nm) | 다중반응성 옥테트 최대 결합 반응(nm) | TM(°C) |
|------------|--------------|---------------------|------------------|------------------------|--------|
| FX-0-1-m3  | 10.5         | 550.5               | 2.48E+05         | 0.775                  | 68.9   |
| FX-3-2-m3  | 12.2         | 546.3               | 2.07E+05         | 0.521                  | 68.8   |
| FX-3-3-m3  | 11.7         | 541.6               | 2.01E+05         | 0.485                  | 68.5   |
| FX-3-6-m3  | 13.1         | 552.3               | 1.80E+05         | 0.774                  | 68.5   |
| FX-4-2-m3  | 11.4         | 550.7               | 1.92E+05         | 0.758                  | 68.5   |
| FX-5-2-m3  | 12.6         | 555.9               | 2.21E+05         | 0.992                  | 68.8   |
| FX-5-4-m3  | 11.7         | 553.3               | 1.55E+05         | 0.875                  | 67.9   |
| FX-5-6-m3  | 13.4         | 553.7               | 2.28E+05         | 1.134                  | 68.5   |
| FX-6-2-m3  | 11.5         | 556.1               | 3.01E+05         | 0.798                  | 68.8   |
| FX-7-6-m3  | 13.2         | 551.5               | 1.89E+05         | 0.703                  | 68.8   |
| FX-8-3-m3  | NA           | 555.2               | 1.93E+05         | 0.343                  | 68.5   |
| FX-8-6-m3  | NA           | 553.8               | 1.79E+05         | 1.007                  | 68.5   |
| FX-8-7-m3  | NA           | 554.9               | 1.58E+05         | 0.795                  | 68.5   |
| FX-9-4-m3  | NA           | 541.0               | 1.71E+05         | 0.345                  | 68.5   |
| FX-10-2-m3 | NA           | 554.5               | 2.56E+05         | 0.681                  | 68.5   |
| FX-10-4-m3 | NA           | 551.8               | 1.67E+05         | 0.585                  | 68.5   |
| FX-10-6-m3 | NA           | 552.7               | 1.50E+05         | 0.862                  | 68.2   |
| FX-11-4-m3 | NA           | 545.9               | 1.46E+05         | 0.430                  | 70.3   |
| FX-12-2-m3 | NA           | 547.9               | 1.79E+05         | 0.391                  | 68.8   |

[0397]

[0398] CDR의 조작

[0399] 디스커버리 스튜디오(Discovery Studio) 및 아그레스칸(Aggrescan)3D 소프트웨어를 이용하여 공간적 응집 성향(SAP) 부위 계산을 수행하였다. 예시적인 항-HA 항체 분자 FX-0-1-m3의 정적 모델을 사용하여, CDR 잔기를 포함하는 4개의 소수성 부위/패치(I 내지 IV)를 확인하였다(도 5a).

[0400] 부위 I은 HCDR3의 5개 아미노산으로 구성된, FX-0-1-m3의 표면에서 발견된 가장 큰 소수성 클러스터이었다. 이 부위는 HA 결합에 중요하였다. 더 낮은 소수성을 가진 아미노산 또는 극성 아미노산으로의 부위 I 잔기의 단일 또는 이중 돌연변이를 수행하였다(L100bQ/N, Y100cF/M/R, F100dQ, E100eD/R, W100fH/R, L100gM/N, S100hN). 이 변이체들 중 대다수는 SEC 용출 시간을 9분 미만까지 감소시켰으나, AC-SINS 어세이에서는 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않았다(표 8). 추가로, 이 부위에서의 돌연변이들 중 대다수는 H3 HA에의 결합을 감소시켰거나 제거하였다(표 8). 어떠한 변이체도 H3 HA 결합을 유지하면서 생물물리학적 특성을 개선하지 못하였다.

표 8

SAP 부위 I 의 조작

|             |           |                |        |       |       |        |
|-------------|-----------|----------------|--------|-------|-------|--------|
| FX-14-1-m3  | 3-30-3*02 | F100dC, L100gC | 548.56 | 0.599 | 96.6  | >20000 |
| FX-17-9-m3  | 3-30-3*02 | W100fC         | 557.67 | 0.619 | 994.8 | >20000 |
| FX-19-1-m3  | 3-30-3*02 | L100gM, S100hN | 557.78 | 1.127 | 8.7   | 371.9  |
| FX-20-10-m3 | 3-30-3*02 | F100dQ         | 537.50 | 0.481 | 23.7  | >20000 |
| FX-26-10-m3 | 3-30-3*02 | L100gN         | 545.98 | 0.572 | 10.4  | >20000 |
| FX-37-10-m3 | 3-30-3*02 | L100aN, F100dY | 555.96 | 0.749 | 54.9  | >20000 |
| FX-38-10-m3 | 3-30-3*02 | L100aQ, F100dY | 551.76 | 0.635 | 5.5   | >20000 |
| FX-39-10-m3 | 3-30-3*02 | W100fH         | 554.31 | 0.510 | 9.0   | >20000 |
| FX-40-10-m3 | 3-30-3*02 | W100fR         | 554.23 | 0.549 | 12.6  | >20000 |
| FX-51-1-m3  | 3-30-3*02 | Y100cM         | 550.64 | 0.594 | 6.0   | >20000 |
| FX-62-1-m3  | 3-30*18   | Y100cM         | 550.41 | 0.534 | 17.1  | >20000 |

[0401]

[0402]

SAP 부위 II는 HCDR3의 L98 잔기 및 HCDR1의 Y32 잔기에 의해 형성된 HCDR3 몸통 도메인에 위치하였다. 위치 VH 98에서 Asn으로의 Leu의 돌연변이(L98N)는 대조군 mAb와 비교될 때 낮은 다중반응성과 AC-SINS 및 전형적인 SEC 항체 용출 시간으로 생물물리학적 성질을 현저히 개선하였다(표 9). 그러나, 이 단일 돌연변이의 도입은 군 2 HA 결합을 완전히 제거하였다. L98D 및 L98Q와 같은 L98의 다른 돌연변이는 마찬가지로 군 2 HA 결합을 상실 시키면서 생물물리학적 성질의 중간 정도의 개선을 보여주었다. L98의 소수성 측쇄는 HA2의 보존된 N53 잔기와 상호작용하였다. N53 잔기가 군 1 및 군 2 HA에 걸쳐 보존되었지만, L98N 변이체와 군 2 HA의 결합의 결여는 특히 H3 HA와 같은 군 2 HA에 대한 이 상호작용의 중요성을 강조하였다. L98 변이체를 사용하여 H3 결합을 회복시키고자 하는 추가 조작 노력은 성공적이지 못하였다. SAP 부위 II의 다른 잔기는 Y32이었다. Y32의 측쇄 방향족 고리는 HCDR3 입체구조를 지지하였다. 이 부위의 돌연변이, 예컨대, Y32R은 생물물리학적 성질을 약간 개선하면서 HA 결합을 유지하였다.

표 9

SAP 부위 II 의 조작

|             |           |                                                     |        |       |        |         |
|-------------|-----------|-----------------------------------------------------|--------|-------|--------|---------|
| FX-65-1-m3  | 3-30-3*02 | L98A                                                | 555.31 | 0.662 | 2.7    | >20000  |
| FX-71-1-m3  | 3-30-3*02 | L98D                                                | 552.47 | 0.387 | 9.1    | >20000  |
| FX-56-1-m3  | 3-30-3*02 | L98I                                                | 552.53 | 0.773 | 8.9    | >20000  |
| FX-72-1-m3  | 3-30-3*02 | L98K                                                | 553.66 | 0.734 | 3.1    | >20000  |
| FX-69-1-m3  | 3-30-3*02 | L98M                                                | 559.92 | 0.872 | 2.0    | 10367.0 |
| FX-24-1-m3  | 3-30-3*02 | L98N, Y100cM                                        | 535.07 | 0.112 | 16.4   | >20000  |
| FX-27-10-m3 | 3-30-3*02 | L98N, Y100cM,<br>L100gN,<br>S(100H)N                | 533.46 | 0.120 | 3005.8 | >20000  |
| FX-52-1-m3  | 3-30-3*02 | L98N                                                | 531.58 | 0.149 | 18.5   | >20000  |
| FX-52-10-m3 | 3-30-3*02 | L98N                                                | 532.98 | 0.126 | 17.6   | >20000  |
| FX-61-1-m3  | 3-30*18   | L98N                                                | 532.38 | 0.123 | 41.9   | 4406.4  |
| FX-61-10-m3 | 3-30*18   | L98N                                                | 531.76 | 0.139 | 19.1   | >200000 |
| FX-64-1-m3  | 3-30-3*02 | T30S, L98N                                          | 534.74 | 0.215 | NA     | NA      |
| FX-64-21-m3 | 3-30-3*02 | T30S, L98N                                          | 533.67 | 0.206 | NA     | NA      |
| FX-64-22-m3 | 3-30-3*02 | T30S, L98N                                          | 533.39 | 0.211 | NA     | NA      |
| FX-64-23-m3 | 3-30-3*02 | T30S, L98N                                          | 536.67 | 0.285 | NA     | NA      |
| FX-25-1-m3  | 3-30-3*02 | L98Q, Y100cM                                        | 544.18 | 0.391 | 8.5    | >20000  |
| FX-53-1-m3  | 3-30-3*02 | L98Q                                                | 552.28 | 0.581 | 14.5   | 2019.9  |
| FX-70-1-m3  | 3-30-3*02 | L98R                                                | 557.89 | 0.948 | 3.3    | >20000  |
| FX-54-1-m3  | 3-30-3*02 | L98T                                                | 551.45 | 0.600 | 16.0   | >20000  |
| FX-55-1-m3  | 3-30-3*02 | L98V                                                | 552.07 | 0.773 | 17.1   | >20000  |
| FX-76-1-m3  | 3-30-3*02 | Y32F, L98R                                          | 554.26 | 0.778 | 3.8    |         |
| FX-113-3-m3 | 3-30-3*02 | T30S, Y32R,<br>G54A, N101D,<br>P102Y                | 558.56 | 0.373 | 3.6    | 51.2    |
| FX-127-4-m3 | 1-69*06   | T30S, S31T,<br>Y32R, G54A,<br>R97Q, N101D,<br>P102Y | 553.17 | 0.372 | 10.5   | 2303.9  |

[0403]

[0404]

부위 III은 3개의 잔기, 즉 F27d, Y29 및 Y92로 구성된, 경쇄에 위치한 소수성 클러스터이다. Y92 잔기의 측쇄 하이드록실 기반이 용매에 접근 가능하기 때문에, 이 부위는 돌연변이에 대해 고려되지 않았다. F27d는 군 2 HA 결합에 중요한 역할을 하는 것으로 확인되었다. F27d 및 Y29의 방향족 측쇄는 용매에 노출되었고 생식세포계열에의 서열 기반 정렬은 극성 잔기가 전형적으로 위치 27d 및 29에서 발견됨을 밝혔다. F27d 및 Y29를 극성 또는 산성 잔기로 돌연변이시킨 것, 예컨대, F27dS/Y29N 또는 F27dE/Y29E는 H3 HA 결합의 감소와 함께 개선된 생물물리학적 성질을 보여주었다(표 10).

표 10

SAP 부위 III 의 조작

|            |                   |        |       |     |         |
|------------|-------------------|--------|-------|-----|---------|
| FX-0-14-m3 | F27dS, Y29N, K30Q | 555.70 | 0.351 | 8.6 | 5822.2  |
| FX-0-24-m3 | F27dS, Y29N       | 553.86 | 0.386 | 6.0 | 669.0   |
| FX-0-25-m3 | F27dS, Y29D       | 543.11 | 0.357 | 6.8 | 4859.3  |
| FX-0-26-m3 | F27dS, Y29E       | 545.03 | 0.336 | 2.3 | 4606.3  |
| FX-0-27-m3 | F27dD, Y29N       | 542.63 | 0.365 | 5.9 | 2276.6  |
| FX-0-28-m3 | F27dD, Y29D       | 542.34 | 0.283 | 6.4 | >20000  |
| FX-0-29-m3 | F27dD, Y29E       | 539.43 | 0.389 | 7.0 | >20000  |
| FX-0-30-m3 | F27dE, Y29N       | 544.30 | 0.281 | 8.0 | >20000  |
| FX-0-31-m3 | F27dE, Y29D       | 535.78 | 0.288 | 9.1 | >20000  |
| FX-0-32-m3 | F27dE, Y29E       | 544.91 | 0.261 | 8.6 | >20000  |
| FX-0-33-m3 | F27dQ, Y29N       | 553.99 | 0.365 | 9.1 | 1028.6  |
| FX-0-34-m3 | F27dQ, Y29D       | 548.17 | 0.293 | 4.2 | 2824.9  |
| FX-0-35-m3 | F27dQ, Y29E       | 544.79 | 0.307 | 8.4 | 10194.0 |
| FX-0-36-m3 | F27dH, Y29N       | 550.69 | 0.382 | 9.4 | 670.2   |
| FX-0-37-m3 | F27dH, Y29D       | 551.73 | 0.336 | 8.1 | >20000  |
| FX-0-38-m3 | F27dH, Y29E       | 546.79 | 0.334 | 7.1 | 4877.0  |

[0405]

[0406]

SAP 부위 IV는 LCDR2의 단일 아미노산 Y53으로 구성되었다. 이 부위는 단일 아미노산으로만 구성된다는 점을 고려하여 이미 소수 부위로서 확인되었으나; 다른 부위의 돌연변이로부터의 결과를 고려하여, 이 부위의 변형이 생물물리학적 성질에 미치는 영향을 평가하였다. 이 부위를 VK 디자인 3 및 VK 디자인 4의 경쇄에서 각각 세린 및 트레오닌으로 돌연변이시켰다. 둘 다 개선된 개발 가능성 프로파일을 나타내고 H3 결합을 유지하는 항체 FX-8-3-m3 및 FX-9-4-m3에서 이들 2개의 경쇄를 발견하였다. 모 생식세포계열인 1-39\*01은 이 위치에서 세린을 함유하였다. 이 부위로부터의 소수성 티로신의 제거는 항체의 기능에 영향을 미치지 않았다(표 11). 공간적으로, Y53은 중쇄의 VH 잔기 N101 및 P102에 가까웠다(도 10). 실제로, (재스캐폴딩 활동의 일부로서) J 유전자에 의해 코딩된 HCDR3 몸통 영역의 위치 101 및 102에서 만들어진 변화의 조사는 생물물리학적 성질의 약간의 개선을 보여주었다(예를 들어, N101D/P102Y를 함유하는 FX-8-3-m3).

표 11

SAP 부위 IV 의 조작

|            |         |                               |     |       |      |       |
|------------|---------|-------------------------------|-----|-------|------|-------|
| FX-9-4-215 | 4-1*01  | R24K, I27bV, G51A, Y53T, L54R | 541 | 0.345 | 16.0 | 9.6   |
| FX-8-3-215 | 1-39*01 | W50A, G51A, Y53S, E55Q        | 555 | 0.334 | 11.7 | 233.0 |
| FX-0-92-m3 | 1-39*01 | Y53D                          | 559 | 0.491 | NA   | 52.6  |
| FX-0-93-m3 | 1-39*01 | Y53E                          | 554 | 0.772 | NA   | 33.7  |

[0407]

[0408]

중합하건대, 데이터는 4개의 표면 소수성 부위 각각의 조작이 항-HA 항체 분자의 생물물리학적 성질을 개선함을 표시한다. 그러나, 부위 I 및 II 돌연변이는 H3 HA 결합을 감소시켰다. 다른 한편으로, 부위 III의 돌연변이는 친화성의 상실을 낮추었고 생물물리학적 성질의 약간의 개선을 부여하였다. 따라서, 추가 평가를 위해 부위 III 조작된 돌연변이를 선택하였다.

[0409]

친화성 향상

[0410]

생물물리학적 성질을 개선하는 것과 병행하여, 결합 및 활성을 향상시키기 위해 예시적인 항-HA 항체 분자 FX-0-1-m3을 더 조작하였다. 에피토프 내에서, 군 1의 HA1-H38 잔기는 N-글리칸에 의해 변형된 N38로서 군 2에 존재하였다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 부피가 큰 이 N-글리칸의 존재는 항체

결합에 대한 입체 장애를 야기할 수 있고 광범위한 반응성 mAb의 감소된 친화성의 원인이 될 수 있다고 믿어진다. 일부 경우, 군 1 HA와 군 2 HA 사이의 다른 유의미한 서열 차이도 친화성의 감소에 기여하였을 수 있다.

[0411] 정전기적 상호작용을 향상시키기 위해, 항체 경계면의 내부 및 주변에서 하전된 HA 잔기를 확인하였고 2개는 mAb-HA 경계면 근처에 있는, 짝을 이루지 않은 염기성 하전된 HA 잔기(HA1:R315 및 HA2:K39)인 것으로 간주되었다. 설페이트 이온은 이 염기성 잔기와 상호작용할 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 이 설페이트 이온이 산성 항체 잔기로 대체될 수 있는 경우, koff 속도의 개선에 의해 유도될 가능성이 가장 높은 항체 친화성의 향상이 예상될 수 있다고 여겨진다. mAb와 HA1:R315의 상호작용을 향상시키기 위해, HCDR2 잔기 G54 및 N55를 돌연변이시키고(G54A/S, N55D/E) 결합에 대해 검사하였다; 친화성의 유의미한 향상은 관찰되지 않았다. G54A 돌연변이는 HCDR2 입체구조적 유연성을 감소시키는 것으로 간주되었고 덜 유연한 HCDR2는 군 2 HA의 매우 유연한 N38 글리칸에 인접하기 때문에 유리한 것으로 간주되었다. 추가로, LCDR1 및 LCDR3 내로의 산성 잔기의 도입은 HA2:K39 잔기와의 정전기적 상호작용을 향상시키는 것으로 간주되었다(도 11). LCDR1 잔기 Q27 및/또는 S27a를 산성 아미노산으로 돌연변이시키고 LCDR3 잔기 R93을 E로 돌연변이시켰다. Q27E/S27aD 이중 돌연변이체는 H3 HA에 대한 친화성의 약간의 개선을 보였다(표 12).

표 12

친화성 향상을 위한 LCDR1 조작

| 항체         | LCDR1 돌연변이        | AC-SINS | 옥테트 PR | EC50 H3 바블 (pM) | EC50 H3 퍼쓰 (pM) |
|------------|-------------------|---------|--------|-----------------|-----------------|
| FX-0-1-m3  | -                 | 554.6   | 0.795  | 37.0            | 101.1           |
| FX-0-14-m3 | F27dS, Y29N, K30Q | 541.5   | 0.346  | 349.4           | 5822.2          |
| FX-0-24-m3 | F27dS, Y29N       | 535.9   | 0.395  | 247.8           | 281.3           |
| FX-0-65-m3 | Q27E, S27aD       | 542.8   | 0.66   | 62.6            | 47.9            |
| FX-0-77-m3 | F27dW             | 536.9   | 0.78   | 34.2            | 29.3            |

[0412]

[0413] HCDR1 잔기 T28 내지 S31 및 HFWR3 잔기 S74 내지 N76은 하부 헤드 도메인 HA1 잔기 277 내지 280과 접촉하고 N278은 예측된 FX-0-1-m3 에피토프의 일부이다(도 6). 모든 사용 가능한 H3 구조에서 HA의 위치 278에 있는 C 베타 원자는 FX-0-1-m3의 VH N76의 극성 측쇄를 향하는 것으로 관찰되었다. VH 76과 같은 지방족 또는 방향족 아미노산의 삽입은 HA N278과 더 우수한 소수성 상보성을 제공할 것이라고 생각되었다. 모양 상보성을 향상시키고 경계면 면적을 증가시키기 위해, 이 FX-0-1-m3 잔기들을 부피가 큰 극성 및 소수성 잔기로 돌연변이시켰다. HCDR1 잔기의 돌연변이(T28N/Q/R, S31T/N/L/D/Q/H/Y)는 친화성의 유의미한 개선을 보이지 않았다. HCDR1 잔기 S30T/T31S의 돌연변이가 친화성을 개선하지 않았지만, 이들의 분자간 수소 결합 상호작용은 HCDR1 입체구조를 안정화시키는 것으로 생각되므로 유지되었다. 그러나, HFWR3 잔기 S74, K75 및 N76 돌연변이(S74Y/W, K75Y/W, N76S/L/F/W)는 친화성을 유의미하게 개선하였다(도 12).

[0414] 중쇄 디자인 VH123의 향상된 친화성을 기반으로, 친화성 향상을 위해 FWR3 잔기 S74, K75 및 N76의 돌연변이를 제안하였다. 결합 연구는 소수성 또는 방향족 잔기로의 이 잔기들의 돌연변이가 친화성을 2배 내지 4배 향상시킴을 보여주었다(도 12). K75 및 N76의 돌연변이는 항체의 생물물리학적 성질에 어떠한 유의미한 영향(음성 또는 양성)도 미치지 않았다. N76L 및 K75W 돌연변이를 친화성 향상 돌연변이로서 선택하고 조합하여 VH148(VH123 + S76L) 및 VH175(VH123 + K75W/S76L)를 생성하였다.

[0415] 선택된 항체 디자인의 약동학적 성질

[0416] FX-0-1-m3의 Fab 및 Fc 영역을 조작하는 주요 목적 중 하나는 생체내 반감기를 개선하는 것이었다. Fc 도메인 변이체 DF215는 FX-0-1-m3의 Fab와 함께 포함될 때 혈청 지속성을 연장하였다. 또한, 대체 생식세포계열에서 CDR을 제스캐폴딩하거나 확인된 소수성 패치에서 특정 돌연변이를 만들어 Fab 영역을 재조작하였다. 조작된 구축물들을 먼저 이들의 생물물리학적 성질 및 HA에의 결합에 대해 평가하였다. 생물물리학적 성질을 개선하는 것으로 확인된 선택된 구축물들을, 인간 FcRn을 함유하는 Tg276 형질전환 마우스에서 이들의 약동학에 대해 평가하였다. Tg276 마우스에서 평가된 항체는 표 13 및 14에 나열되어 있고 상이한 형질전환 마우스 연구로부터의 데이터는 도 13 및 14에 제시되어 있다.

표 13

Tg276 형질전환 마우스에서 연구된 항체 구축물

| 항체             | 실험    | 근거                                                           |
|----------------|-------|--------------------------------------------------------------|
| FX-0-1-m3      | JAX7  | WT 대조군                                                       |
| FX-0-1-215     | JAX7  | 변형된 Fc 도메인 포함의 영향                                            |
| FX-2-1-m3      | JAX7  | 생식세포계열 복귀돌연변이체                                               |
| FX-2-1-215     | JAX7  | 생식세포계열 복귀돌연변이체 + 변형된 Fc 도메인                                  |
| 대조군 Ab-m3      | JAX7  | 대조군 Ab                                                       |
| FX-0-1-m3      | JAX8  | WT 대조군                                                       |
| FX-0-1-215     | JAX8  | WT + 변형된 Fc 도메인                                              |
| FX-52-1-m3     | JAX8  | 부위 II 조작된 변이체. 생물물리학적 성질의 현저한 개선. H3 결합 없음.                  |
| FX-52-1-215    | JAX8  | 변형된 Fc 도메인을 포함하는 부위 II 조작된 변이체. 생물물리학적 성질의 현저한 개선. H3 결합 없음. |
| FX-8-3-m3      | JAX8  | 개선된 생물물리학적 성질을 가진 재스캐폴딩된 변이체                                 |
| FX-8-3-215     | JAX8  | 변형된 Fc 도메인을 포함하는, 개선된 생물물리학적 성질을 가진 재스캐폴딩된 변이체               |
| FX-9-4-m3      | JAX8  | 개선된 생물물리학적 성질을 가진 재스캐폴딩된 변이체(VH1-69)                         |
| FX-9-4-215     | JAX8  | 변형된 Fc 도메인을 포함하는, 개선된 생물물리학적 성질을 가진 재스캐폴딩된 변이체(VH1-69)       |
| 대조군 Ab-m3      | JAX8  | 대조군 항체                                                       |
| 대조군 Ab-215     | JAX8  | 변형된 Fc 도메인을 포함하는 대조군 항체                                      |
| FX-0-1-215     | JAX9  | WT + 변형된 Fc 도메인                                              |
| FX-107-3-215   | JAX9  | FX-0-1-m3 HCDR3을 가진 FX-8-3-215 유도체                           |
| FX-121-4-215   | JAX9  | HCDR3 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체                                |
| FX-122-4-215   | JAX9  | HCDR3 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체                                |
| FX-123-14-215  | JAX9  | FX-0-1-m3 HCDR3 + 부위 III 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체             |
| FX-0-1-215     | JAX10 | WT + 변형된 Fc 도메인                                              |
| FX-123-65-215  | JAX10 | VH123(VH1-69 생식세포계열 FX-0-1-m3) + LCDR1 돌연변이                  |
| FX-175-24-215  | JAX10 | FX-123-24-215의 친화성 향상된 변이체                                   |
| FX-175-83-215  | JAX10 | LCDR1 내에 돌연변이를 가진 FX-175-24-215의 변이체                         |
| FX-176-111-215 | JAX10 | LCDR1 내에 돌연변이를 가진 FX-107-24-215의 변이체                         |

[0417]

표 14

요약된 PK 연구 Tg276 형질전환 마우스에서 연구된 항체 구축물

| 항체            | 실험    | 근거                                                     |
|---------------|-------|--------------------------------------------------------|
| FX-0-1-215    | TGA8  | WT + 변형된 Fc 도메인                                        |
| FX-0-4-215    | TGA8  | FX-9-4-215의 PK 개선을 부여하는 데 있어서 VL의 역할                   |
| FX-123-14-215 | TGA8  | FX-0-1-m3 HCDR3 + 부위 III 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체       |
| FX-123-4-215  | TGA8  | FX-0-1-m3 HCDR3을 가진 FX-9-4-215 유도체                     |
| FX-124-4-215  | TGA8  | 대안적 HCDR3 몸통 잔기를 가진 FX-9-4-215 유도체                     |
| FX-9-1-215    | TGA8  | FX-9-4-215의 PK 개선을 부여하는 데 있어서 VH의 역할                   |
| FX-9-4-215    | TGA8  | 변형된 Fc 도메인을 포함하는, 개선된 생물물리학적 성질을 가진 채스캐폴딩된 변이체(VH1-69) |
| FX-0-1-215    | TGA9  | WT + 변형된 Fc 도메인                                        |
| FX-123-14-215 | TGA9  | FX-0-1-m3 HCDR3 + 부위 III 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체       |
| FX-123-24-215 | TGA9  | FX-0-1-m3 HCDR3 + 부위 III 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체       |
| FX-123-31-215 | TGA9  | FX-0-1-m3 HCDR3 + 부위 III 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체       |
| 대조군 Ab-215    | TGA9  | 변형된 Fc 도메인을 가진 대조군 항-인플루엔자 항체                          |
| FX-0-1-215    | TGA10 | WT + 변형된 Fc 도메인                                        |
| FX-107-77-215 | TGA10 | FX-0-1-m3 HCDR3 + 부위 III 돌연변이를 가진 FX-8-3-215 유도체       |
| FX-123-24-215 | TGA10 | FX-0-1-m3 HCDR3 + 부위 III 돌연변이를 가진 FX-9-4-215 유도체       |
| FX-148-24-215 | TGA10 | FX-123-24-215의 친화성 향상된 변이체                             |
| FX-148-84-215 | TGA10 | LCDR1 변이를 가진 FX-123-24-215의 친화성 향상된 변이체                |

[0418]

[0419]

각각의 경우 DF215 Fc 도메인의 포함은 Tg276 마우스에서 모든 항체들의 지속성을 향상시켰다. VH1-69 생식세포 계열에의 FX-0-1-m3 CDR의 채스캐폴딩은 반감기를 향상시켰다(FX-9-4-215). FX-9-4-215의 경우, 향상의 일부는 HCDR3 변화(J-유전자에 의해 코딩된 N101D/P102Y)의 포함에 기인하였다. 원래 HCDR3을 유지한 FX-123-4-215도 FX-0-1-215에 비해 향상된 지속성을 나타내었으나, 그의 반감기는 FX-9-4-215보다 더 낮았다. 추가로, 경쇄에서 부위 III 돌연변이를 포함하는 FX-123-14-215 및 FX-123-24-215는 FX-9-4-215에 필적할만한 반감기를 가졌다. 이들 중 FX-123-24-215는 FX-0-1-215에 필적할만한 H1 및 H3 HA에의 결합을 가졌다. 놀랍게도, 시험관내 중화 연구는 FX-123-24-215가 FX-0-1-215에 비해 유의미하게 덜 강력함을 밝혔다(도 15). FX-123-24-215의 친화성 향상 버전인 FX-174-24-215는 혈청에서 향상된 지속성을 여전히 부여하면서 FX-0-1-215의 효능을 유지하였다. 추가로, LCDR1에서 Q27D/S27aE 친화성 향상 돌연변이를 함유하는 FX-123-65-215는 반감기도 향상시켰다.

[0420]

요약하건대면, FX-0-1-m3의 PK를 개선하기 위한 다수의 경로를 확인하였다: 변형된 Fc 도메인의 포함; HCDR3 몸통의 재디자인, HCDR3 SAP 부위 II의 재디자인, LCDR1 SAP 부위 I의 재디자인, 및 위치 27 및 27a에서 LCDR1 재디자인. FX-0-1-m3의 기능을 유지하기 위한 최적 전략은 LCDR1의 재디자인과 함께 변형된 Fc 도메인의 추가이었다. LCDR1 SAP 부위 I에서의 재디자인을 위한 H3 중화의 감소로 인해, 이전에 기재된 친화성 향상 돌연변이(VH W75, L76)를 조합하여 기능을 유지하였다. 친화성 향상 중쇄와 LCDR1의 조작된 돌연변이(S27, N29d)를 견비하는 FX-175-24-215는 바람직한 물리화학적 성질 및 생물학적 성질을 유지하면서 Tg276 마우스에서 개선된 반감기를 보였다. 추가로, FX-123-65-215는 친화성 향상 돌연변이의 추가와 함께, 반감기를 개선하고 강력한 중화를 유지하는 LCDR1의 산성 잔기(E27, D27a)를 함유한다. 또한, FX-123-65-215는 향상된 ADCC 활성 및 ADCP 활성을 보인다(도 16).

[0421]

항-HA 항체의 선택

[0422]

추가 개발을 위해 VH107(VH3-30-3\*02), VH123(1-69\*06), VH148(1-69\*06), VH175(1-69\*06), VH176(VH3-30-3\*02) 및 VL24(VK1-39\*01), VL65(VK1-39\*01), VL83(VK1-39\*01), VL107(VK1-39\*01), VL110(VK1-39\*01) 및

VL111(VK1-39\*01) 항체를 선택하였다. 항체 조합 FX-123-65-215는 원래 항-HA 항체 분자에 필적할만한 결합 친화성 및 시험관내 중화 활성(도 15)을 가졌으나, 이펙터 기능(ADCC 및 ADCP 활성; 도 16)을 유의미하게 개선하였을 뿐만 아니라, 반감기도 유의미하게 향상시켰다(도 13). VH148 및 VH175는 VH123의 친화성 향상 버전이고, VL65와 조합되었을 때 H1 및 H3 바이러스 둘 다에 대한 더 강력한 시험관내 중화 활성을 나타내었다. VH148과 VH175의 다른 조합의 이용 가능한 PK 데이터에 기반할 때, FX-148-65-215 및 FX-175-65-215는 효능을 향상시키면서 VH123이 나타내는 개선된 반감기를 유지할 것으로 예상된다.

[0423] **참고자료의 포함**

[0424] 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참고로 포함되는 것으로 구체적 및 개별적으로 표시된 것처럼 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 모순이 있는 경우, 본 명세서의 임의의 정의를 포함하는 본원이 우선할 것이다.

[0425] **등가물**

[0426] 당분야에서 숙련된 자는 본원에 기재된 본 발명의 특정 실시양태의 많은 등가물을 인식할 것이거나 관용적인 실험만을 이용하여 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포함된다.

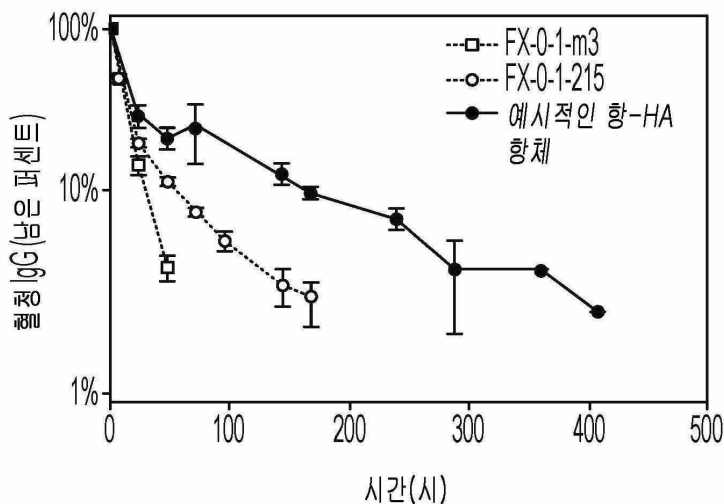
**도면**

**도면1**

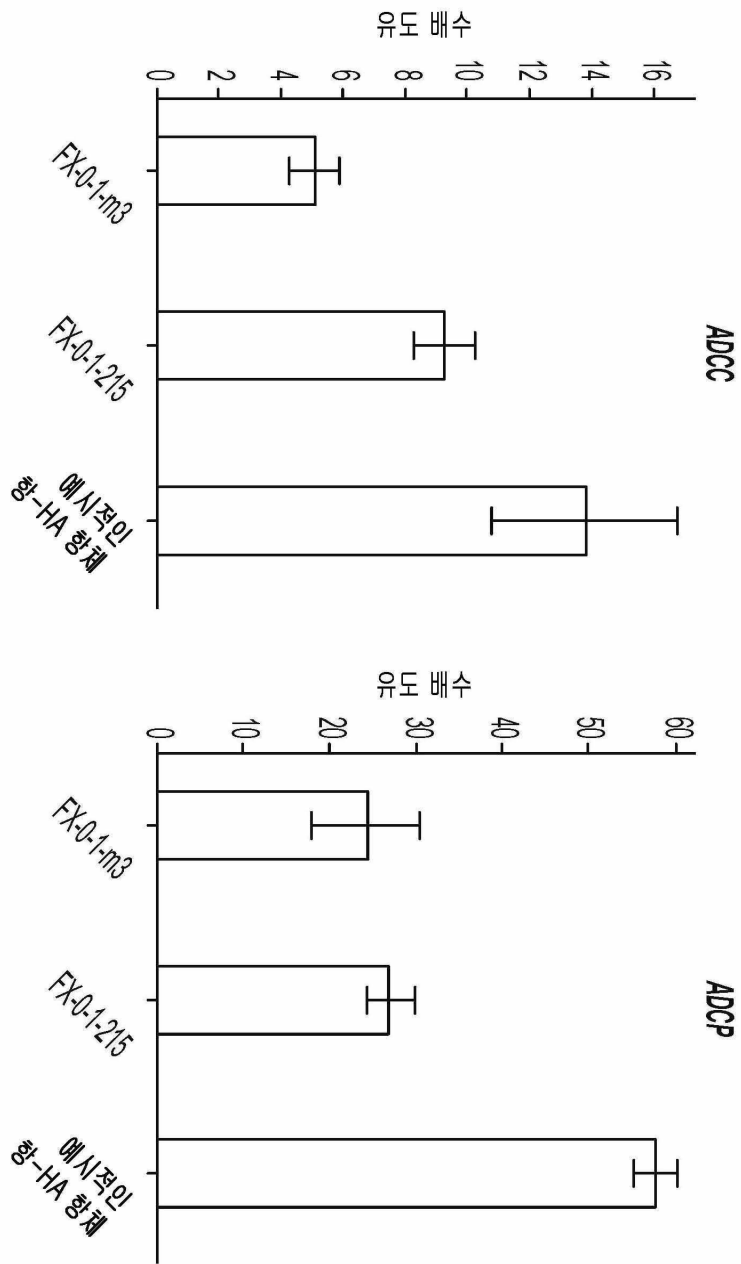
| 항체           | ELISA 결합 (EC <sub>50</sub> (pM)) |                      |
|--------------|----------------------------------|----------------------|
|              | H1 HA (A/Cal/07/09)              | H3 HA (A/HK/4801/14) |
| FX-0-1-215   | 11.1                             | 193.0                |
| 예시적인 항-HA 항체 | 13.0                             | 27.2                 |

| 항체           | 중화 (IC <sub>50</sub> (μg/ml))<br>(A/HK/4801/14 H3N2) |
|--------------|------------------------------------------------------|
| FX-0-1-215   | 1.73                                                 |
| 예시적인 항-HA 항체 | 1.17                                                 |

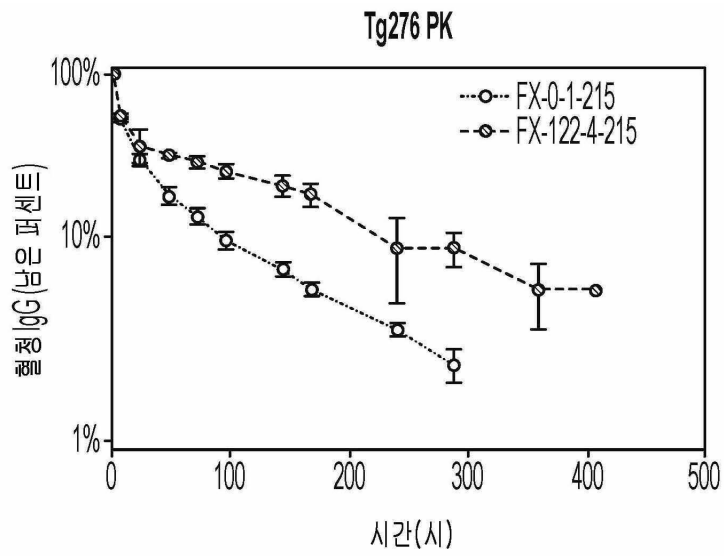
**도면2**



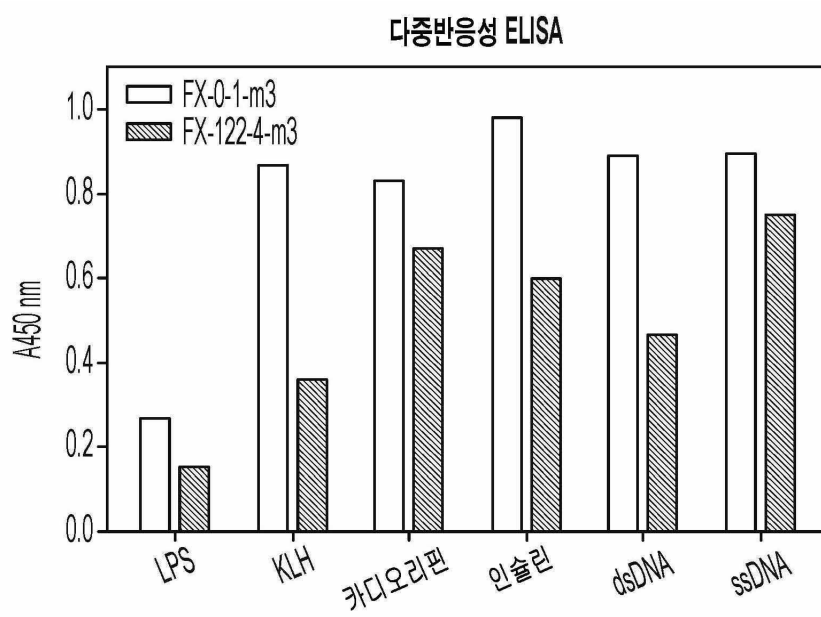
도면3



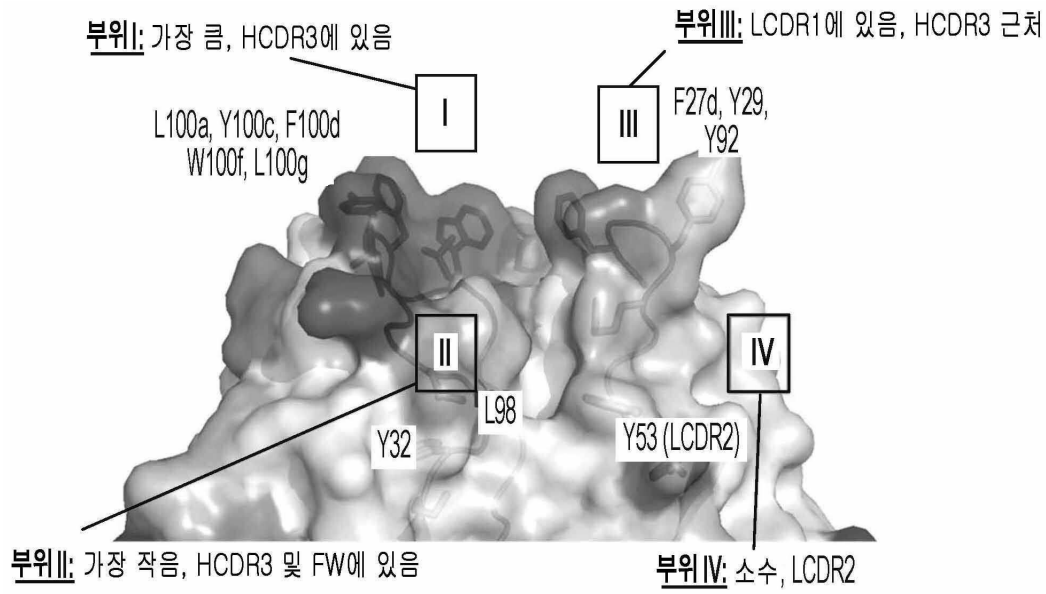
도면4a



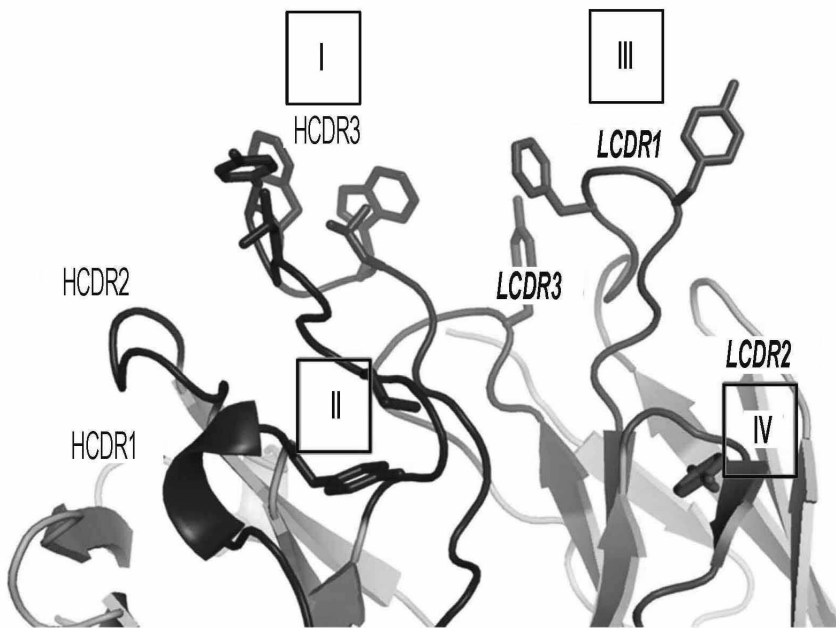
도면4b



도면5a

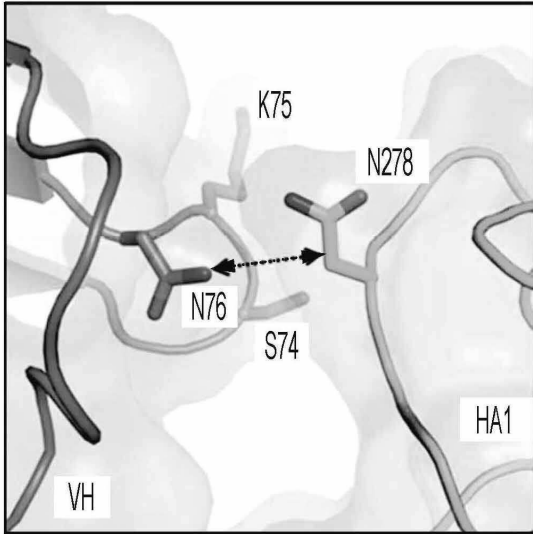


도면5b

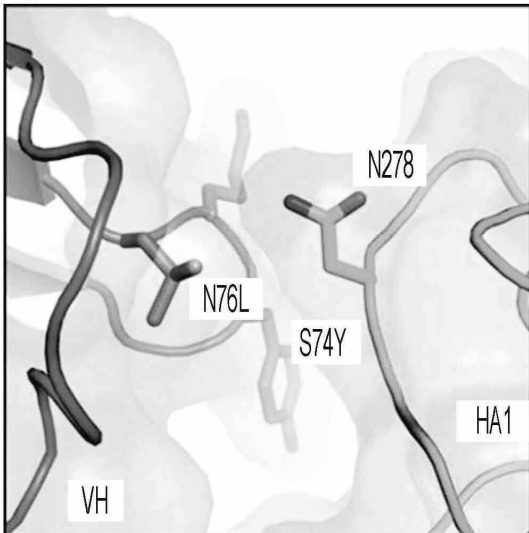


도면6

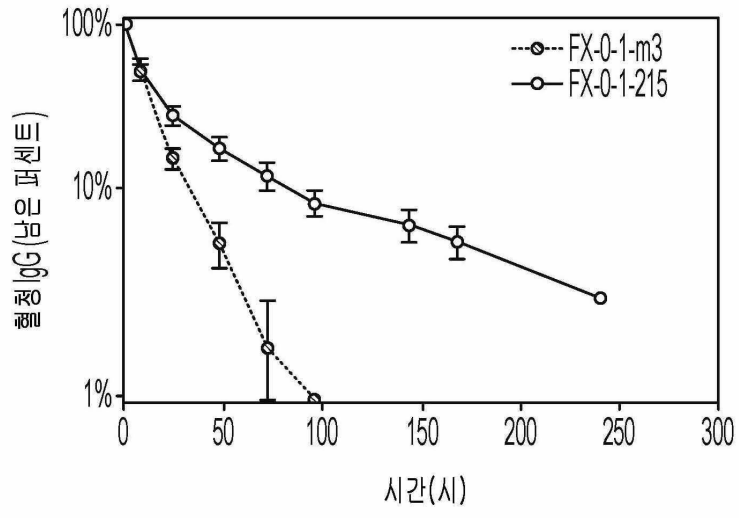
H3-HA에 결합하는 FX-0-1-m3



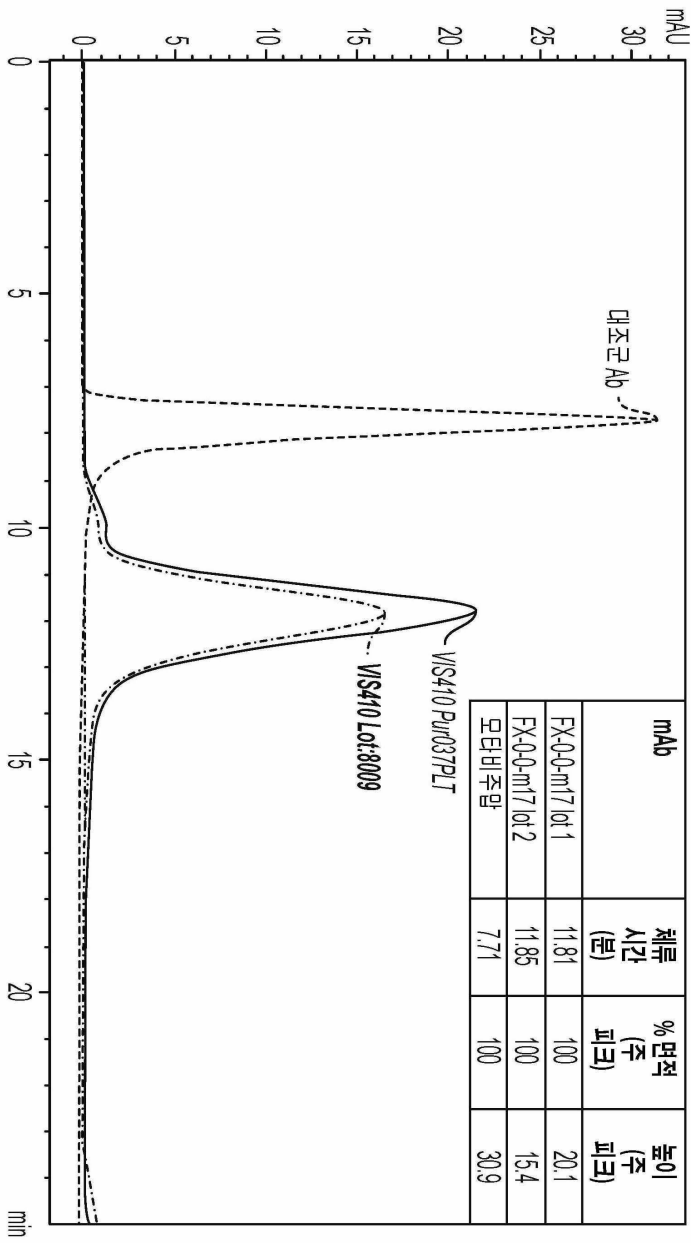
FX-0-1-m3 돌연변이체 결합



도면7



도면8



도면9a

Exp1293 세포에서의 소규모 발현 (µg/ml)

| A | VH  |     |     |     |     |     |     |     |    |     |  |  |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|--|--|
|   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11 | 12  |  |  |
| 2 | 557 | 570 | 552 | 594 | 588 | 588 | 512 | 573 | 5  | 126 |  |  |
| 3 | 534 | 516 | 519 | 482 | 561 | 588 | 522 | 527 | 9  | 149 |  |  |
| 4 | 503 | 502 | 509 | 512 | 16  | 201 | 170 | 192 | 10 | 22  |  |  |
| 5 | 538 | 519 | 546 | 542 | 216 | 439 | 199 | 212 | 8  | 54  |  |  |
| 6 | 501 | 460 | 507 | 449 | 504 | 540 | 429 | 486 | 8  | 74  |  |  |
| 7 | 197 | 200 | 156 | 200 | 214 | 523 | 201 | 187 | 3  | 24  |  |  |

도면9b

4핀 피트의 H1(A)캘리브레이션(09/2007)에의 결함 c 값(mm)

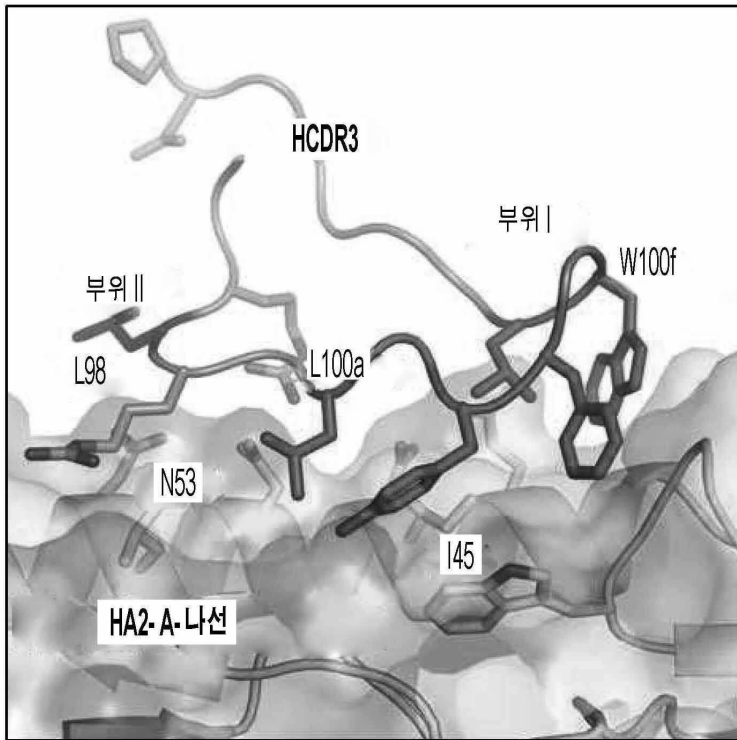
| B  | VH |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |  |
|----|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--|
|    | 3  | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10       | 11       | 12       |          |  |
| VL | 2  | 1.90E-02 | 2.12E-02 | 2.31E-02 | 2.07E-02 | 1.35E-02 | 2.54E-02 | 2.38E-02 | 2.27E-02 | 2.32E-02 | 1.61E-02 |  |
|    | 3  | 2.46E-02 | 2.30E-02 | 2.82E-02 | 2.47E-02 | 2.46E-02 | 2.18E-02 | 2.11E-02 | 2.56E-02 | 2.22E-02 | 9.27E-02 |  |
|    | 4  | 2.75E-02 | 2.19E-02 | 2.85E-02 | 2.77E-02 | 2.03E-02 | 2.04E-02 | 1.86E-02 | 1.81E-02 | 2.44E-02 | 1.82E-02 |  |
|    | 5  | 1.76E-02 | 2.40E-02 | 2.36E-02 | 2.55E-02 | 1.66E-02 | 2.12E-02 | 1.60E-02 | 1.42E-02 | 2.46E-02 | 5.46E-02 |  |
|    | 6  | 2.68E-02 | 2.73E-02 | 3.17E-02 | 2.21E-02 | 2.39E-02 | 2.69E-02 | 2.52E-02 | 1.75E-02 | 2.54E-02 | 1.69E-02 |  |
|    | 7  | 2.02E-02 | 2.09E-02 | 2.74E-02 | 2.51E-02 | 2.07E-02 | 3.18E-02 | 1.78E-02 | 2.35E-02 | 2.16E-02 | 1.81E-02 |  |

도면9c

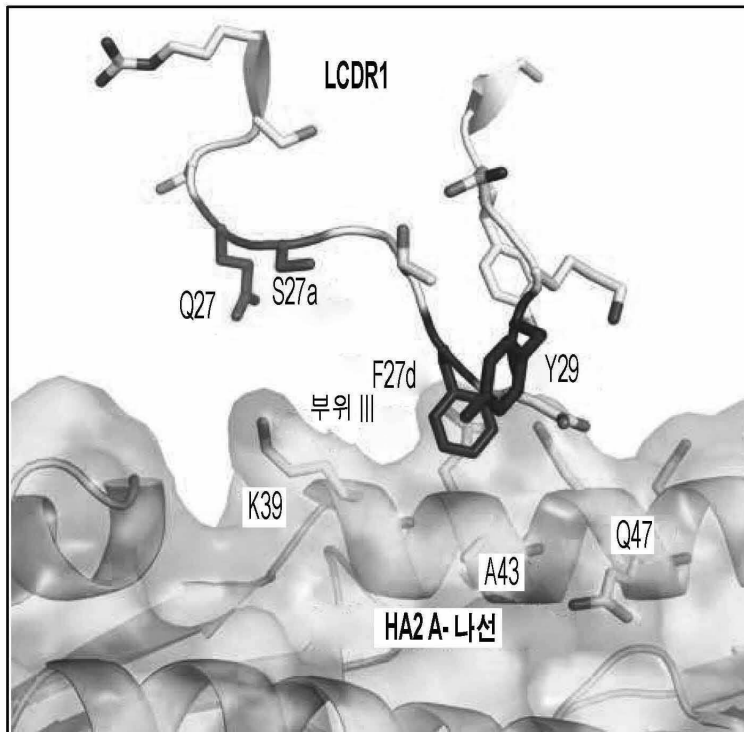
4PL 피트의 H3(A)크리스탈/10/2007)에의 결합 c 값(nm)

| c | VH       |          |          |          |          |          |          |          |          |          |  |  |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--|--|
|   | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10       | 11       | 12       |  |  |
| 2 | 3.13E-02 | 1.07E-01 | 2.19E-02 | 1.08E-01 | 3.52E-01 | 3.87E-02 | 7.49E-02 | 4.12E-02 | 6.63E-01 | 8.89E-01 |  |  |
| 3 | 3.86E-02 | 4.35E-01 | 3.45E-02 | 3.39E-01 | 5.52E-01 | 2.86E-02 | 1.21E-01 | 8.24E-02 | 7.24E-01 | 1.35E-02 |  |  |
| 4 | 4.50E-02 | 8.43E-02 | 2.68E-02 | 1.11E-01 | 1.45E-01 | 3.26E-02 | 6.08E-02 | 2.41E-02 | 1.12E-02 | 1.40E-02 |  |  |
| 5 | 5.29E-01 | 1.76E+00 | 1.83E-01 | 2.82E+00 | 1.18E+00 | 1.19E-01 | 7.72E-01 | 1.88E-01 | 7.12E+01 | 1.55E-02 |  |  |
| 6 | 3.13E-02 | 1.09E-01 | 2.95E-02 | 1.27E-01 | 2.74E-01 | 2.61E-02 | 9.61E-02 | 6.95E-02 | 1.54E+01 | 5.83E-01 |  |  |
| 7 | 3.37E-02 | 2.26E-01 | 3.69E-02 | 1.86E-01 | 2.18E-01 | 3.56E-02 | 8.63E-02 | 8.93E-02 | 6.15E+01 | 1.36E-02 |  |  |

도면10



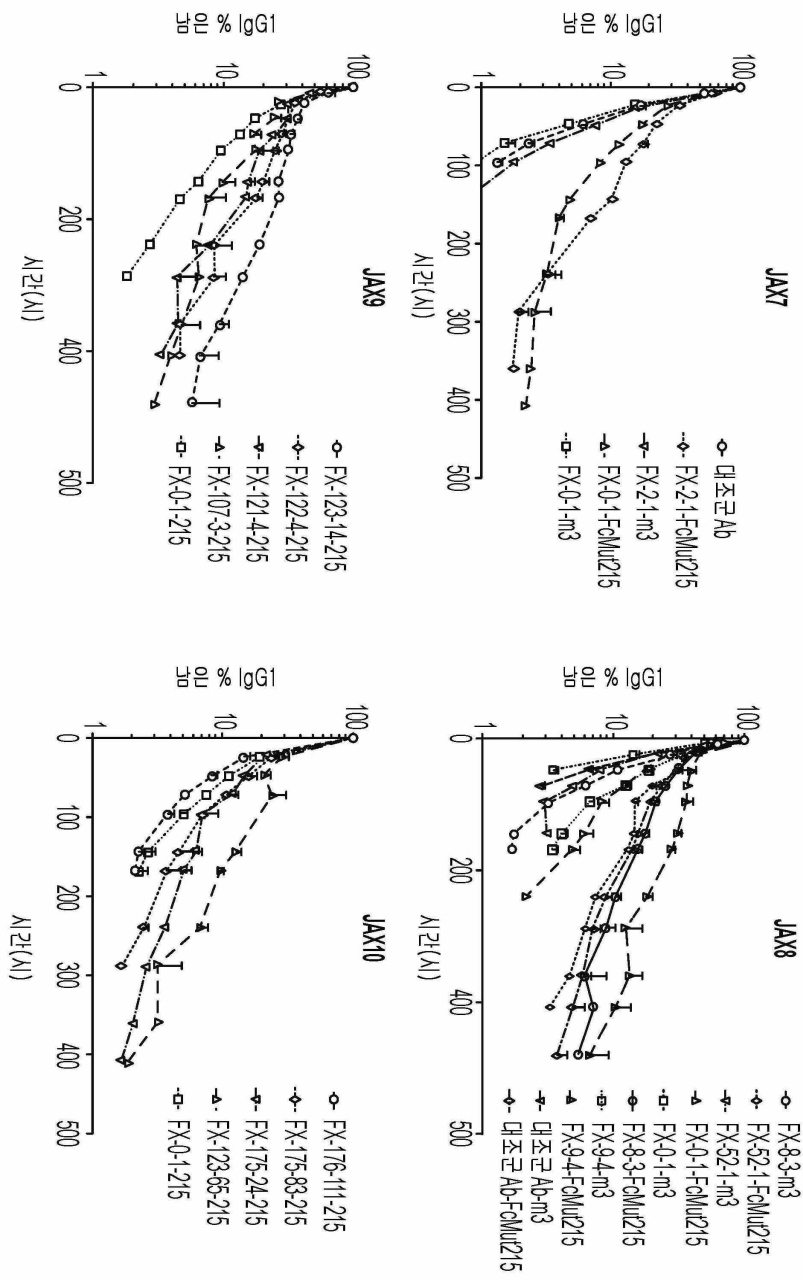
도면11



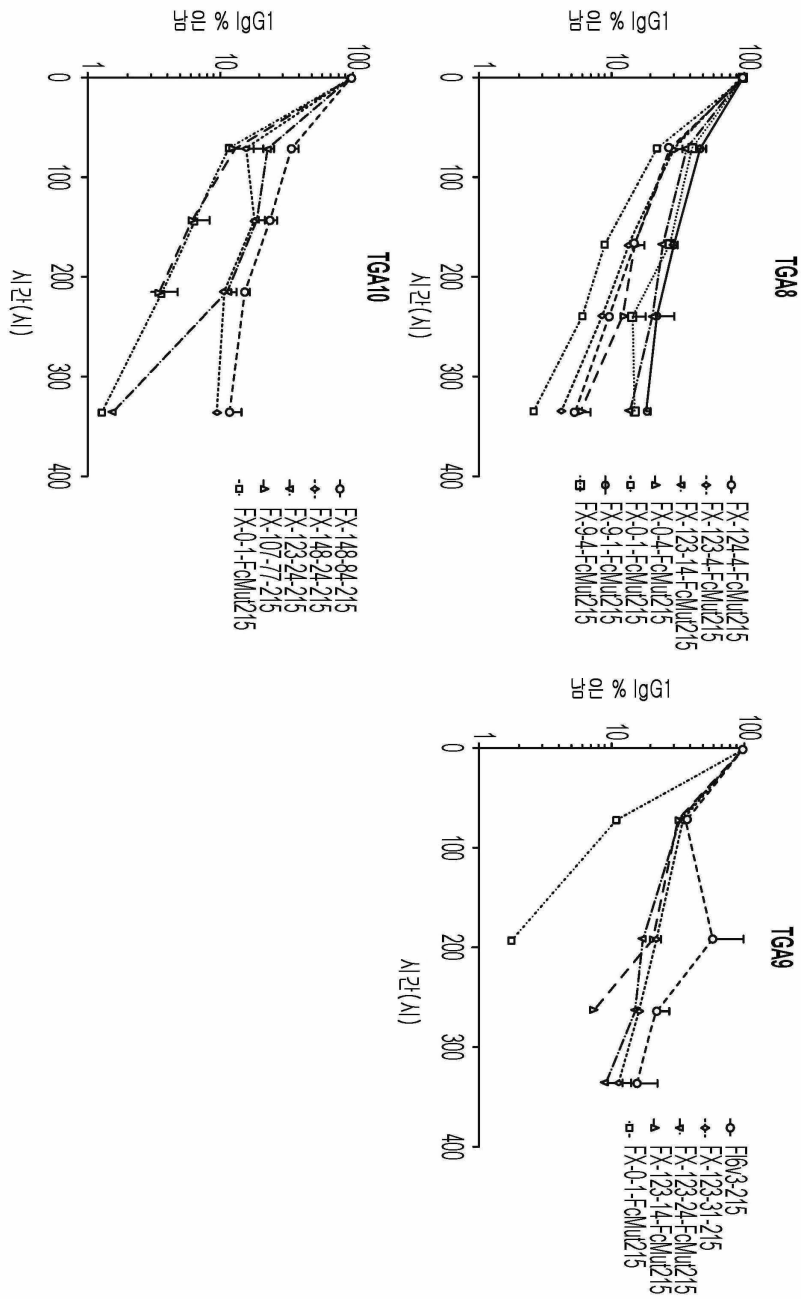
도면12

| 항제           | EC50 | VH     | 74 | 75 | 76 |
|--------------|------|--------|----|----|----|
| FX-0-1-m3    | 20.4 | VH-0   | S  | K  | N  |
| FX-9-4-m3    | 9.6  | VH-9   | S  | K  | S  |
| FX-123-4-m3  | 8.7  | VH-123 | S  | K  | S  |
| FX-147-24-m3 | 21.6 | VH-147 | S  | K  | N  |
| FX-148-24-m3 | 4.3  | VH-148 | S  | K  | L  |
| FX-149-24-m3 | 4.6  | VH-149 | S  | K  | W  |
| FX-150-24-m3 | 12.4 | VH-150 | S  | K  | F  |
| FX-151-24-m3 | 16.8 | VH-151 | Y  | K  | S  |
| FX-152-24-m3 | 9.1  | VH-152 | W  | K  | S  |
| FX-153-24-m3 | 10.0 | VH-153 | S  | Y  | S  |
| FX-154-24-m3 | 5.5  | VH-154 | S  | W  | S  |

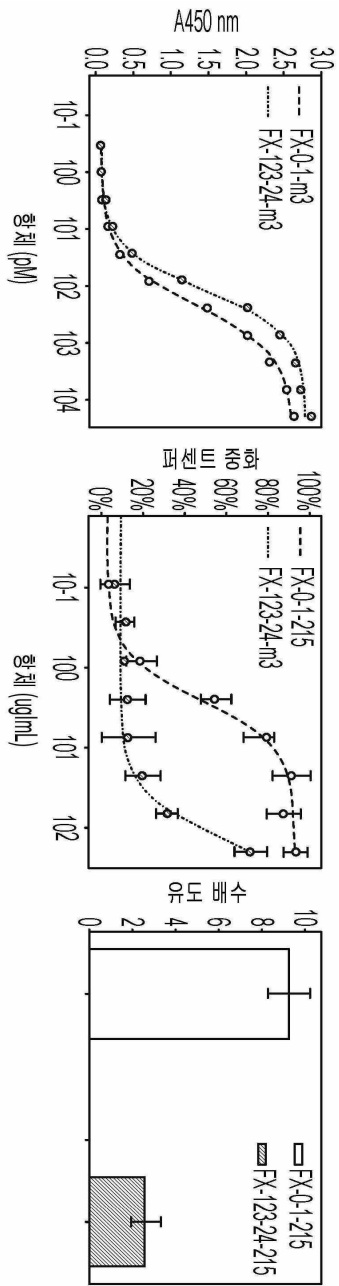
도면13



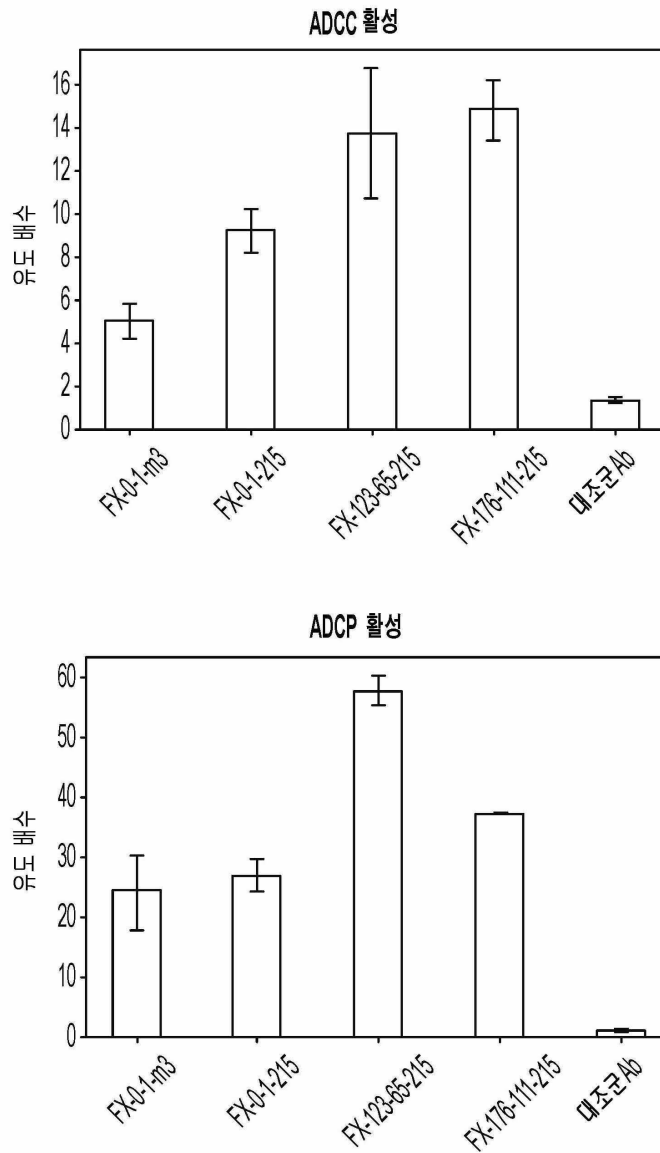
도면14



도면15



도면16



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> VISTERRA, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING AND PREVENTING INFLUENZA

<130> P2029-7033W0

<140><141><150> 63/028,938

<151> 2020-05-22

<150> 62/985,623

<151> 2020-03-05

<150> 62/946,772

<151> 2019-12-11

<160> 525

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

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> 2

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 2

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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> 3

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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 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> 4

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 4

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> 5

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

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 Asp 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 Arg Asp Ser Arg 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> 6

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 6

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

Cys Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Cys 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 Arg Asp Ser Arg 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> 7  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 polypeptide"  
 <400> 7  
 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 Asp 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 Arg Asp Ser Arg 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> 8  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 8

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

1                   5                   10                   15

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

                  20                   25                   30

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

                  35                   40                   45

Ser 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 Thr Leu Thr Val Ser

                  115                   120                   125

Ser

<210> 9

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 9

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

1                   5                   10                   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 Arg 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> 10

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 10

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                             85                            90                            95  
 Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser  
                             115                            120                            125

Ser

<210> 11

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 11

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

Ser

<210> 12

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

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

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

Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser  
                   115                    120                    125

Ser

<210> 13

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 13

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

                  35                    40                    45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Ala Arg 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 Thr Leu Thr Val Ser

                  115                    120                    125

Ser

<210> 14

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 14

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 Cys 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 Cys 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> 15

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15

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



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

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 Cys 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 Cys 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> 18

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

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 Cys 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> 19

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

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  
 Ser 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 His 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> 20

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

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 Met Asn  
  
                                                  100                                      105                                      110  
 Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu 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

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 Gln 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> 22

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 22

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 Asp 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> 23

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

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 Gln 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> 24

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

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 Asn 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 Asn Arg Ser Leu Leu Met 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

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 Gln Arg Ser Leu Leu Met 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> 27

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

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 Asn 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> 28  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 28  
 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 Asn Arg Ser Leu Leu Met Phe Glu Trp Asn Asn  
                   100                   105                   110  
 Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser  
                   115                   120                   125

Ser

<210> 29  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 29

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

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

Ala Ile Val 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 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> 30

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 30

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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  
 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 Arg Asn Arg Val 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> 31

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 31

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

Ser

<210> 32

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

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  
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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  
 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 Arg Leu Arg Ser Leu Gln 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> 33

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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 Arg Leu Arg Leu 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> 34

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 34

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  
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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

Ser

<210> 35

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 35

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  
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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  
 Arg 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> 36

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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 Glu 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> 37

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 37

Gln Val Gln Leu Glu 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

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

                                  35                            40                            45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Ser 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 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> 38

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 38

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 Asn Leu Tyr Tyr 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> 39

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

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 Gln Leu Tyr Tyr 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> 40

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

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

1                   5                   10                   15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
                  20                   25                   30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
                   35                          40                          45  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
                   50                          55                          60  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr  
  
 65                          70                          75                          80  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
                                   85                          90                          95  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
                           100                          105                          110  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
                   115                          120                          125  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
  
                   130                          135                          140  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 145                          150                          155                          160  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
                           165                          170                          175  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
                           180                          185                          190  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
  
                   195                          200                          205  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
                   210                          215                          220  
 Pro Gly Lys  
 225  
 <210> 41  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 41

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 His 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> 42

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 42

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 Arg 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> 43

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

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 His 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 Asp 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> 44

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

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

145                      150                      155                      160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

                                         165                      170                      175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

                                         180                      185                      190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

                                         195                      200                      205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

                                         210                      215                      220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 45

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

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 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 Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp 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> 46

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

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 Glu 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> 47  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 47  
 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  
 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 Leu 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> 48  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 48

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 Arg Tyr Phe Glu Trp Leu Ser  
                   100                   105                   110

Gly Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser  
                   115                   120                   125

Ser

<210> 49

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 49

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn 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 Asp Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

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

Ser

<210> 50

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 50

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

Ser

<210> 51

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

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

Ser

<210> 52

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

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 Asn 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 Glu Arg Pro Leu Arg Leu Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Ser  
                   100                    105                    110

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

Ser

<210> 53

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ala Val Gln Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn 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 Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60

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

Ser

<210> 54

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 54

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 Met 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> 55

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

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



115

120

125

Ser

<210> 57

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

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 Thr 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> 58

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

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 Val 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> 59

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

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 Ile 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> 60

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

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  
 Ser 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> 61

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

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 Asn 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> 62

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 62

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 Met 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> 63

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

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 Asn Arg Ser Leu Leu Met 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> 64

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

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

Ser 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 Asn 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> 65

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 65

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

Ser 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 Met 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> 66

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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 Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 67

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala 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

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 Arg Asn 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> 68  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 68  
 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 Ala 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> 69  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 69

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 Ser 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> 70

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 70

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 His 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> 71

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 71

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 Tyr 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> 72

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

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 Met 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> 73

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

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 Arg 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> 74

<211> 129

<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 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 Asp 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> 75

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 75

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 Lys 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> 76

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

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



115

120

125

Ser

<210> 78

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

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 Phe

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 Gln 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> 79

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

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 Phe  
                   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 Arg 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> 80

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

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 His  
                          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 Asn 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> 81

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

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 His  
                          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 Gln 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> 82  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide"

<400> 82  
 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 His  
                                           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 Arg 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> 83

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 83

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 Asn 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> 84

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

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 Leu 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> 85

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

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 Asp 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> 86

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 86

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 Gln 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> 87

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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 His 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> 88

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 88

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 Tyr 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> 89  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 89  
 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 Asn 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 Asn 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> 90  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 90

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 Leu 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 Asn 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> 91

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 91

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 Asp 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 Asn 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> 92

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 92

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 Gln 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 Asn 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> 93

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

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 His 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 Asn 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> 94

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

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 Tyr 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 Asn 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> 95

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 95

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 His 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> 96

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 96

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 Tyr 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> 97

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

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



115 120 125

Ser

<210> 99

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

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 Gln Phe Thr Ser Phe

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 Asn 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> 100

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

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 Asn Phe Thr Ser Phe  
                   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 Asn 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> 101

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

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 Arg Phe Thr Ser Phe  
                          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 Asn 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> 102

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

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 Ala 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 Gln 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> 103

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

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 Ala 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 His 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> 104

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 104

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 Ala 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 Lys 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> 105

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

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 Ala 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 Arg 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> 106

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

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 Ala 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 Phe 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> 107

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 107

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 Ala 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 Lys 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> 108

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

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 Ala 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 Arg 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> 109

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 109

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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> 110  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 110  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 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 Leu Val Thr Val Ser  
                   115                    120                    125  
  
 Ser

<210> 111  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 111

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

1                   5                   10                   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

                  100                   105                   110

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

                  115                   120                   125

Ser

<210> 112

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 112

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

1                   5                   10                   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 Arg 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 Thr Leu Thr Val Ser  
 115 120 125  
 Ser

<210> 113

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 113

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 Val 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 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 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
                             115                            120                            125

Ser

<210> 114

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                            5                            10                            15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser 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 Arg 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> 115

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp 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 Arg 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> 116

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 116

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg

                  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 Arg 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> 117

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 117

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His

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 Arg 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> 118

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr



115 120 125

Ser

<210> 120

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 121

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 121

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                  50                    55                    60

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

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

Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser  
                  115                    120                    125

Ser

<210> 122

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 122

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

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

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

Ser

<210> 123

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 123

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

50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser 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 Thr Val Thr Val Ser  
                          115                      120                      125  
 Ser

<210> 124

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

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

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 125

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

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

Ser

<210> 126

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 126

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

                  50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Ala 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> 127

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

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

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

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

Gln Gly Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser  
                   115                    120                    125

Ser

<210> 128

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 128

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser  
 115 120 125

Ser

<210> 129

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 130

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 131  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 131  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr His  
                   20                    25                    30  
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60  
  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala 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 Thr Leu Thr Val Ser  
                   115                    120                    125  
  
 Ser

<210> 132  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 132

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 Ala 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> 133

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 133

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 Ala Asp 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> 134

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 134

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 Ala Glu 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> 135

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 135

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 Ala His 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> 136

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

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 His 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> 137

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 137

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 Phe 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> 138

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 138

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 Tyr 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> 139

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

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 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



115 120 125

Ser

<210> 141

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

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 Trp 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> 142

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

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 Asn 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> 143

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 143

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 Ser 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> 144

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 144

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 Ile 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> 145

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 145

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 Val 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> 146

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 146

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 Ser 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> 147

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 147

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 Phe 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> 148

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 148

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 Phe 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> 149

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 149

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 Phe Leu Phe 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> 150

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala 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> 151

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Leu Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala 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> 152  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 152  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60  
  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Trp Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala 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> 153  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 153

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

                  50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Phe Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Ala 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> 154

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 154

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala 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> 155

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 155

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                   85                                  90                                  95  
 Ala 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> 156

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                                  5                                  10                                  15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr  
                                   20                                  25                                  30  
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                                   35                                  40                                  45  
 Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                                   50                                  55                                  60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Tyr Ser Thr Ala Tyr  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                   85                                  90                                  95  
 Ala 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> 157

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Trp Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

Ala 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> 158

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 158

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Arg 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> 159

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 159

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

20 25 30  
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45  
Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

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

100 105 110  
Gln Gly Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125  
Ser

<210> 160

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr



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

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

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                  50                    55                    60

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

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

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

Gln Gly Tyr Phe Asn Asp 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 Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

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

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

Ser

<210> 165

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 165

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



100 105 110  
 Gln Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 115 120 125  
 Ser

<210> 167

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 167

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

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

Ser

<210> 168

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Lys Asp Ser Arg 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> 169

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 169

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg 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 Ser  
                   115                    120                    125

Ser

<210> 170

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 170

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

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

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

Ser

<210> 171

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 171

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

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

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 172

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 173  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 173  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr  
                   20                   25                   30  
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                   40                   45  
 Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                   55                   60  
  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Arg Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser  
                   100                   105                   110  
 Gln Gly Tyr Phe Glu Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser  
                   115                   120                   125  
  
 Ser

<210> 174  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 174

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

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

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

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

Gln Gly Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser  
                   115                    120                    125

Ser

<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 Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                    5                    10                    15

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

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

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Trp Leu Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

Ala 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> 179

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 179

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 Trp Leu 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 Leu Val Thr Val Ser

115                    120                    125

Ser

<210> 180

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 180

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

1                    5                    10                    15

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

115 120 125  
 Ser

<210> 181

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 181

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

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



115 120 125

Ser

<210> 183

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Leu Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala 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> 184

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 184

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

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

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                  50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Trp Leu Thr Ala Tyr  
65                    70                    75                    80

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

Ala 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> 185

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 185

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr  
                          20                    25                    30  
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                          35                    40                    45  
 Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe  
                          50                    55                    60  
  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                    90                    95  
 Ala 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> 186

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 186

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



100 105 110  
 Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 115 120 125

Ser

<210> 188

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 188

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> 189

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 189

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 Ser Leu Gln 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> 190

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 190

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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 192

Asp 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 Glu 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 Val Glu Ile Lys

                  100                    105                    110

<210> 193

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 193

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

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser 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 Gln Ala Pro

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val 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> 194

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 194

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser 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 Gln Ala Pro  
 35 40 45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val 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> 195

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

polypeptide"

<400> 195  
 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 Cys Tyr  
                   85                   90                   95  
 Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                   105                   110

<210> 196  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 196  
 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  
 Cys Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 197

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 197

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 Gln 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> 198

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 198

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 Phe Tyr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 199

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 199

Gln 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> 200

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 200

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 Gln 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> 201  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 201  
 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 Ser Asp  
 20 25 30  
 Asn Gln 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> 202  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 202

Asp 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 Leu Tyr Ser  
                   20                    25                    30  
 Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   35                    40                    45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Asp 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 Asn Leu Gln Val Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
                   85                    90                    95  
 Tyr Tyr Arg Ser Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                   100                    105                    110

<210> 203

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 203

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 Asp 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> 204

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 204

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 Asp 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> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 205

Asp 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 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 Asp 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

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

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

<210> 206

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 206

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser 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 Asp 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> 207

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 207

Asp 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 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 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 208

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 208

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 Glu 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> 209

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 209

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 Ser 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> 210

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 210

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 Arg 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> 211

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

polypeptide"

<400> 211  
 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 Ser Asp  
                   20                   25                   30  
 Asn 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> 212  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 212  
 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 Ser Asp

20 25 30  
 Asp 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> 213

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 213

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 Ser Asp  
 20 25 30  
 Glu 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> 214  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 polypeptide"  
 <400> 214  
 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 Asp Asp  
 20 25 30  
 Asn 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> 215  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 polypeptide"  
 <400> 215  
 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 Asp Asp  
                   20                    25                    30  
 Asp 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> 216

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 216

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 Asp Asp  
                   20                    25                    30  
 Glu 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> 217  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 217  
 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 Glu Asp  
 20 25 30  
 Asn 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> 218  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 218

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 Glu Asp  
                   20                    25                    30  
 Asp 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> 219

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 219

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 Glu Asp  
                   20                    25                    30  
 Glu 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



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

polypeptide"

<400> 221

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 Gln Asp

                  20                    25                    30

Asp 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> 222

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 222

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 Gln Asp

                  20                    25                    30

Glu 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> 223

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 223

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 His Asp  
 20 25 30  
 Asn 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> 224

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 224

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 His Asp

                  20                    25                    30

Asp 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> 225

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 225

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 His Asp

                  20                    25                    30

Glu 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> 226

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 226

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 Ala Ala Ser Ser Arg Gln 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 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> 227

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

polypeptide"

<400> 227  
 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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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> 228  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 228  
 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 Ala Ala Ser Ser 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> 229

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 229

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 Ser Ala Ser Ser Leu Gln 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> 230  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 polypeptide"  
 <400> 230  
 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 Ser Gly Ser Ser Leu Gln 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> 231  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"  
 <400> 231  
 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 Val 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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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> 232

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 232

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 Asp Asp  
                          20                    25                    30  
 Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
                          35                    40                    45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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> 233  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 233  
 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 Ser 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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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> 234  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 234

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 Ser Asp  
                   20                    25                    30

Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
                   35                    40                    45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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> 235

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 235

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 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser  
                   50                    55                    60

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



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

polypeptide"

<400> 237

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

                  100                    105                    110

<210> 238

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 238

Asp 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



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 240

Asp 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 Ser 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 Val Glu Ile Lys

                  100                    105                    110

<210> 241

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 241

Asp 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 Gln 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 Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 242

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 242

Asp 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 Ile 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 His Tyr  
 85 90 95  
 Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 243

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

polypeptide"

<400> 243  
 Asp 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 Ser Gly 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 Val Glu Ile Lys  
                   100                    105                    110

<210> 244  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 244  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser 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 His Tyr  
 85 90 95  
 Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 245

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 245

Asp 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 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> 246  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 polypeptide"  
 <400> 246  
 Asp 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 Asp Asp  
 20 25 30  
 Asn 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 Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 247  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 polypeptide"  
 <400> 247  
 Asp 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 Ser 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 His Tyr  
                          85                    90                    95  
 Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                          100                    105                    110

<210> 248

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 248

Asp 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 Ser Asp  
                          20                    25                    30  
 Asn 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 Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 249

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 249

Asp 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 His Tyr  
 85 90 95  
 Ser Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 250

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 250

Asp 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 His Tyr  
                   85                    90                    95

Gln Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                    105                    110

<210> 251

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 251

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 Glu 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> 252

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 252

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 Glu Asp 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> 253

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 253

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 Glu 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

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

100                   105                   110

<210> 254

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 254

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 Glu Asp 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  
 Gln Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 255

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 255

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 Ser  
 20 25 30  
 Ser 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> 256

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 256

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 Ser

                  20                    25                    30

Pro 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> 257

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 257

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 Leu Ser  
                   20                    25                    30  
 Pro 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> 258

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 258

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 Ile Ser  
                   20                    25                    30  
 Pro 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



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 260

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 Ser

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

<210> 261

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 261

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 Gly

                  20                    25                    30

Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His  
 85 90 95

Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 262

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 262

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 Gly  
 20 25 30

Pro 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> 263

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 263

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 Tyr 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> 264

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 264

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> 265

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 265

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 Trp  
                   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> 266

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 266

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 Leu  
 20 25 30

Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His  
 85 90 95

Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 267

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 267

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 Leu Ser  
                   20                    25                    30  
 Pro Trp 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> 268

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 268

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 Leu Ser  
                   20                    25                    30  
 Pro Tyr 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> 269

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 269

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 Leu Ser  
 20 25 30  
 Pro Tyr Asp 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> 270  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 270  
 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  
 Asn 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> 271  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 271  
 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 Ser Asp  
                   20                    25                    30  
 Asn 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 Glu 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> 272

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 272

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 Ala Asp  
                   20                    25                    30  
 Asn 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> 273  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 273  
 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 Asn Asp  
 20 25 30  
 Asn 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> 274  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 274

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 Met Asp  
                   20                    25                    30

Asn 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> 275

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 275

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 Arg Asp  
                   20                    25                    30

Asn 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



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

polypeptide"

<400> 277

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 Ser Asp

                  20                    25                    30

Gln 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> 278

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 278

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 Ser Asp

                  20                    25                    30

Arg 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> 279

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 279

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 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> 280

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 280

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 Glu 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> 281

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 281

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 Glu 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> 282

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 282

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 Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 283

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

polypeptide"

<400> 283  
 Asp 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 Ala 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 Val Glu Ile Lys  
                   100                    105                    110

<210> 284  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 284  
 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 Glu Asp Ile Thr Phe Trp

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> 285

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 285

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 Trp  
 20 25 30  
 Glu 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> 286

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 286

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 Ser Trp

20 25 30

Asn 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> 287

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 287

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 Glu Asp Ile Thr Ser Trp  
                          20                    25                    30  
 Asn 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> 288

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 288

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 Glu Asp Ile Thr Ser Trp  
                          20                    25                    30  
 Asp 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> 289

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 289

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 Tyr  
 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> 290

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 290

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> 291

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 291

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  
 Asp 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



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

polypeptide"

<400> 293

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 Glu Ser Ile Thr Phe Tyr

                  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> 294

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 294

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 Ser 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> 295

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 295

Asp 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 Trp  
 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 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 296

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 296

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 Glu Asp Ile Thr Ser Asp

                  20                    25                    30

Asn Gln 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> 297

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 297

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 Glu Asp Ile Thr Ser Asp

                  20                    25                    30

Asn 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> 298

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 298

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  
 Asn 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> 299

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 299  
 Asp Tyr Ala Ile His  
 1 5

<210> 300  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 300  
 Asp Tyr Ala Met His  
 1 5

<210> 301  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 301  
 His Tyr Ala Met His  
 1 5

<210>  
 302  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 302

Leu Tyr Ala Met His

1                    5

<210> 303

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 303

Asn Tyr Ala Met His

1                    5

<210> 304

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

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

<400> 304

Asn Tyr Gly Met His

1                    5

<210> 305

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 305

Gln Tyr Ala Met His

1 5

<210> 306

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

306

Ser Phe Ala Met His

1 5

<210> 307

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 307

Ser His Ala Met His

1 5

<210> 308

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 308

Ser Arg Ala Met His

1 5

<210> 309

<211> 5

<212>  
PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"  
<400> 309  
Ser Tyr Ala Ile His  
1 5  
<210> 310  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"  
<400> 310  
Ser Tyr Ala Met His  
1 5  
<210> 311  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"  
<400> 311  
Ser Tyr Gly Met His  
1 5  
<210> 312  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

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

<400> 312

Ser Tyr Ser Met His

1                    5

<210> 313

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 313

Thr His Ala Ile His

1                    5

<210>

314

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 314

Thr Arg Ala Ile His

1                    5

<210> 315

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 315

Thr Tyr Ala Ile His

1                    5  
 <210> 316  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223  
 > /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide"  
 <400> 316  
 Thr Tyr Ala Ile Asn  
 1                    5  
 <210> 317  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide"  
 <400> 317  
 Thr Tyr Ala Met His  
 1                    5  
 <210> 318  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide"  
 <400>  
       318  
 Tyr Tyr Ala Met His  
 1                    5  
 <210> 319  
 <211> 17

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 319  
 Ile Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 320  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 320  
 Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 321  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 321  
 Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 322

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 322

Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Val Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 323

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 323

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 324

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 324

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

1                    5                    10                    15

Gly

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 325

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 325

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 326

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 326

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 327

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"  
 <400> 327  
 Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 328  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"

<400> 328  
 Val Val Cys Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 329  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"

<400> 329  
 Val Val Ser Phe Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 330  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 330

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 331

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 331

Val Val Ser Tyr Asp Ala Asp Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 332

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 332

Val Val Ser Tyr Asp Ala Glu Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 333

<211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 333  
 Val Val Ser Tyr Asp Ala His Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 334  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 334  
 Val Val Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 335  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 335

Val Val Ser Tyr Asp Gly Phe Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln  
 1                    5                    10                    15

Gly

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 336

Val Val Ser Tyr Asp Gly His Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 337

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 338

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 338

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

1 5 10 15

Gly

<210> 339

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 339

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

1 5 10 15

Gly

<210> 340

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 340

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

1 5 10 15

Gly

<210> 341

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 341

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 342

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 342

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 343

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 343

Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 344

<211> 17

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 344  
 Val Val Ser Tyr Asp Gly Tyr Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 345  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 345  
 Val Val Ser Tyr Asp Ser Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 346  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 346  
 Val Val Ser Tyr Asn Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 347

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 347

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 348

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 348

Trp Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 349

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 349

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> 350

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 350

Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Met Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asp Tyr

20

<210> 351

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 351

Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asp Tyr

20

<210> 352

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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







Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 361

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 361

Asp Ser Arg Leu Arg Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 362

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 362

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Phe Leu Phe Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 363

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 363

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Phe Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 364

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 364

Asp Ser Arg Leu Arg Ser His Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 365

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 365

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Lys Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 366

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 366  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Cys Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 367  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 367  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu His Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 368  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 368  
  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Phe Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 369

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 369  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Lys Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                          20

<210> 370  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 370  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Met Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                          20

<210> 371  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 371  
  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Arg Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 372

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 372

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Cys Glu Trp Cys Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 373

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 373

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 374

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 374

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Cys Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 375

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 375

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu His Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 376

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 376

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Arg Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 377

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence





Tyr Phe Asp Ile

20

<210> 383

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 383

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asp Leu

20

<210> 384

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 384

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asp Pro

20

<210> 385

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 385

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asp Val

20

<210> 386

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 386

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asp Tyr

20

<210> 387

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 387

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Glu Tyr

20

<210> 388

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 388

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Gly Val

20

<210> 389

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 389

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Asp

20

<210> 390

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 390

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> 391



20

<210> 394

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 394

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Met Asp Val

20

<210> 395

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 395

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Met Gly Val

20

<210> 396

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 396

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Met Asn Gln Gly  
 1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 397

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 397

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Asn Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 398

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 398

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Gln Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 399

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 399

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Asn Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 400

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 400

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Gln Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 401

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 401

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Arg Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gly Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 402

<211> 20

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 402  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Asn Leu Tyr Tyr Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 403  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 403  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Gln Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 404  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 404  
  
 Asp Ser Arg Leu Arg Ser Gln Leu Tyr Tyr Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 405

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 405

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Arg Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 406

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 406

Asp Ser Arg Leu Tyr Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 407

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 407

Asp Ser Arg Met Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 408

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 408

Asp Ser Arg Asn His Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 409

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 409

Asp Ser Arg Asn Arg Ser Leu Leu Met Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15

Tyr Phe Asn Pro  
                   20

<210> 410

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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





<210> 416  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 416

Asp Ser Arg Gln Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                          20

<210> 417  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 417

Asp Ser Arg Arg Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Asn Pro  
                          20

<210> 418  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 418

Asp Ser Arg Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly





<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 424

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

1                    5                    10                    15

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 425

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 426

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 426

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asp Tyr Gln Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 427

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 427

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Asn Gln Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 428

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 428

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 429

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 429

Lys Ser Ser Gln Ser Val Ser Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 430

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 430  
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 431  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"

<400> 431  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Arg Leu Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 432  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"

<400> 432  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 433  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"

<400> 433  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Asp Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 434  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
  
 <400> 434  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Glu Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 435  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 435  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Asp Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 436  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 436  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Asp Asp Asp Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 437  
 <211> 15  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 437  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Asp Asp Glu Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 438  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 438  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Glu Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 439  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 439  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Glu Asp Asp Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 440  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 440

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Glu Asp Glu Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 441

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 441

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Gln Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 442

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 442

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Gln Asp Asp Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 443

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Gln Asp Glu Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 444

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 444

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr His Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 445

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 445

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr His Asp Asp Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 446

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 446

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr His Asp Glu Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 447

<211> 15

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 447  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 448  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 448  
 Arg Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 449  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 449  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 450  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 450

Lys Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 451

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 451

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Asp Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 452

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 452

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Ser Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 453

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 453

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Ser Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 454

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 454

Arg Ser Ser Glu Ser Ile Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 455

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 455

Arg Ser Ser Glu Asp Ile Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 456

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 456

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

1 5 10 15

Ala

<210> 457

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 457

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

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 458

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 458

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 459

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 459

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu  
 1                    5                    10                    15

Ala

<210> 460

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 460

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

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 461

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 461

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

1                    5                    10                    15

<210> 462

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 462

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

1                    5                    10                    15

<210> 463

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 463

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

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 464

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 464

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Tyr Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 465

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 465

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 466

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 466

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Trp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 467

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 467

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

1                    5                    10                    15

<210> 468

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 468

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Leu Ser Pro Trp Tyr Lys Asn Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 469  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 469  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Leu Ser Pro Tyr Tyr Lys Asn Tyr Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Ala

<210> 470  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 470  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Leu Ser Pro Tyr Asp Lys Asn Tyr Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Ala

<210> 471  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 471  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 472

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 472

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ala Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 473

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 473

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Asn Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 474

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 474

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Met Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 475

<211> 15

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 475  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Arg Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 476  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 476  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Ser Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 477  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 477  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Gln Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 478  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 478

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Asp Arg Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 479

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 479

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

1                    5                    10                    15

<210> 480

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 480

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Trp Glu Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 481

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 481

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Ser Trp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 482

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 482

Arg Ser Ser Glu Asp Ile Thr Ser Trp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 483

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 483

Arg Ser Ser Glu Asp Ile Thr Ser Trp Asp Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 484

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 484

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Tyr Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 485

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 485

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Arg Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 486

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 486

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

1                    5                    10                    15

<210> 487

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 487

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Asp Arg Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 488

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 488  
 Arg Ser Ser Glu Ser Ile Thr Phe Tyr Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1            5            10            15  
 <210> 489  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 489  
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Trp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala  
 1            5            10            15  
 <210> 490  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 490  
 Arg Ser Ser Glu Asp Ile Thr Ser Asp Asn Gln Asn Tyr Leu Ala  
 1            5            10            15  
 <210> 491  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 491

Arg Ser Ser Glu Asp Ile Thr Ser Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 492

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 492

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10                    15

<210> 493

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 493

Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser

1                    5

<210> 494

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

<400> 494

Trp Gly Ser Ser Leu Gln Ser

1                    5

<210> 495  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 495  
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1                    5

<210> 496  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 496  
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1                    5

<210> 497  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 497  
Glu Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1                    5

<210> 498  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 498

Trp Gly Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 499

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 499

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 500

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 500

Trp Gly Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 501

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 501  
Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser  
1                    5  
<210> 502  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
          peptide"  
<400> 502  
Glu Gly Ser Tyr Leu Glu Ser  
1                    5  
<210> 503  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<  
220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
          peptide"  
<400> 503  
Ser Gly Ser Tyr Leu Glu Ser  
1                    5  
<210> 504  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
          peptide"  
<400> 504  
Ala Ala Ser Ser Arg Gln Ser  
1                    5  
<210> 505

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 505  
 Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 506

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 506  
 Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
 1 5

<210> 507

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 507  
 Ser Gly Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 508

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 508  
 Ser Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1                    5  
 <210> 509  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 509  
 Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser  
 1                    5  
 <210> 510  
 <211  
 > 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 510  
 Ser Gly Ser Thr Arg Glu Ser  
 1                    5  
 <210> 511  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 511

Trp Gly Ser Glu Leu Glu Ser

1 5

<210> 512

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><221> source

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

<400> 512

Trp Gly Ser Asp Leu Glu Ser

1 5

<210> 513

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 513

Trp Gly Glu Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 514

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 514

Ala Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 515

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 515  
 Gln Gln His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser  
 1                    5  
 <210> 516  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 516  
 Gln Gln Cys Tyr Arg Thr Pro Pro Ser  
  
 1                    5  
 <210> 517  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 517  
 Gln Gln His Tyr Cys Thr Pro Pro Ser  
 1                    5  
 <210> 518  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 518

Gln Gln Phe Tyr Arg Thr Pro Pro Ser

1 5

<210> 519

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 519

Gln Gln Tyr Tyr Arg Ser Pro Ser

1 5

<210> 520

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 520

Gln Gln Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Ser

1 5

<210> 521

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 521

Gln Gln Tyr Tyr Arg Ser Pro Pro Ser

1 5

<210> 522

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 522

Gln Gln His Tyr Arg Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 523

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 523

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro Ser

1 5

<210> 524

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 524

Gln Gln His Tyr Gln Thr Pro Pro Ser

1 5

<210> 525

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 525

Gln Gln His Tyr Arg Thr Pro Ser

1                    5