

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0031803
(43) 공개일자 2006년04월13일

(21) 출원번호 10-2005-7023203

(22) 출원일자 2005년12월02일

번역문 제출일자 2005년12월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/016557

(87) 국제공개번호 WO 2004/110362

국제출원일자 2004년05월26일

국제공개일자 2004년12월23일

(30) 우선권주장 10/452,593 2003년06월02일 미국(US)

(71) 출원인 알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국, 코네티컷 06410, 체셔, 크노터 드라이브 352

(72) 발명자 보우디쉬, 캐서린, 에스.
미국 92014 캘리포니아주 델 마르 보퀴타 드라이브 13754
프레데릭슨, 샤나
미국 92075 캘리포니아주 솔라나 비치 그라나도스 애비뉴 520 엔.
와일드, 마르타, 에이.
미국 92014 캘리포니아주 샌 디에고 산 마르코스 애비뉴 2414
마루야마, 도시아끼
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 #28 카미니토 이스트블러프3253
놀란, 매리, 진
미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 크릭사이드 코트 12175

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 생물방어를 위한 면역치료제

요약

본 발명은, 예를 들어 탄저균, 보툴리누스균, 천연두 바이러스, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 (VEEV), 웨스트 나일 열 바이러스 (WNV) 등과 같은 감염원에 대한 항-독소 또는 항-감염체로서 유용한 인간 중화 항체 (전장 또는 기능적 단편)에 관한 것이다.

색인어

인간 중화 항체, 탄저균, 보툴리누스균, 천연두 바이러스, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 (VEEV), 웨스트 나일 열 바이러스 (WNV), 진단 키트

명세서

관련 출원

본원은 2003년 2월 11일자로 출원한 동시 계류중인 미국 특허 출원 제10/364,743호의 일부계속출원이며, 또한 2002년 2월 11일, 2002년 4월 29일 및 2002년 11월 25일자로 각각 출원한 미국 가출원 제60/356,086호, 동 제60/376,408호 및 동 제60/428,807호를 우선권으로 주장한다.

배경기술

기술분야

본 발명은 감염원, 예컨대 탄저균, 보툴리누스균, 천연두 바이러스, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 (VEEV), 웨스트 나일열 바이러스 (WNV) 등에 관한 항-독소제 또는 항-감염체로서 유용한 인간 중화 항체 (전장 또는 기능적 단편)에 관한 것이다.

관련 분야의 배경기술

최근 미국에서의 테러 발생 이후에 탄저균 감염을 예방하고 치료하는 인간의 능력에 대한 관심이 높아졌다. 탄저균에 대한 백신은 이미 존재하지만, 이 백신은 6차례에 걸쳐 접종되고, 매년 추가 접종이 요구되며, 대부분의 백신에서 원치않는 부작용이 유발된다. 이것은 계속해서 널리 사용되고는 있지만, 일반 대중에게 접종하기에 심각한 문제점이 여전히 존재한다. 현재 사용되고 있는 탄저균 백신은 탄저균(*Bacillus anthracis*)의 용해물의 보호 항원을 정제해내는 것을 포함하는 프로세스를 통해 바이오포트(Bioport; 미국 미시건주 란싱 소재)에 의해 제조된 것이다. 이는 여전히 스테르네(Sterne) 생백신 균주이지만, 이 백신을 생산하기 위해 사용될 수 있는 LF 및 EF가 결실될 것 뿐만 아니라 사용될 수 있는 재조합 고초균(*Bacillus subtilis*) 균주를 고수율로 생산하는 다른 균주도 있는 것으로 나타난다. 아마도 이러한 추가 백신을 시험하고 비교하기 곤란하다는 점과, 소규모의 시장으로 인해 실제로 시험, 인가 및 생산하기 곤란할 것이다. 현재 사용되고 있는 백신의 부작용, 그의 걸프전 증후군을 앓고 있는 다수의 인간의 심리와의 상관관계, 및 테러의 대응하여 현재에는 대규모 백신 접종이 바람직할 수 있다는 가능성은 현재 사용되고 있는 백신이 이제는 개선되어야 한다는 주장을 시사하고 있다. 적합한 백신이 없는 한, 테러 행위에 대한 일차적 대응은 노출에 대한 치료일 수 밖에 없다.

최근 미국에서 오염된 편지로부터의 노출된 탄저균은 모두 항생제에 감수성인 탄저균의 균주와 관련되어 있지만, 불행하게도 진단이 지연되어 다수의 인간이 사망하였다. 이러한 면에서, 질병 및 사망을 예방할 수 있고, 유효하게 될 추가 시간 동안 항생제 요법 및(또는) 적응 면역화가 허용되는, 탄저균 노출에 대한 치료가 유용할 것이다.

탄저균에 의해 사망하게 되는 주요 원인은 세균에 의해 생성된 2종의 관련 독소에 대한 신체의 반응이다. 이들 모두는 PA83으로서 세포 수용체에 결합하는 소위 PA63이라는 프로세싱된 단백질을 함유하며, 이 때 PA63으로 프로세싱된다. 탄저균 독소에 대한 인간 세포 상의 수용체인 ATR (탄저균 독소 수용체)은 최근에 동정되었다 (문헌 [Bradley et al., Nature, Vol 414, November 8, 2001] 참조). PA63은 이어서 EF (Edema Factor, 부종 인자) 단백질 또는 LF (Lethal Factor, 치사 인자) 단백질과 결합할 수 있는 7량체를 형성한다. 7량체화된 PA63 및 결합된 EF 및(또는) LF의 엔도솜 내 재화는 세포 내로의 EF 및 LF 독소의 도입을 용이하게 한다. 엔도솜 소포의 산성화는 PA 7량체가, EF 및(또는) LF가 세포질을 통과할 수 있는 세공을 형성하게 하며, 여기서 이들은 그의 독성 효과를 발휘한다. 3가지 성분 EF, LF, 또는 PA 중 어느 것도 그 자체만으로 질병을 유발할 수는 없다.

몇몇 증거는 PA의 수용체 결합을 저해하거나 또는 EF 및 LF와 PA와의 상호작용을 방해할 수 있다는 것을 나타낸다. 백신 자신은 보호력을 갖는 항체를 생성하기 위해 정제된 PA 부분을 단독으로 사용한다. 문헌 [Little et al., Infect. Immun. 65:5171-5175 (1997)]에서는 차후 탄저균 감염에 대한 보호(폴리클로날 항체에 대해 70% 보호되고, 1종의 모노클로날 항체에 대해 사망 2일 지연됨)를 나타낸 기니아 피그에 PA 항체를 수동적으로 투여한다. 단일체 항체 단편 (scFv)은 PA에 의해 수용체 결합을 억제하는 데에도 사용되어 왔다. 문헌 [Cirino et al., Infect. Immun. 67:2957-2963 (1999)]은 PA83에 결합된 항원에 노출된 적이 없는 인간 라이브리로부터 다수의 scFv를 동정하였다. 이들은 PA63의 말단이 절단된 버전인 PA32가 EGFP와 융합되고, PA63과 유사한 방식으로 세포에 의해 흡입되는 세포-기재 분석에서 이들을 사용한다. 이어서, 세포 흡입에서 PA32-EGFP에 대한 이들 scFv의 영향을 모니터링하기 위해 EGFP의 형광을 사용할 수 있다. 세포에 의해 PA32-EGFP의 흡입을 저해할 수 있는 1종의 scFv가 동정되었다. 문헌 [Mourez et al., Nature Biotech. 19:958-961 (2001)]은 EF/LF 부위 또는 그 부근에서 PA63 7량체에 결합하는 탄저균 독소에 대한 다가 펩티드 억제제를

생성하였다. 이들은 상기 억제제가 PA/LF 독성에 대해 세포를 보호할 수 있다는 것을 입증하는 세포-기재 분석을 사용하였다. 이들은 또한 래트에 최소 치사 투여량의 PA 및 LF를 10회 항원투여(challenge)할 수 있고, 억제제가 항원투여 3 내지 4분 후에 도입될 때에도 여전히 보호될 수 있다는 것을 밝혀냈다.

이들 데이터는 모두 탄저균 감염에 대해 추후 진단을 받은 환자에게 항생제를 사용하는 조합 요법에 사용되는 인간 조합형 치료 항체를 개발할 수 있어야 한다는 것을 시사한다.

베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 (VEEV)는 말 및 인간 숙주 모두에 전달될 수 있는 모기 매개 알파바이러스이다. 말 및 당나귀 개체가 감염될 경우 높은 사망율을 초래할 수 있지만, 자연 인간 감염은 일반적으로 열, 오한, 권태감, 및 중증의 두통을 초래하며, 이들 중 1 내지 4%만이 중증의 뇌염으로 진행된다. 그러나, VEEV는 인간에 대한 감염 투여량이 적고, 생성이 용이하며, 에어로졸화되는 능력이 있기 때문에 CDC에 의해 "카테고리 B"의 중요 생물학적 제제로서 분류되어 있다. 잠재적으로, 에어로졸화된 VEEV는 감염성이 높은 것으로 공지되어 있고, 후각로를 통해 중추신경계로 직접 접근하는 것이 용이한 형태의 VEEV를 사용하는 효과적인 생물무기로서 사용될 수 있다. 일단 CNS에서 바이러스의 복제가 일어나면, 뇌염은 심각한 위험이 된다. 불행하게도, VEEV 감염의 치료는 보완적 관리로 제한된다.

VEEV에 대해 사용가능한 조사 중인 백신이 있지만, 그의 사용은 위험한 상태의 실험실 인원 및 군대에 제한된다. 약독화 생백신인 TC-83 (FDA 조사 신규 약물 #142) (문헌 [Pittman et al., Vaccine 14, pp337-343 (1996)])은 모두 이들 설정에 사용되고 있다. 이 백신은 조직 배양액 중의 독성 트리니다드(Trinidad) 당나귀 바이러스의 연속적 계대배양에 의해 확립되었다. TC-83 바이러스는 대부분의 인간 및 말에서 VEEV-특이적 중화 항체를 유발한다 (문헌 [Kinney et al., Virology 170, 19-30 (1989)]). 실험실 동물에서, 백신은 독성 VEEV 균주를 사용하는 피하 또는 공기 매개 항원투여에 대해 면역성을 생성할 수 있었다 (문헌 [Phillpotts, Vaccine 17, pp2429-2435 (1999)]). 그러나, 18% 이하의 인간 백신은 초기 백신접종으로부터 보호하는 데 실패한다. 또한, 백신은 비교적 높은 비율 (25%)의 부반응을 나타낸다. 최근 한 보고서에서는 TC-83을 더 이상 인간에게 사용할 수 없다고 기재하고 있다 (문헌 [Phillpotts et al., Vaccine 20, p1497-1504 (2002)]). TC-83에 대한 관심은 불활성화된 백신인 C-84의 개발을 촉진시켰다. 그러나, C-84는 동물 모델에서 바이러스의 독성 균주를 사용하는 에어로졸 항원투여에 대한 보호를 나타내지 않았다 (문헌 [Pittman et al., Vaccine, 14, pp337-343 (1996)]). 그 결과, C-84는 실험실 인원에 대한 1차 면역원으로서 사용되지 못하였으며, 오히려 이는 TC-83에 대해 반응이 없는 자를 위한 후속 백신 또는 재생 항원으로서 제공되는 추가백신으로 유용하다. 따라서, 항-VEEV 치료제, 예컨대 효능 있는 중화 항-VEEV 항체가 조속히 요구되고 있다.

VEEV는 외피 및 캡시드 구조가 지질 이중층에 의해 분리되고 E2 당단백질의 막-꼬리형단을 통해 상호작용하는 것으로 여겨지는 외피보유 바이러스이다. 신드비스(Sindbis) 바이러스와 유사하게, VEEV는 E1/E2 이중이량체의 삼량체로 조직된 비리온 단백질 스파이크를 갖는다 (문헌 [Paredes, et al., J. Virology, 75, pp9532- 9537 (2001)]; [Phinney, et al. J Virology, 74, pp5667-5678 (2000)]). 중요한 중화 부위에 관여될 수 있는 E1 (gp50) 및 E2 (gp56) 상에 존재하는 에피토프는 모노클로날 Ab를 사용하여 연구되어 왔다 (문헌 [Mathews and Roehrig, J. Immunology, pp2763- 2767 (1982)]). 부위 E2^C는 E2 스파이크의 첨단에 존재하고, 중화 (N) 에피토프인 것으로 여겨진다. 추가의 에피토프는 또한 중화 활성을 나타내고, E2^C 부위와 밀접한 구조적 연관성을 가질 수 있다.

VEEV 감염의 마우스 모델은 인간과 유사한 질환의 발병기전을 따르는 것으로 여겨진다. 바이러스 항원투여 전에 중화 Ab를 수동적으로 전달하면 상기 정상적인 마우스에서의 사망을 효과적으로 저해하였다 (예를 들어, 문헌 [Roehrig and Mathews, Virology (1985) 142, pp 347-356]; [Phillpotts, et al., Vaccine (2002) 20, 1497-1504] 참조). 비-중화 Ab는 마우스의 복강내 또는 정맥내 바이러스 항원투여에서도 보호됨을 나타냈다 (문헌 [Hunt and Roehrig, Vaccine (1995) 13, pp281-288]; 및 [Hunt et al., Virology (1991) 185, 281-290]). 바이러스 항원투여로부터의 비-중화 Ab 보호의 메카니즘은 공지되어 있지 않지만, 이들은 바이러스 복제를 지연시키고, 이로 인해 숙주 면역 시스템의 시간이 바이러스 감염에 반응하고 제어될 수 있도록 함으로써 작용할 수 있는 것으로 추측된다 (문헌 [Hunt et al., Virology (1991) 185, 281-290]). VEEV로의 공기 매개 노출에 대한 인간에 효과적인 요법은 보다 신속한 방식으로 작용할 것, 예컨대 노출된 시간 또는 그 부근에서 바이러스를 직접 중화할 것을 요구할 수 있다. 뇌로 VEEV가 확산되는 것을 저해하는 중화 Ab의 능력에 차별한 관심이 있다. 이와 관련하여, 공기 매개 바이러스 항원투여한 후 24시간까지 마우스에 중화 Ab를 투여한 것이 보호 효과를 나타냈다는 것은 의미가 있다 (문헌 [Phillpotts, et al., Vaccine, 20,1497-1504 (2002)]).

이들 및 유사한 연구에 기재된 뮤린(murine) 항체는 인간에서의 VEEV 감염의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 그러나, 설치류 항체는 인간에서 고도로 면역원성이므로, 그의 임상적 적용, 특히 치료시 반복되는 투여가 요구되는 경우로 제한된다. 항체 인간화라는 프로세스는 본래의 항원 특이성을 유지하기 위해 노력하는 반면 설치류 항체의 대부분을 인간 항체 영역으로 대체함으로써 설치류 항체의 면역원성을 저하시키는 데 사용될 수 있다. 그러나, 이 작업에는 일반적으로 시간과

비용이 많이 소비되고, 인간화된 Ab에 대한 면역원성 반응이 일어날 가능성을 배제할 수 없다. 완전한 인간 기원이고 VEEV 상의 표적 중화 에피토프인 항체는 바이러스 감염을 효과적으로 차단하는 가장 좋은 기회이고, 면역원성이 될 위험이 가장 낮기 때문에 가장 바람직한 치료제 후보이다.

보툴리누스균 신경독소는 인간에 대한 LD50이 1 ng/kg인 공지된 가장 강력한 세균 독소 중 하나이다. 독소는 세균 클로스트리듐 보툴리누스균 (*Clostridium botulinum*), 뿐만 아니라 몇몇 다른 클로스트리듐 종에 의해 생성되고, 7종의 혈청형 독소 (A 내지 G)가 인지되어 있다. 분자 수준에서, 독소는 회합된 상태의 2개의 쇠 (약 50 kDa의 경쇄 및 100 kDa의 중쇄)를 생성하는 프로테아제에 노출시킴으로써 절단된 150 kDa의 단백질로서 생성된다. 중쇄는 신경 세포로의 결합을 담당하는 도메인을 함유하는 반면, 경쇄는 신경세포 세포질을 통과하는 아연-의존성 엔도프로테아제 도메인을 함유한다. 일단 내부로 들어가면, 이 엔도프로테아제는 시냅토프레린, 신탭신 및 SNAP-25를 비롯한 시냅스 단백질의 단백질분해성 절단에 의해 그의 독성 효과를 발휘한다. 이들 단백질의 파괴는 신경전달을 억제하고, 진행성 마비 및 사망을 초래한다.

보툴리누스균 신경독소에 대한 항체는 수동적 및 능동적 면역화 모델에서 보호력을 갖는 것으로 나타났다. 혈청형 A 내지 E로 이루어진 PBT 백신은 최근 미국 국방성 및 질병 통제 센터를 통해 보툴리누스균 신경독소로 노출될 위험이 있는 사람에게만 제공할 수 있게 되었다. 혈청형 D 및 G는 자연 인간 감염에서 거의 나타나지 않지만, 혈청형 F는 일반적이고, PBT 백신에서는 결핍되어 있다. 그러나, 생물학적 테러 공격에 혈청형 D 및 G가 사용될 수 있는 가능성을 간과해서는 안된다. 자연 감염의 경우에, 폴리클로날 항체 제조는 면역치료로서 성공적으로 사용되고 있지만, 이들은 신경세포 내로의 독소의 통과를 최소화하기 위해 감염 초기에 투여되어야만 한다. 몇몇 폴리클로날 이뮤노글로불린 제제는 하기 면역치료제로서 사용될 수 있다: 말 3가 (A, B, 및 E) 제제, 단백질분해효소 절단에 의해 제거된 이뮤노글로불린의 Fc 부위를 갖는 말 7가 제제, 및 PBT 백신으로 백신접종된 공여자로부터 수득한 인간 이뮤노글로불린 제제 (hBIG). 상기 말 제제 둘 모두는 치료된 개체에서 과민성 반응이 발생하는 문제를 가지고 있었다. 인간 제제는 허용성이 높고, 효과적이지만, 단기간 공급되고, 7종의 혈청형 중 단지 5종에 대해서만 유용하다. 자연 감염의 경우에도 불구하고, 보툴리누스균 신경독소의 혈청형 모두에 대한 완전-인간 중화 항체를 즉각적으로 공급하는 것이 유용할 것이다. 2001년의 고의적인 탄저균 방출 후에 우리 사회가 생물학적 테러에 대해 취약한 현실에 대한 자각이 높아지면서 이러한 면역치료제를 개발하는 것이 더욱 중요해지고 있다.

1980년 5월의 천연두 바이러스 박멸의 선언 (문헌 [Fenner et al., 1998]) 및 백신접종 프로그램의 중지 후에, 면역성은 백신접종된 이들 중에서는 약화되었고, 1980 이후에 출생한 인간은 백신접종되지 않았다. 전세계적인 면역성이 부족한 현상은 생물무기로서 천연두 바이러스의 병원체인 마마 바이러스를 유도 방출하고자 하는 위협을 현저하게 증가시켰다. 마마 바이러스는 생물학전에 특히 적합하게 되는 특징을 갖는다. 바이러스는 호흡기 경로 또는 직접적 접촉에 의해 인간에서 인간으로 확산될 수 있다. 에어로졸 형태는 상당히 안정하고, 감염 투여량이 매우 적을 수 있기 때문에 바이러스의 에어로졸 방출로 광범위한 지역을 전염시킬 수 있다 (문헌 [Wherle et al., 1970]). 상기 질환에 대한 특정한 치료법은 없다. 대량의 감염성 바이러스가 분실될 수 있는 위험도 있다. 소련 민간인 생물무기 프로그램의 전 부책임자인 알리베크 [Alibek, 1999]는 1980년대 초에 소련 정부가 생물무기 프로그램을 시작하였고, 폭탄 및 탄도 미사일로 수송할 수 있는 수톤의 마마 바이러스를 매년 생산해내기 위한 방법을 개발하였다고 보고하였다. 1992년에 소련 민간인 세균전 프로그램에 대한 재정적 지원이 거절되고, 상기 프로그램의 중단으로 인해 숙련된 과학자, 장비, 및 재료가 다른 국가로 건너가게 되었다. 아시아에서 보고된 유행병은 사망율이 30% 이상이었다 (문헌 [Fenner et al., 1998]). 오늘날 바이러스는 국가 및 세계 전체에 걸쳐 보다 감수성이고, 고도로 이동성인 인구로 매우 빠르고 광범위하게 확산될 수 있다.

마마 바이러스는 혈청학적으로 교차 반응하는 백시니아, 원숭이 폭스바이러스, 및 몇몇 기타 동물 폭스바이러스를 포함하는 폭스바이러스과 및 오소폭스바이러스속의 구성원인 DNA 바이러스이다 (문헌 [Fenner et al., 1998]). 마마 바이러스만은 인간에서 인간으로 쉽게 전달될 수 있다 (문헌 [Bremant and Henderson, 2002]에서 검토됨). DNA 서열 분석으로 마마 및 백시니아 바이러스가 밀접한 관련이 있다는 것을 밝혀냈다 (문헌 [Massung et al., 1994]). 마마 바이러스의 감염 투여량은 몇개의 비리온만을 포함하는 극소량인 것으로 여겨진다 (문헌 [Wherle et al., 1970]). 마마 바이러스는 감염된 세포의 세포질 내에서 그의 게놈을 전사 및 복제하고, 자손 비리온을 완전히 조립한다 (문헌 [Moss, 1996]에서 검토됨). 4종의 감염 형태가 생산된다: 세포내 성숙 바이러스 (IMV), 세포내 외피보유 바이러스 (IEV), 세포-회합 외피보유 바이러스 (CEV), 및 세포외 외피보유 바이러스 (EEV) (문헌 [Moss 1996]에서 검토됨). IMV는 세포질에 체류하는 주요 형태이다. EEV는 감염성 입자의 부차적 분획을 나타내지만, 바이러스가 시험관내 및 생체내에서 넓은 범위로 전염 및 확산된다는 면에서 생물학적으로 관련되어 있다 (문헌 [Payne, 1980]; [Smith and Vanderplasschen, 1998]; [Law and Smith, 2001]). EEV (IMV는 아님)에 대한 면역 반응이 오소폭스바이러스 감염에 대한 보호를 위해 필요하다는 것이 밝혀졌다 (문헌 [Appleyard et al., 1971]; [Bouter, 1969]; [Boulter and Appleyard, 1973]; [Boulter et al., 1971]; [Ichihashi et al., 1971]; [Morgan, 1976]; [Payne, 1980]; [Payne and Kristensson, 1985]; [Turner and Squires, 1971]). EEV 외부 외피에 대한 10개의 단백질을 코딩하는 6개의 유전자가 보고되었다 (문헌 [Payne, 1978]; [Payne, 1979]). 여기에는 A33R (gp22-28) (문헌 [Roper et al., 1996]), A34R (gp22-24) (문헌 [Duncan and Smith, 1992]), A36R

(p45-50) (문헌 [Parkinson and Smith, 1994]), A56R (gp86, 고도로 당화된 혈구응집소) (문헌 [Payne and Norrby, 1976]; 문헌 [Shida, 1986]), B5R (gp42) (문헌 [Isaacs et al., 1992]; [Englestad et al., 1992]), 및 F12L 또는 F13L (p37) (문헌 [Hirt et al., 1986]; [Blasco and Moss, 1991])이 있다. 최근 A36R 단백질이 CEV 및 EEV 입자에 없는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [van Eijl et al., 2000]). IMV의 외피 단백질로는 A27L (p14) (문헌 [Rodriguez and Esteban, 1985]), D8L (p32) (문헌 [Maa et al., 1990]; [Niles and Seto, 1988]), A17L (p21) (문헌 [Rodriguez et al., 1995]), 및 L1R (M25, 미리스틸화된 비리온 단백질) (문헌 [Franke et al., 1990])이 있다. A27L, A17L 및 L1R은 IMV의 융합 및 침입에 관련된다 (문헌 [Ichihashi and Oie, 1996]).

백시니아 바이러스로부터 제조되는 천연두 바이러스 백신은 항상 생산되는 첫 번째 백신이었다. 현재의 비축분은 송아지의 피부 상에서 성장한 생(生) 백시니아 바이러스로 이루어져 있다. 미국에서, 비축 공급물은 제한되어 있어, 단지 6 내지 7백만 인구를 백신접종하기에만 충분하다. 다른 어느 국가도 전염이 발발할 경우 그 국민을 보완하기에 충분한 양을 보유하지 있지 않다. 천연두 바이러스 백신접종은 또한 임의의 다른 종의 백신접종보다 심한 부작용과 관련되어 있는데, 이는 박멸 후 최종 백신접종하는 이유 중 하나였다 (문헌 [Ober et al., 2002]). 현재, 세계 보건 기구 및 미국의 질병 통제 및 예방 센터는 의심되는 경우에만 사용할 것을 권유하고 있으며, 다량의 백신접종은 권유하지 않는다 (문헌 [Smallwood et al., 2002]). 백시니아 바이러스를 사용하는 백신접종은 5년 이상 동안 천연두 바이러스의 저해에 유효하고, 매우 긴 기간 동안 감염을 저해 또는 변형시킬 수 있지만, 이는 인간마다 크게 달라진다.

일반적으로는, 중화 항체가 오소폭스 바이러스에 대한 면역성, 특히 재감염 및 감염의 전염을 예방하는 데 중요한 역할을 수행한다는 데에 동의한다. 감염의 저해 또는 백시니아 면역화로부터 초래된 부작용을 제어하는 데 있어서 백시니아 이뮤노글로블린 (VIG)의 이점은 명백하게 입증되었다 (문헌 [Kempe, 1960], [Kempe et al., 1961], [Hobday, 1962]). 재조합 B5R 단백질에 대한 폴리클로날 항혈청은 EEV 감염을 억제하였다 (문헌 [Galmiche et al., 1999]). B5R 단백질로 백신접종된 마우스는 중화 항체에 의해 매개되는 것으로 여겨지는 백시니아 바이러스를 사용하는 치사 항원투여에 대해 보호되었다. 단백질 A33R (A34R 및 A36R은 아님)은 능동적 및 수동적 면역화에서 또한 보호력을 갖지만, 보호는 항체 역가와와는 상관관계가 없었고, 항-A33R 항체는 EEV를 시험관내에서 중화시키지 않았다. 저자는 상기 보호가 아마도 단순 항체 결합과 상이한 메카니즘에 관련되어 있을 것이라고 기재하였다 (문헌 [Galmiche et al., 1999], [Schmaljohn et al., 1999]). IMV의 막에 위치화된 백시니아 바이러스의 3량체 14 kDa 단백질 (A27L, p14)에 대한 마우스 중화 항체의 예방적 및 치료적 투여는 마우스에서의 바이러스 복제를 효과적으로 제어하였다 (문헌 [Ramirez et al., 2002]). L1R 및 A33R 유전자를 사용하는 DNA 백신접종은 L1R 및 A33R에 대한 중화 항체를 사용하는 치사 바이러스 항원투여에 대해 마우스를 보호하였다 (문헌 [Hooper et al., 2000]).

문헌 [Emerging Infectious Diseases, Casadeval, 2002]의 최신판에 기재된 바와 같이, 생물학적 제제에 대해 즉시 면역성을 제공할 수 있는 사용가능한 대책은 항체를 사용하는 수동적 면역화 뿐이다. 백신은 보호 면역을 유도할 시간이 요구되고, 면역 반응을 착수할 수 있는 숙주의 능력에 의존하는 반면, 수동적 면역화는 이론적으로 숙주의 면역 상태와 상관없이 보호력을 제공할 수 있다. 노출된 후에 치료하는 다른 대책에 비해 수동적 면역화가 이로운 점 중에는 낮은 세포독성 및 고도의 특이적 활성이 있다.

양호한 혈청 중화 활성을 갖는 면역 공여자의 확인 및 이러한 공여자의 골수로부터의 조합형 항체 라이브러리의 구축이 바이러스 감염에 대해 고도로 특이적인 중화 항체의 대량 패널의 단리를 위한 논리적 접근법이다 (문헌 [Burton et al., 1991]; [Barbas et al., 1992]; [Williamson et al., 1993]; [Burioni et al., 1994]; [Maruyama et al., 1999]; [Maruyama et al., 2002]). 중화 에피토프를 함유한 재조합 외피 단백질 상의 라이브러리의 선택은 간단하다. 마우스 항체와는 달리, 인간 항체는 비-면역원성이고, 일단 그의 효능이 민감한 동물에서 완전히 특성화되면, 상기 항체는 환자에게 안전하게 투여될 수 있다.

생물학적 전쟁에 사용될 수 있는 유형의 감염원을 중화시키는 항체를 동정하는 것이 바람직할 것이다. 이들 생물학적 방어 항체가 단일 항체 라이브러리로부터 유래될 수 있는 경우도 유리할 수 있다.

요약

본원에 기재된 방법에 따라 파지 제시 기술, 및 백신접종된 인간 또는 회복기 인간의 림프계 세포로부터 유래된 전령 RNA를 사용하여 감염원으로부터의 항원에 결합하는 항체 단편 (Fab)의 패널을 신속하게 동정할 수 있다. 이들 Fab와 항원과의 상호작용 강도는 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 이들의 결합 반응속도를 연구함으로써 측정할 수 있다. 이들 인간 Fab는 잔존 불변 영역 도메인을 함유한 적절한 포유동물 발현 벡터 내로 서브클로닝함으로써 전장 IgG로 용이하게 전환될 수 있다. 그 후에, 작은 동물 모델에서의 시험관내 및 생체내 바이러스 또는 독소 억제 연구에서 이들 패널로부터의 Fab 또는

항체를 시험하여 전입상 및 입상 시험으로 지속하기에 적합할 중화 항체의 서브세트를 동정할 수 있다. 이들 항체는 이후에 임의의 상기 감염원으로 감염되거나 그에 노출된 개체의 치료에서 면역치료제로서 사용될 수 있거나, 또는 노출될 위험이 높을 것으로 예상되는 개체에서 예방적으로 사용될 수 있다.

따라서, 한 측면에서, 항체 또는 그의 기능적 단편이 감염원에 의한 감염을 중화 또는 저해하기 위해 대량으로 동정, 단리 및 생산될 수 있는 항체 라이브러리를 기재한다.

또다른 측면에서, 탄저균 감염의 치료에 유효한 이종이량성 항체를 기재한다. 이종이량성 항체는 항체 라이브러리로부터 선택된다. 라이브러리는 바람직하게는 면역화된 인간 공급원으로부터 생성된다. 이종이량성 항체는 탄저균 감염, 예를 들어 탄저균 보호 항원 또는 EF 또는 LF 단백질에 관여하는 분자에 결합하여 그의 활성을 무력하게 하고, 그에 의해 세포로의 독소 도입에 관여하는 프로세스를 방해함으로써 독소 활성을 억제한다. 이들 프로세스는 수용체에 대한 PA83 결합, PA63으로의 PA83 프로세싱, 전세공(pre pore) 복합체를 형성하는 PA63 상호작용, 전세공에 대한 EF 또는 LF 결합, EF 또는 LF의 막 자리이동을 허용하는 전세공 구조 변화, 또는 세공을 통한 EF 또는 LF 자리이동을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이 간섭은 신체 중의 세포에 의해 이들 단백질의 흡입과 관련이 있는 독성 영향이 느려지거나 또는 제거되는 것과 같다. 특히 유용한 실시양태에서, 이종이량성 항체는 탄저균 감염에 관여하는 분자에 대해 1×10^{-8} M 이상의 친화성을 갖는다. 또다른 실시양태에서, 이들 항체는 진단 시약으로서 사용될 수 있다.

또다른 측면에서, 보툴리누스균을 중화시키는 항체 또는 항체의 기능적 단편을 기재한다.

또다른 측면에서, 두창 바이러스 (천연두 바이러스)/백시니아 바이러스를 중화시키는 항체 또는 항체의 기능적 단편을 기재한다.

또다른 측면에서, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 (VEEV)를 중화시키는 항체 또는 항체의 기능적 단편을 기재한다.

또다른 측면에서, 웨스트 나일열 바이러스 (WNV)를 중화시키는 항체 또는 항체의 기능적 단편을 기재한다.

또다른 측면에서, 뎅그열 바이러스를 중화시키는 항체 또는 항체의 기능적 단편을 기재한다.

또다른 측면에서, 항체 또는 항체의 기능적 단편을 예방적으로 투여하여 감염원에 의한 감염을 예방하는 방법을 기재한다.

또다른 측면에서, 항체 또는 항체의 기능적 단편을 투여하여 감염원에 의한 감염을 치료하는 방법을 기재한다.

또다른 측면에서, 감염원을 화학량론 미만으로(sub-stoichiometrically) 중화시키는 Fab 성분을 보유하는 항체를 기재한다.

또다른 측면에서, PA63의 다량체를 함유하는 백신 및 이러한 백신을 이용하는 방법을 기재한다.

또다른 측면에서, 본 발명에 따라 감염원에 대해 결합 친화성을 갖는 항체 또는 항체 단편을 감염원의 존재를 검출하는 분석법 (감염원의 존재를 직접 검출하거나, 또는 감염원이 방출한 독소를 검출함으로써 감염원의 존재를 검출함)에 이용하여, 상기 감염원과 관련이 있는 질환의 존재 여부를 진단한다.

또다른 측면에서, 본 발명에 따라 감염원에 대한 항체에 대해 결합 친화성을 갖는 항체 또는 항체 단편을, 감염원으로서의 노출에 대한 반응에서 항체의 존재를 검출하는 분석법에서의 대조군 항체로서 이용한다. 이러한 분석법은 감염원으로서의 노출을 검출하고 상기 감염원과 관련이 있는 질환을 진단하는데 유용하다.

또다른 측면에서, 감염원과 관련이 있는 질환을 진단하는 키트를 기재한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 바람직한 실시양태에 따른 라이브러리의 생성에 조직 공급원으로서 적합한 개체의 노출 경력을 요약한 표이다.

도 2는 탄저균의 PA83 항원에 대한 골수 및 혈액 공여자의 역가를 도시하고 있다.

도 3은 PA63 및 PA83에 대한 VH 반응성이 양성인 서열 분석을 도시하고 있다.

도 4는 PA63 및 PA83에 대한 VK 반응성이 양성인 서열 분석을 도시하고 있다.

도 5는 PA63 및 PA83에 대한 VL 반응성이 양성인 서열 분석을 도시하고 있다.

도 6은 탄저균 단백질 PA83 및 PA63에 대한 항체의 인간 카파 경쇄 가변 서열을 도시하고 있다.

도 7은 탄저균 단백질 PA83 및 PA63에 대한 항체의 인간 람다 경쇄 가변 서열을 도시하고 있다.

도 8A 내지 도 8C는 탄저균 단백질 PA83 및 PA63에 대한 항체의 인간 가변 중쇄의 아미노산 서열을 도시하고 있다.

도 9는 정제된 Fab에 의한 탄저균 독소 활성의 중화를 도시하고 있다.

도 10은 7종의 연속 회석된 Fab에 대한 보호율(%) (독소 단독일 경우와 비교한 비율임)을 도시하고 있다.

도 11은 본원에 기재된 방법에 따라 생성된 Fab가 PA63 및(또는) PA83 상의 선형 에피토프와 반응하는 능력이 있음을 입증하는 웨스턴 블롯을 도시하고 있다. 시험한 5종의 항-PA83 Fab 모두가 PA83상의 선형 에피토프에는 결합한다고 여겨 지지만 항-PA63 항체는 이와 달리 변성된 PA63에 결합하지 않으며, 항-PA63 항체가 없는 것처럼 보이는 것은 PA83에 대한 비특이적 결합 때문인 것으로 추측된다.

도 12는 선별된 Fab를 PA83 및 PA63에 대해 ELISA 역가측정한 것을 도시하고 있다. PA63으로의 절단은 FML8E 및 F9L6R2의 결합을 현저하게 변경시키지만, FMK7C는 두가지 형태 모두에 동등하게 잘 결합한다. F951L631D는 PA63에만 결합한다. 관찰된 최대 결합은 FMK7C 경우의 1/4이며, 이것은 PA63 물질의 일부만이 F951L631D와 상호작용할 수 있는 형태로 존재한다는 것을 시사한다.

도 13은 his 태그가 부착된 버전의 Fab FML8E를 태그가 부착되지 않은 다른 Fab와의 경쟁 시험에 사용하여 에피토프 특이성을 평가한 시험 결과를 도시하고 있다.

도 14는 1 $\mu\text{g/ml}$ 의 선별된 Fab를 200 ng/웰의 PA63 및 PA83에 대하여 ELISA 역가측정한 것을 도시하고 있다.

도 15는 PA63과의 결합에 대하여 63L1D 및 83K7C의 2종의 Fab가 LF와 경쟁하는 것을 도시하고 있다.

도 16은 83K7C 및 83L8E의 2가지 항-PA83 Fab가 마우스 모노클로날 항체 14B7과 경쟁하는 것을 도시하고 있다.

도 17은 PA가 세포에 결합한 후에 선별된 Fab가 독소의 효과를 중화시킬 수 있는지 여부를 결정하는 분석의 결과를 도시하고 있다.

도 18은 Fab인 83K7C 및 63L1D를 재조합 독소 항원투여에 대해 생체내에서 시험한 결과를 도시하고 있다.

도 19는 VEEV의 고정화된 TC-83 항원에 대한 혈청 반응성을 도시하고 있다.

도 20A 내지 도 20D는 4가지 라이브러리 (951K, 951L, 1037K 및 1037L)로부터의 Fab 클론을 VEEV의 고정화된 TC-83로의 결합에 대하여 스크리닝한 결과를 도시하고 있다.

도 21은 정제된 인간 Fab를 VEEV의 고정화된 TC-83 항원에 대하여 직접 역가측정한 것을 도시하고 있다.

도 22는 VEEV의 고정화된 TC-83 항원 또는 BSA와의 결합에 대하여 인간 Fab가 무린 Fab mHy4 (3B4C-4)와 경쟁하는 것을 도시하고 있다.

도 23A 및 도 23B는 본 발명에 따라 생산된, VEEV를 중화시키는 완전-인간 Fab의 서열을 도시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따른 인간 항체는 온전한 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 상기 항체는 이중이량성 항체이거나 또는 단일쇄 항체일 수 있다. 용어 "이중이량성"은 항체 또는 항체 단편의 경쇄 및 중쇄가 천연 발생 항체에서와 같이 이황 결합을 통해 서로 결합되어 있음을 의미한다. 단일쇄 항체에서는 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역이 링커 서열로 연결되어 있다.

본 발명의 인간 항체는 항체 라이브러리를 스크리닝하여 확인된다. 항체 라이브러리를 생성하고 스크리닝하는 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 문헌 [Rader and Barbas, Phage Display, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000)], 러너(Lerner) 등의 미국 특허 제6,291,161호 및 동시 계류 중인 WO 03/025202 및 미국 가출원 제60/323,400호를 참조하며, 이들 개시문은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

일반적으로, 본 발명에 따른 항체 라이브러리를 생성하는데 있어서의 제1 단계는 1종 이상의 감염원 또는 감염원으로부터의 항원에 대한 항체가 생성되고 있는 개체로부터 세포를 수집하는 것을 포함한다. 전형적으로, 이러한 개체는 상기 감염원 및(또는) 감염원으로부터의 항원에 노출된 적이 있을 것이다. 특히 유용한 실시양태에서, 상기 개체는 세균전과 관련하여 전략적으로 중요한 복수 종의 감염원 또는 감염원으로부터의 항원에 노출된 적이 있다. 이러한 물질로는 탄저균, 탄저균으로부터의 항원, 보툴리누스균, 보툴리누스균으로부터의 항원, 천연두 바이러스, 천연두 바이러스로부터의 항원, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 (VEEV), VEEV로부터의 항원, 뎅그열 바이러스, 뎅그열 바이러스로부터의 항원, 장티푸스균, 장티푸스균으로부터의 항원, 황열 바이러스, 황열 바이러스로부터의 항원, 간염바이러스, 간염바이러스로부터의 항원, 웨스트 나일열 바이러스 (WNV), WNV로부터의 항원 및 중증 급성 호흡 증후군 (SARS)의 원인이 되는 바이러스로 구성된 군에서 선택된 감염원 등이 있다. 도 1은 본 발명의 바람직한 실시양태에 따른 항체 라이브러리를 제조하는데 사용하기에 적합한 개체의 노출 경력을 요약한 표이다. 감염되거나 면역화된 지 약 7일이 지난 후에, 개체에서 항체를 생성하거나 항체를 함유하는 조직으로부터의 세포를 수집한다. 적합한 조직으로는 혈액 및 골수 등이 있다.

일단 세포를 수집한 후에는, 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 그로부터 RNA를 단리하고 조합형 항체 라이브러리를 제조한다. 일반적으로, 조합형 항체 라이브러리를 제조하는 기술은, 항체의 단리된 RNA를 사용하여 항체 또는 그의 일부를 코딩하는 표적 서열, 예컨대 경쇄 및(또는) 중쇄를 코딩하는 표적 서열을 증폭시키는 단계를 포함한다. 따라서, 예를 들어 천연적으로 다양한 항체 mRNA의 샘플로 출발하여, 제1 가닥 cDNA를 생성하여 주형을 제공할 수 있다. 이어서, 통상의 PCR 또는 다른 증폭 기술을 이용하여 라이브러리를 생성할 수 있다.

항체 라이브러리의 스크리닝은 임의의 공지된 기술, 예를 들어 원하는 바이러스 항원에 대한 패닝(panning)에 의해 달성될 수 있다. 문헌 [Rader and Barbas, Phage Display, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000)]을 참조한다. 특정 항원이 클로닝되어 왔으며, 이는 면역원으로 사용하기 위해 재조합적으로 생성될 수 있다. 중화 능력은 바이러스와 세포 수용체의 결합을 차단하는 항체의 능력을 결정하는 세포내 분석법으로 평가할 수 있다. 일단 시험관내 중화 능력을 갖는 항체가 확인되면, 이들을 동물 모델에서 생체내 시험할 수 있다.

유리하게도, 이러한 방식으로 확인된 항체는 감염원에 의한 감염을 효과적으로 치료한다. 본 발명의 항체는 완전-인간 항체이기 때문에 안전하고 쉽게 허용된다. 또한, 항-이디오타입(anti-idiotypic) 반응을 신속하게 일으키지 않고 여러 번 투여가 가능하다. 전장 항체가 사용되는 경우, (단일쇄 항체에 비해) 화합력이 더 높고 크기가 더 큰 것이 환자의 체내 체류 시간이 더 길기 때문에 바람직할 수 있다.

본 발명에 따른 항체 라이브러리를 제조하고 본 발명에 따른 항체를 확인 및 특성화하는데 있어서 특히 유용한 방법은 다음과 같다:

라이브러리

람다 또는 카파 경쇄 및 IgG 중쇄 단편 (Fd)을 함유하는 3가지 Fab 라이브러리는 다양한 감염원에 대하여 면역화된 현역 복무중인 군인 공여자의 2개의 골수 샘플 (각각, 951 및 1037), 및 1개의 혈액 샘플 (MD3) (도 1 참조)에서 유래된 것이었다.

라이브러리를 이용하여 예를 들어 탄저균, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 및 보툴리누스균, 웨스트 나일열 바이러스, 백시니아 바이러스 및 뎅그열 바이러스 등의 다양한 감염원에 대한 선별 및 스크리닝을 수행할 수 있다.

라이브러리 생성

전체 RNA는 Tri-시약 BD (모레큘라 리써치 센터, 인크.(Molecular Research Center, Inc.) 제품)를 제조사의 지시에 따라 사용하여 골수 및 혈액 샘플로부터 수득하였다. 전령 RNA는 올리고텍스(Oligotex) (퀴아젠(Qiagen) 제품) 스핀 컬럼을 제조사의 지시에 따라 사용하여 수득하였다. 항체 Fab 단편 (IgG 중쇄 단편과 복합체를 형성한 카파 또는 람다 경쇄 (Fd))를 발현하는 파지 라이브러리는, 미국 출원 제10/251,085호 (상기 문헌의 개시문은 그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 방법을 이용하여 플라스미드 벡터에서 구축한다. 각 공여자에 대하여 카파 경쇄를 발현하는 Fab 라이브러리와 람다 경쇄를 발현하는 Fab 라이브러리의 2가지 Fab 라이브러리를 생성하며, 이들 모두는 감마 중쇄를 이용한다.

라이브러리 선별

사용된 모든 라이브러리에서 Fab를 보유하는 파지는, 선별된 바이러스 항원 및 독소에 대한 1회 내지 4회의 증균(enrichment)을 통해 패닝된다. 패닝은 충분한 양의 재조합 항원 (일반적으로는 1 내지 2 μg)을 여러개의 이물론(Immulon) 2 HB 미량역가 웰 중 용액 A 50 μl 중에서 밤새 4°C에서 1차 인큐베이션함으로써 수행한다. 용액 A는 비등시킨 0.08% 카제인 용액 (BC)을 함유하는 인산염 완충된 염수 (PBS) (pH 7.4)이다. BC는 0.5% 카제인, 0.01% 티메로살 및 0.005% 페놀 레드를 함유하는 PBS이다. 항원 용액을 제거한 후, 웰을 1% Tween 20을 함유하는 BC 250 μl 로 1시간 동안 37°C에서 차단시킨다. 파지 스톡(stock)을 0.025% Tween 20을 함유하는 BC로 이루어진 용액 D로 희석시키고, 각 웰에 50 μl 씩 첨가하여 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션한다. 웰을 0.05% Tween 20을 함유하는 PBS로 10회 세척한 후, 다음과 같이 각각 점점 산성이 강해지는 일련의 완충액들로 2분 동안 1회씩 세척한다 (문헌 [D'Mello et al., J Immunological Meth 247:191-203 (2001)]: pH 5.0, pH 4.0 및 pH 3.0의 Tris-완충된 염수 (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl), 0.1 M 글리신-HCl 완충액 (pH 2.2), 1 mg/ml 소 혈청 알부민 (BSA)을 사용하여 최종 용출한다. 용출액을 2 M Tris 염기로 중화시키고 대수기의 ER2738 세포에 첨가한다. 헬퍼 파지 (균주 VCSM13)를 감염된 세균에 첨가하여 파지를 생성한다. 감수성 세균을 파지 스톡으로 감염시키고 플레이팅하여, 개개의 콜로니를 생성한다.

Fab를 파지 유전자 III의 일부와의 융합 단백질로서 함유하는 상등액을 사용하여 스크리닝을 수행한다. 스크리닝 후에, 양성 후보의 서열을 분석하고, 이어서 이것을 서브클로닝하여 유전자 III를 제거한 후에 시험용 Fab를 생성한다. 별법으로, 각각의 패닝된 라이브러리로부터의 DNA를 서브클로닝하여 유전자 III 융합 영역을 제거할 수 있고, 인플루엔자 바이러스 혈구응집소 에피토프 태그 (HA) (문헌 [Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA 90:6508-12 (1993)]) 및 6개의 히스티딘 아미노산 (His 태그)으로 이루어진 조합 에피토프 태그를 도입하여, 이후에 항-HA 및 Ni-NTA의 검출 및 정제에 사용할 수 있다.

라이브러리 스크리닝

스크리닝을 위해서, 선택한 항원에 반응성인 Fab 구축물은 이들의 ELISA 분석에서의 결합 능력으로 확인한다. 상기한 바와 같이, 100 내지 250 ng/웰의 용액 A 중 재조합 항원을 이물론 미량역가 디쉬에서 밤새 인큐베이션하고 차단시킨다. 스크리닝은, Q-pix 기기를 이용하여 1150개 콜로니를 피킹하고 테칸(Tecan) 로봇을 이용하여 ELISA를 수행함으로써 고처리량으로 수행할 수 있다. 개개의 콜로니를 Hi-Gro 고속 인큐베이터 진탕기 중 깊은 웰의 미량역가 디쉬에서 밤새 성장시킨다. 분취액을 취하고, 여기에 15% 글리세롤 또는 10% DMSO를 첨가하여 스톡으로 보관한다. 깊은 웰의 디쉬를 원심분리한 후에는, 이들 스톡으로부터의 Fab를 함유하는 상등액을 특이적 항원으로 코팅된 웰 중에서 인큐베이션하고, 별도로 카제인 또는 난(卵)알부민과 같은 대조군 항원으로 코팅된 웰 중에서도 인큐베이션한다. 알칼리성 포스파타제 표지된 염소 항-인간 F(ab')₂ 항체 (피어스(Pierce) 제품)를 사용하여 항원에 결합된 Fab를 검출한다. 양성 후보로부터 미니프렙(miniprep)한 DNA (퀴아젠)의 서열은, 이들 벡터에 대한 스톡 프라이머를 사용하여 경쇄 및 중쇄에 대해 96웰 포맷의 자동화 염료 터미네이터(dye terminator) 서열분석기 (미국 샌 디에고에 소재하는 레트로젠(Retrogen))를 이용하여 분석한다. DNASTAR 소프트웨어로 서열을 분석하여 고유의 후보를 확인하고 분류한다. 이들 데이터를 이용하여, 사용된 각각의 재조합 항원에 대한 고유 변이체 결합제의 패널을 결정하고, 밀접한 관련이 있는 서열들의 군으로 분류한다.

패널로부터의 Fab 생성 및 정제

Fab 정제

가용성 Fab를 발현 및 정제하는 경우, 유전자 III 영역을 서브클로닝을 통해 고유의 양성 후보로부터 제거한다. 이 시점에서, 인플루엔자 바이러스 혈구응집소 (HA) 태그 (문헌 [Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA 90:6508-12 (1993)]) 및 6개의 히스티딘 잔기 (His 태그)로 이루어진 조합 에피토프 태그를 코딩하는 올리고뉴클레오티드를 삽입하여, 항-HA 및 (또는) Ni-NTA를 이용하여 검출 및 정제하는 데 사용할 수도 있다.

더욱 고도의 고처리량 포맷으로 ELISA 기체의 분석 및 시험관내 중화 시험을 수행하는데 충분한 Fab를 정제하기 위해서, 니켈-NTA 컬럼 크로마토그래피 (퀴아젠)을 이용한다. 이 경우에는 His 태그를 포함하도록 서브클로닝 (스크리닝 이전 또는 스크리닝 이후)된 Fab를 SB 1 L 중에서 OD₆₀₀이 0.8이 될 때까지 성장시키고 1 mM 이소프로필-β-D-티오갈락토 피라노시드 (IPTG)로 3 내지 4시간 동안 30°C에서 유도하여 최적량의 Fab가 생성되도록 한다. 세포 외질 공간으로부터 Fab를 단리하기 위해, 컴플리트 미니(Complete Mini) (로쉐(Roche) 제품) 프로테아제 억제제를 첨가한 차가운 1×PBS 중에 세포 펠렛을 재현탁하고 소닉스 비브라-셀 VC750(Sonics Vibra-cell VC750)를 이용하여 초음파처리한다. 이어서, 세포 잔해를 펠렛화하고, 상등액을 퀴아젠 Ni-NTA 컬럼에 적용한다. 초기 시험에서는 이들 컬럼 16개를 사용하여 후보 당 Fab 75 μg씩을 수득하였다. Fab 당 일련의 12개 컬럼을 단일 96웰 포맷으로 이용하여 8가지 Fab를 정제할 수 있으며, 이로부터 초기 PRNT 및 ELISA 분석에 충분한 물질이 제공된다. 에피토프 특이성 시험에는 태그가 부착되지 않은 Fab도 필요하다. 이들 Fab는 상기한 바와 같이 단백질 G 또는 단백질 A (파마시아(Pharmacia) 제품)에 결합된 염소 항-인간 F(ab')₂ (피어스 제품)으로 구성된 96웰 포맷의 컬럼상에서 정제한다. 보다 큰 부피의 임의의 원하는 Fab는 항-인간 F(ab')₂ 컬럼 또는 니켈 컬럼상에서 고속 성능의 액체 크로마토그래피 (FPLC) (파마시아 제품)를 이용하여 정제할 수 있다. 일반적으로, 상기 방법은 Fab마다 달라지기는 하지만 1 L 당 정제된 Fab를 약 150 내지 1000 μg 생성한다.

정제된 Fab의 특성화

항원에 대한 역가측정

정제된 Fab를 ELISA 분석법으로 항원에 대해 역가측정하여, 서열분석으로 확립된 관련 군에 속하는 Fab들의 항원-결합 특성을 비교한다.

에피토프 특이성을 결정하기 위한 분석법

에피토프 특이성은 ELISA 샌드위치 분석법 또는 경쟁 분석법으로 결정될 수 있다. 유전자 III에 융합된 Fab (융합 Fab, 파지가 부착되어 있거나 부착되어 있지 않음) 또는 태그와 정제된 Fab가 결합된 유전자 III 또는 태그 사이의 경쟁을 수행하여 에피토프 특이성을 평가할 수 있다. PBS 중 4 μg/ml의 항원 50 μl를 미량역가 웰 중에서 4°C에서 밤새 인큐베이션한다. PBS로 세척한 후에, 웰을 PBS 중 1% Tween 20을 함유하는 BC로 실온에서 30분 동안 차단시킨다. 상기 차단된 웰에 1종의 정제된 Fab의 희석액을 함유하는 PBS 50 μl를 첨가하고 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션시킨다. 여기에 융합체로서의 제2 Fab를 함유하는 상등액 50 μl를 첨가하고, 37°C에서 1시간 더 인큐베이션시킨다. 상기 제2 Fab는 양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 항-M13 항체 (파마시아 제품)로 검출된다. 인산염 시트르산염 완충액 (pH 5.0) 중의 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤티아졸린-6-술폰산) 정제를 사용하여 시그마(Sigma)로부터 구입한 HRP 기질 완충액으로 웰을 발색시켰다. 이 분석법에 HA/His 태그를 보유하는 Fab를 사용하기 위해서는, 상기 검출에 사용된 항-M13 항체를 알칼리성 포스파타제로 표지된 항-HA 또는 PNPP 분석법으로 검출된 표지된 항-His 항체로 대체한다.

중화로 확인된 Fab로부터 IgG의 생성 및 정제

당업자에게 공지된 기술을 이용하여 Fab가 개개의 질환을 중화시키는 능력에 대해 시험한다.

Fab의 전장 IgG로의 전환 및 안정한 세포주의 생성

포유동물 발현 벡터에 Fab를 2단계 방법으로 서브클로닝하여 전장 IgG1 중쇄를 생성한다. 상기 벡터는 글루타민 신테타제 유전자를 선별가능한 마커로서 이용하여, 형질감염된 세포가 글루타민-무함유 배지 중에서 성장할 수 있게 한다 (문헌 [Bebbington et al., Biotechnology 10:69-75, 1992]). 표준 방법을 이용한 전기영동법으로 NSO 마우스 골수종 세포주에 벡터를 형질감염시킨다. 글루타민-무함유 배지 중에서 안정한 세포주를 선별하고 제한 희석법으로 단리한다. 풀링(pooling)된 형질감염은, 안정한 세포주를 선별하기 전에 상기 벡터로 NSO 또는 CHO-K1 세포 중에서 수행하여 더 소량의 IgG를 시험할 수도 있다. 각각의 클론 세포주로부터 준비한 DNA를 제한효소 분해로 분석하여 벡터화된 이뮤노글로불린의 성공적인 삽입 여부를 결정한다. 각각의 클론 세포주로부터의 배지를 웨스턴 블롯 분석하여 전장 IgG의 생성을 평가하고, 경쇄를 포획하고 적절한 항체로 중쇄를 검출함으로써 정량적 ELISA 조립 분석을 수행한다.

IgG를 정제하는 경우, IgG 후보를 발현하는 일시적으로 감염된 세포 또는 안정한 세포주를 미니펄(miniPerm) 생물반응기 (비바사이언스(Vivascience) 제품) 또는 중공 섬유 생물반응기 중에서 성장시킨다. 단백질 G 또는 단백질 A 컬럼을 이용한 FPLC로 상등액을 정제한다. 추가의 정제는 소수성 상호작용 컬럼을 사용하여 수행할 수 있다.

IgG의 시험관내 및 생체내 시험

하기하는 바와 같이, Fab로부터 유도된 IgG를 개개의 질환에 특이적인 분석법으로 시험관내 및 생체내 시험할 수 있다.

상기 기술은 탄저균 및 VEEV의 경우에 성공적으로 이용되어 왔다. 동일한 라이브러리 및(또는) 추가의 인간 공여자로부터 생성된 라이브러리를 덴그열 바이러스 바이러스, WNV 및 백시니아 바이러스에 대해 패닝할 수 있다. Fab를 온전한 IgG로 전환시키는 동일 기술과 IgG 정제를 이용할 수 있다.

본 발명의 항체 또는 항체 단편은 인간 모노클로날 항체 또는 인간화된 모노클로날 항체 등과 같은 다른 항체 (또는 그의 일부)와 함께 또는 이것에 부착시켜 사용할 수 있다. 이들 다른 항체는 촉매활성 항체이고(이거나) 해당 항체가 지시된 질환에 특이적인 다른 마커 (에피토프)에 반응성일 수 있거나, 또는 상이한 특이성을 가질 수 있다. 항체 (또는 그의 일부)는 이러한 항체 (또는 그의 일부)와, 별도 투여되는 조성물 또는 상기 2가지 제제가 통상의 화학적 방법 또는 분자생물학적 방법으로 연결되어 함유된 단일 조성물로서 투여될 수 있다. 추가로, 진단 및 치료에 있어서의 항체의 가치는, 상기 항체를 검출가능한 신호를 생성 (시험관내 또는 생체내)하는 표지 또는 치료 특성을 갖는 표지로 표지함으로써 증대시킬 수 있다.

본 발명에 따른 항체 및(또는) 그의 단편을 다양한 시험관내 및 생체내 면역분석에 이용하여, 대상체에서 감염원의 존재를 검출하거나 또는 감염원으로의 노출에 대한 반응에서 대상체에 의해 생성된 항체의 존재를 검출할 수 있다. 적합한 면역분석법의 예로는 방사성면역분석법 (고상과 액상 둘다), 형광-결합 분석법 또는 효소-결합된 면역흡착 분석법 또는 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 기술을 기초로 하는 분석법 등이 있다.

한 실시양태에서, ELISA 분석은 환자 체액 중에서 독소에 대한 인간 항체의 존재 여부를 검출하는데 이용될 수 있다. 전형적인 분석 절차에서, 감염원과 관련이 있는 항원, 예컨대 항원 PA83 (리스트 래버러토리즈(List Laboratories) 제품)을 용액에 넣고, 이물론 2 HB 플레이트 (VWR)에 결합시키고, 밤새 바람직하게는 약 4°C에서 인큐베이션한다. 그 후, 웰을 세척하고, 적합한 PBS 유래된 용액 및 Tween 20의 혼합물과 함께 약 1시간 동안 인큐베이션함으로써 차단시킨다. 웰을 세척하고, 약 1시간 내지 약 2시간 동안 약 37°C에서 환자 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청, 흉막 세척액)과 함께 그 자체로 또는 연속 희석액으로서 인큐베이션한다. 양성 대조군으로서 및 정량화를 위해, 일부 웰을 본 발명에 따라 제조된 감염원에 대한 항체와 함께 인큐베이션한다. 웰을 세척한 후에, 약 1시간 내지 약 2시간 동안 약 37°C에서 2차 항체 (알칼리성-포스파타제 표지된 염소 항-인간 F(ab')₂일 수 있음)와 함께 인큐베이션한다. 웰을 다시 세척한 후에, 시판되는 수단 및 ELISA 판독기를 이용하여 검출한다.

상기 분석의 변형법은 PA83 항원과 같이 감염원과 관련이 있는 항원을 계량봉 또는 비드와 같은 다른 고체 지지체에 결합시키고, 염소 항-인간 IgG와 같은 다른 2차 항체를 이용하여 확인하고, 터보(Turbo) TMB-ELISA 키트 (피어스 제품)에 의해 검출되는 양고추냉이 퍼옥시다제와 같은 다른 표지를 이용하여 검출하는 것을 포함한다.

또다른 실시양태에서, PA83과 같이 감염원과 관련이 있는 항원에 대한 두가지 항체를 이용하여, 샘플 중 항원을 검출하여 그 양을 정량화한다. 1차 항체를 고체 지지체 (예를 들어, 미량역가 플레이트, 비드 또는 딥스틱)에 결합시킨다. 예를 들어, 본 발명에 따라 제조된 항체를 용액에 넣고, 미량역가 웰에서 밤새 약 4°C에서 인큐베이션할 수 있다. 그 후, 웰을 세척하고, 적합한 PBS 유래된 용액 및 Tween 20의 혼합물과 함께 1시간 동안 인큐베이션함으로써 차단시킨다. 웰을 세척하고, 약 1시간 내지 약 2시간 동안 약 37°C에서 환자 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청, 흉막 세척액)과 함께 그 자체로 또는 희석액으로서 인큐베이션한다. 항원의 희석액을 이용하는 표준 곡선 또한 포함된다. 그 후, 웰을 세척하고, 항원 상의 비경쟁적인 에피토프에 결합하는 제2 항-탄저균 항체와 함께 약 37°C에서 약 1시간 내지 약 2시간 동안 인큐베이션한다. 상기 2차 항체는 알칼리성 포스파타제로 표지된다. 웰을 세척한 후에, 시판되는 수단 및 ELISA 판독기를 이용하여 검출한다.

상기 분석의 변형법은 1차 항체를 다른 고체 지지체에 결합시키는 단계, 상이한 농도의 항체 및 결합 조건, 및 상업적인 분석에 사용하기 위해 지지체/항체 결합을 안정화시키는 방법을 이용하는 단계, 다른 용액으로 차단시키거나 세척하는 단계, 2차 항체 또는 다른 검출 시스템 상의 상이한 표지를 이용하는 단계, 또는 비표지된 2차 항체에 이어 2차 항체를 검출하는 표지된 제3 항체를 이용하는 단계를 포함한다. 상기 변형법은 또한 제1 또는 2차 항체만이 인간 항체이고, 다른 것은 또다른 실체 또는 또다른 동물원으로부터의 항체인 경우를 포함한다.

또다른 실시양태에서, 면역분석은 a) 고상을 항-감염원 모노클로날 항체로 코팅시키는 단계, b) 시험 샘플을 코팅된 고상에 첨가하고 이들을 인큐베이션하는 단계, c) 상기 고상을 세척하는 단계, d) 표지된 항-감염원 항체를 첨가하고, 이들을

인큐베이션하는 단계, e) 상기 고상을 세척하는 단계, 및 f) 감염원의 존재를 측정하기 위해 표지 활성을 검출하는 단계를 포함하는 샌드위치 면역분석에서 1종 이상의 항-감염원 모노클로날 항체 및 1종 이상의 표지된 분석물, 예를 들어 표지된 항체 또는 표지된 펩티드, 바람직하게는 항-감염원 항체, 가장 바람직하게는 폴리클로날 항체를 이용한다.

표지된 항체는 고상 또는 감염원 상의 항체에 대해 결합 특이성을 가질 수 있다. 세척 용액은 일반적으로 완충된 용액이지만, 물일 수 있거나, 다른 성분들을 함유할 수 있다.

상기 시험 샘플은 동물의 신체로부터 얻은 체액 또는 조직, 바람직하게는 혈장이지만, 혈청, 온전한 혈액, 소변, 대변, 척수액 및 활액과 같은 다른 체액을 사용할 수도 있다. 표지는 당업자에게 공지된 효소, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제, 루시페라제 및 베타-갈락토시다제일 수 있다. 비-효소 표지의 예로는 형광 표지, 예컨대 플루오로이소티오시아네이트, 로다민 또는 플루오레세인, 방사성면역분석을 위한 방사성 동위원소, 및 입자가 있다.

또다른 실시양태에서, 면역분석은 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 기술을 이용하여 수행한다. 그의 한 예로서, 감염원인 항원에 대한 항체를 하나의 발색단으로 표지하는 반면, 동일한 항원 상의 또다른 에피토프에 대한 2차 항체를 다른 발색단으로 표지한다. 이들 항체 중 하나 또는 둘다는 본 발명에 따라 제조될 수 있다. 발색단은 매우 근접하게 위치할 때, 예컨대 동일한 항원에 결합되었을 때, 이들이 형광 신호를 발생하도록 상호작용하는 것이 선택된다. 따라서, 이들 두 항체를 희석을 위해 환자 샘플에 첨가하면, 감염원인 적절한 항원의 존재하에서 검출가능한 형광 신호를 발생할 것이다.

감염원의 시험관내 검출을 위한 다른 방법으로는 경쟁적인 억제 분석, 단일 단계 분석 및 응집반응 분석이 있으나, 이들은 단지 예로서 제공되었을 뿐, 이들로 제한되지는 않는다.

샘플 중 항체 또는 항체 단편의 수준 증가의 여부는 대상체에서 감염원 및 그에 의해 유발된 질환의 존재와 상관관계가 있다. 상기 분석이 감염원에 대한 항체를 위한 것이면, 감염원에 대한 항체에 대한 2차 항체 또는 항체 단편의 수준 증가가 대상체에서 감염원 및 그에 의해 유발된 질환의 존재와 상관관계가 있다.

본 발명은 1종 이상의 항-감염원 모노클로날 항체를 포함하는, 샘플 중 감염원 또는 그에 대한 항체를 위한 분석에 사용되는 진단 시험 키트를 포함한다. 또한, 진단 키트는 완충액 용액, 표지된 폴리클로날 또는 모노클로날 항-감염원 항체, 항원 또는 펩티드, 및 키트의 사용을 위해 필요한 임의의 부속물을 함유할 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은 탄저균 바이러스에 의한 감염을 예방적으로 치료하기 위한 백신을 제공한다. 이들 백신은 제약상 허용가능한 담체 중에 PA63의 다량체를 포함한다. PA63의 다량체는 PA63 유닛을 12개까지 함유할 수 있다. 따라서, 상기 다량체로는 2량체, 3량체, 4량체, 5량체, 6량체, 7량체, 8량체 등이 있다. 특히 유용한 실시양태에서, PA63의 다량체는 7개 이하의 PA63 유닛을 함유하며, PA63의 7량체가 바람직하다. 백신은 탄저균 바이러스에 노출되기 전에 대상체에게 예방적으로 투여될 수 있다.

전형적으로, 본 발명의 항체 또는 항체 단편은 제약학적 담체를 포함하는 조성물로 환자에게 투여될 수 있다. 제약학적 담체는 환자에게 모노클로날 항체를 전달하기에 적합한 임의의 상용성 무독성 물질일 수 있다. 담체로는 멸균수, 알콜, 지방, 왁스 및 비활성 고체를 들 수 있다. 제약상 허용가능한 아쥘반트 (완충제, 분산제) 또한 제약 조성물에 포함될 수 있다. 조성물이 전체 항체 및 항체 단편 둘 다를 함유할 수 있음을 이해해야 한다.

항체 및(또는) 단편 조성물은 다양한 방법으로 환자에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 제약 조성물은 비경구로, 예를 들어 피하, 근육내, 정맥의 또는 정맥내로 투여될 수 있다. 따라서, 비경구 투여용 조성물은 허용가능한 담체, 바람직하게는 수성 담체에 용해된 항체, 항체 단편, 또는 이들의 각테일의 용액을 포함할 수 있다. 다양한 수성 담체, 예를 들어 물, 완충된 물, 0.4% 염수, 0.3% 글리신 등이 사용될 수 있다. 이들 용액은 멸균된 것이며, 일반적으로는 미립자 물질이 없다. 이들 조성물은 널리 공지된 통상의 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 생리학적으로 근사한 조건을 위해 필요한 제약상 허용가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제 등, 예를 들어 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨 등을 함유할 수 있다. 이들 제제 중 항체 또는 항체 단편의 농도는 예를 들어 약 0.5 중량% 미만에서부터, 보통 약 1 중량% 이상에서부터 15 또는 20 중량%까지 광범위하게 달라질 수 있으며, 주로 유체 부피, 점도 등을 기초로 하여 선택된 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다.

비경구 투여용 조성물의 실제 제조 방법 및 대상체에게 투여하기 위해 필요한 조정 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 자명하며, 예를 들어 본원에 참고문헌으로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Science, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa (1985)]에 더욱 상세하게 기재되어 있다.

실시예 1 - 탄저균

과지 라이브러리는 탄저균에 대해 백신접종된 현역 복무중인 군인 공여자의 혈액 및 골수로부터 단리된 전령 RNA로부터 제조되었다. 혈액 샘플을 그들의 AVA 탄저균 백신을 접종한 군의관 지원 공여자로부터 접종 1주일 후에 수집하였다. 또한, 제공된 시판원은 골수를 현역 복무중인 군인으로부터의 매칭된 혈청 및 일부 면역화 기록으로 코딩하였다. 여러 골수 공여자 및 모든 혈액 공여자는 탄저균 항원 PA83에 대해 역가를 가졌다 (도 2). PA83 (951)에 대해 최고의 역가를 갖는 골수 공여자는 혈액 수집 3주 전에 탄저균에 대해 면역화되었다.

전체 RNA는 제조사의 지시에 따라 Tri-시약 BD (몰레큘라 리서치 센터, 인크. 제품)를 이용하여 골수 샘플 951 및 1037 및 혈액 샘플 MD3으로부터 획득하였다. 전령 RNA는 제조사의 지시에 따라 올리고텍스 (퀴아젠) 스핀 컬럼을 이용하여 획득하였다. 항체 Fab 단편 (중쇄의 가변 및 제1 불변 영역에 착화된 카파 또는 람다 경쇄)을 발현하는 과지 라이브러리를 미국 가출원 제60/287,355호 및 제60/323,455호 소유의 방법에 따라 플라스미드 pAX243h 벡터에 구축하였으며, 상기 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다. 카파 경쇄를 발현하는 공여자 및 람다 경쇄를 발현하는 공여자 (둘 다 감마 중쇄를 이용함) 각각으로부터 두가지 Fab 라이브러리를 제조하였다. 6개의 라이브러리로부터 Fab를 보유하는 과지를 PA83에 대한 4회 증균을 통해 패닝하였다. 951 라이브러리 또한 상기 밀러(Miller) 등의 문헌 (1999)에 기재된 PA83으로부터 생성된 정제된 PA63에 대한 4회 증균을 통해 별도로 패닝하였다. PA83과 공유된 PA63 부위에 결합한 과지를 제거하기 위해, 먼저 37°C에서 1 시간 동안 가용성 PA83 20 µg/ml로 과지에 결합하게 한 후에, 혼합물을 미량역가 플레이트 웰에 결합된 PA63과 함께 인큐베이션하였다.

재조합 PA83 항원을 포트 데트릭(Fort Detrick)의 USAMRIID로부터 획득하고, PA83 항원에 대해 최고의 역가를 갖는 군인들로부터 탄저균-백신접종된 개체를 확인하기 위한 ELISA 분석에 이용하였다. RNA를 이들 개체의 골수 또는 혈액으로부터 단리하고, 제한 효소 분해/네스팅된 올리고뉴클레오티드 연장 반응/단일 프라이머 증폭 (RED/NOER/SPA)을 이용하여 상기 RNA로부터 조합형 Fab 라이브러리를 획득하였다 (도 2 참조).

최고의 역가를 갖는 세 개체로부터 얻은 RNA를 이용하여 RED/NOER/SPA 증폭 방법에 따라 라이브러리를 구축하였다. 두 개의 라이브러리 951 및 1037은 포이에틱스(Poietics) (캘리포니아주 멜론 파크 소재)로부터 입수한 골수 공여자로부터 구축하였다. 제3 라이브러리 MD3은 백신접종된 지원자의 혈액으로부터 구축하였다. 상기 라이브러리 라이게이션의 효능을 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

라이브러리	경쇄	중쇄
951 카파	5.7 x 10 ⁹	2.17 x 10 ⁹
951 람다	2.6 x 10 ⁹	1.86 x 10 ⁹
1037 카파	3.07 x 10 ⁹	3.29 x 10 ⁹
1037 람다	4.52 x 10 ⁹	1.07 x 10 ⁹
MD3 카파	6.65 x 10 ⁸	2.6 x 10 ⁸
MD3 람다	8.7 x 10 ⁸	4.2 x 10 ⁸

모든 라이브러리를 PA83에 대해 패닝하였고, 951 라이브러리는 PA63에 대해 패닝하였다. PA83의 경우에는, 항원을 웰에 결합시키고 차단시킨 후, 제시된 Fab 단편을 보유하는 과지를 첨가하였다. PA63의 경우에는, PA83 및 PA63 둘다에 의해 공유된 항원에 반응하는 과지의 회수를 감소시키기 위해, 제시 과지를 PA83과 먼저 혼합한 후에, 웰에 결합된 PA63 항원과 반응시켰다. PA63이 생성되었고, 상기 밀러 등의 문헌 (1990)에 기재된 방법에 따라 PA83으로부터 정제하였다. 상기 라이브러리 중 두 개에 대한 패닝 및 PA63에 대한 패닝의 결과를 하기 표에 나타내었다.

먼저, PA83에 대해 951 및 MD3 라이브러리를 패닝하고, PA63에 대해 951 라이브러리를 패닝하였다. XL1-블루로의 초기 라이브러리의 형질전환과는 별도로 ER2738 세포를 사용하였다. 상기 2 라운드의 패닝에 대한 투입, 산출, 및 일부 초기 ELISA 결과를 하기 표에 나타내었다.

[표 2]

PA83 및 PA63에 대한 패닝

라이브러리	횟수	항원	투입 역가 (전체)	산출 역가 (전체)	% ELISA 양성
951 K	1	PA83	5.9×10^{10}	1.2×10^5	
	2	PA83	1.1×10^{10}	3.5×10^5	10%
	3	PA83	9.1×10^{10}	1.2×10^5	96%
	4	PA83	4.5×10^{10}	1.0×10^5	96%
951 K	1	PA63	3.9×10^{10}	1.9×10^5	
	2	PA63	5.0×10^9	9.6×10^5	
	3	PA63	5.0×10^{10}	7.6×10^4	
	4	PA63	2.5×10^{10}	1.5×10^5	15%
951 L	1	PA83	8.8×10^{10}	7.5×10^4	
	2	PA83	2.1×10^{10}	7.3×10^5	4%
	3	PA83	9.1×10^{10}	1.7×10^5	68%
	4	PA83	8.2×10^{10}	1.6×10^5	89%
951 L	1	PA63	5.9×10^{10}	2.3×10^5	
	2	PA63	5.6×10^9	8.6×10^5	
	3	PA63	5.4×10^{10}	4.8×10^4	
	4	PA63	3.3×10^{10}	1.5×10^5	15-30%
MD3 K	1	PA83	1.3×10^{11}	1.9×10^4	
	2	PA83	6.9×10^{10}	$> 10^7$	47%
	3	PA83	3.9×10^{10}	3.5×10^7	70%
	4	PA83	9.3×10^{10}	1.1×10^8	75-89%
MD3 L	1	PA83	4.8×10^{10}	8.8×10^4	
	2	PA83	5.7×10^{10}	$> 10^7$	21%
	3	PA83	4.5×10^{10}	8.3×10^7	40%
	4	PA83	5.0×10^{10}	1.7×10^8	40%

PA83 패닝된 모든 라이브러리에서 평균이 명백하였다. PA63에 대해 패닝된 라이브러리의 일부 후보는 PA83에 대해 매우 약한 반응성을 나타내었다. 이들 후보는 PA63에 대해 시험하였을 때 양성이었다. 양성 반응자의 VH 및 VK 또는 VL 영역의 서열 분석 결과물 도 3 내지 5에 나타내었다. 특정 서열이 우세하긴 하지만, 다양성이 입증될 수 있다. PA83을 미리 흡수한 PA63에 대해 패닝된 Fab는 PA83에 대해 패닝된 것에 비해 상당히 상이한 군의 서열을 함유하는 것으로 나타났다.

패닝 후, 네 가지 모든 PA83-패닝된 라이브러리의 다양한 회수로 패닝된 개별 후보의 PA83에 대한 반응성을 ELISA에 의해 스크리닝하였다. PA63 결합 Fab 단편을 확인하는데 있어서, 스크리닝으로부터 PA83 결합제들을 초기에 제거하기 위해, PA63에 대해 패닝된 951 카파 및 람다 라이브러리 파지를 먼저 PA83에 대한 결합에 대해 스크리닝하였다. 그러나, 어떠한 후보에서도 결합된 PA83 웰이 확인되지 않았으며, 이는 초기에 가용성 PA83을 갖는 파지의 인큐베이션에 의해 제공되는 경쟁이 효과적임을 나타낸다. 상기 항-PA63 라이브러리 둘 다의 4 라운드 패닝에서 적은 백분율의 클론이 기질에서 몇 시간 동안 인큐베이션 후 매우 약한 ELISA 반응성을 나타내었다. 이들 클론을 PA63에 대해 스크리닝하였고, 그 결과 훨씬 강한 신호가 나타났다. PA83에 대한 약한 반응성은 PA83과의 교차-반응성에 의한 것일 수 있거나, PA83 제제 중 소량의 PA63을 반영하는 것일 수 있으며, 이는 정제 또는 저장 동안에 푸린 프로테아제 민감성 부위 (상기 클림펠(Klimpel) 등의 문헌 (1992))에서 PA83의 프로테아제 절단에 의해 생성된 것일 수 있다.

6개의 상이한 패닝된 라이브러리로부터 선택된 강한 PA83 또는 PA63 결합 활성을 갖는 144명의 개별 후보에 대하여 서열분석하고, 모든 변이체 후보의 패널을 확인하였다. 이는 31개의 고유의 PA83 결합제 및 6개의 고유의 PA63 결합제를 포함하였다. 고유의 PA83 결합제 중 25개는 모두 가변 중쇄 (VH) 유전자위 3-30/3-30.5로부터 유래된다. PA63 결합제의 중쇄 중에서, 2개의 관련 서열이 우세하게 확인되었고, 이들은 PA83 서열과는 유사하지 않았다. 단일 돌연변이가 항체의 친화성을 현저하게 변경시킬 수 있기 때문에, 후보가 다른 후보에 비해 그의 중쇄 또는 경쇄에서 하나의 아미노산 차이를 갖는다면 고유한 것으로 간주하였다.

탄저균 단백질 PA83 및 PA63에 대한 추가의 항체 서열이 도 6 내지 8C에 도시되어 있다. 도 6에 도시된 인간 카파 경쇄 가변 서열의 경우, 처음 두 개의 아미노산 S (세린) 및 R (아르겐틴)은 클로닝에 사용된 Xba I (TCTAGA) 부위로부터 유래되었다. 상기 도면에서 아미노산 번호 3은 카벳(Kabat) 번호지정 시스템에서 인간 카파 경쇄에 대한 아미노산 번호 1에 상응한다 (문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat et al., 1991]). 상기 서열의 대부분에 대해 나타난 마지막 네 개의 아미노산 (RTVA)은 카벳 번호지정 시스템에서 108 내지 111로 지정된 인간 카파 경쇄 불변 영역의 처음 네 개의 아미노산에 상응한다. 도시된 두 개의 서열은 불변 영역의 시작부까지로는 연장되지 않는다. 가변 영역은 길

이 다형성이기 때문에, 각 서열에서 아미노산의 실제 개수는 113 (처음 두 개의 아미노산 + 111)보다 더 많거나 적을 수 있다. 도 7에 도시된 인간 람다 경쇄 가변 서열의 경우, 처음 두 개의 아미노산 S (세린) 및 R (아르겐틴)은 클로닝에 사용된 Xba I (TCTAGA) 부위로부터 유래된다. 상기 도면에서 아미노산 번호 3은 카벳 번호지정 시스템에서 인간 람다 경쇄에 대한 아미노산 번호 1에 상응한다. 각 서열에 대해 나타난 마지막 아미노산은 카벳 번호지정 시스템에서 인간 람다 경쇄 불변 영역의 아미노산 155에 상응한다. 가변 영역은 길이 다형성이기 때문에, 각 서열에서 아미노산의 실제 개수는 157보다 더 많거나 적을 수 있다. 도 8A 내지 8C에 도시된 인간 감마 중쇄 가변 서열의 경우, 처음 두 개의 아미노산 L (류신) 및 E (글루탐레이트)는 클로닝에 사용된 Xho I (CTCGAG) 부위로부터 유래된다. 상기 도면에서 아미노산 번호 3은 카벳 번호지정 시스템에서 인간 감마 중쇄에 대한 아미노산 번호 1에 상응한다. 각 서열에 대해 나타난 마지막 아미노산은 카벳 번호지정 시스템에서 인간 감마 중쇄 불변 영역의 아미노산 118에 상응한다. 가변 영역은 길이 다형성이기 때문에, 각 서열에서 아미노산의 실제 개수는 120보다 더 많거나 적을 수 있다.

군인을 면역화하는데 사용된 AVA 백신에 소량 존재하는 EF 및 LF에 대한 패닝은 본 발명의 라이브리리에 대해 수행하였다. PA63에 대한 추가의 패닝은 다른 라이브리리를 이용하여 수행할 수 있다. 바이아코어(Biacore) 분석은 상이한 항체의 친화성을 평가하기 위해 수행되었다. 동일한 에피토프 결합 특징을 공유하는 항체의 군을 확인하기 위해 경쟁 실험을 수행하였다. 후보를 세포 분석에서 수용체 EF 또는 LF를 갖는 PA의 결합을 차단하는 능력에 대해 평가하였다. 그 후, 최고의 능력을 나타내는 후보를 PA, EF 및 LF 또는 실제 탄저균 감염을 이용하여 동물 모델에서 생체내 독성을 차단하는 능력에 대해 시험하였다. 이들 시험 중 하나 이상에서 후보는 전장 인간 항체로 임의로 전환되었다.

추가 시험을 위해 정제된 Fab를 제조하기 위해, 상기 패널로부터의 후보에 대해 Fab 단편의 중쇄 부분으로부터의 유전자 III을 제거하는 서브클로닝 단계를 수행하였다. 그 후, Fab를 염소 항-인간 Fab 컬럼을 이용하는 고속 성능의 액체 크로마토그래피 (FPLC)에 의해 배양액 2 내지 4 L로부터 정제하였다. 정제된 Fab를 이용하는 중화 분석을 리틀(Little) 등의 문헌 (1990)에 기재된 방법에 따라 마우스 마크로파지 세포주 J774A.1을 이용하여 수행하였다. 독소 작용에 대한 반응에서 세포 사멸에 의해 방출된 락테이트 데히드로게나제 (LDH)를 분석하기 위해 Cytotox96 검출 키트 (프로메가 (Promega) 제품)를 이용하여 조건을 확립하였다. J774A.1 세포를 96웰 디쉬에서 14,000개 세포/웰의 농도로 밤새 플레이트팅하였다. 4 내지 8개의 웰을 각 시점에서 분석하였다. Fab는 50 nM로 사용하였다. 독소는 다음과 같이 생성되었다. 400 ng/ml (4.6 nM)의 PA83를 40 ng/ml의 LF와 함께 첨가하였다. 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 웰을 현미경으로 검사한 후에, 배지를 제거하고, 원심분리하여 미부착 세포를 펠렛화하였다.

다수의 중화 분석의 결과를 도 9에 요약하였다. 이들 Fab는 F9L6R2 (본원에서 951L6R2 및 83L6R로도 언급됨), FML5B (본원에서 83L5B로도 언급됨), FMK9C (본원에서 83K9C로도 언급됨), F9K3C (본원에서 83K3C로도 언급됨), F9K2A (본원에서 83K2A로도 언급됨), FML8E (본원에서 83L8E로도 언급됨), FML8F (본원에서 83L8F로도 언급됨), FML3B (본원에서 83L3B로도 언급됨), FML2D (본원에서 83L2D로도 언급됨), FML7D (본원에서 83L7D로도 언급됨), F9K3H (본원에서 83K3H로도 언급됨), FML4E (본원에서 83L4E로도 언급됨), FML2E (본원에서 83L2E로도 언급됨), F9K2H (본원에서 83K2H로도 언급됨), F9K7H (본원에서 83K7H로도 언급됨), FMK7C (본원에서 83K7C로도 언급됨) 및 951L631D (본원에서 63L1D로도 언급됨)를 포함한다. 알 수 있는 바와 같이, 시험한 17개의 항-PA Fab (샘플 e 내지 u) 중 14개는 80%가 넘는 생존율로 탄저균 독소의 효과를 중화시킬 수 있었다. 5개의 Fab는 상기 농도 및 상기 시간 프레임에서 효과를 완전히 중화시켰다. 샘플 (a) 및 (b)는 독소가 첨가되지 않은 두 개의 Fab였다. 이들은 세포 사멸이 정제된 샘플 중의 내독소에 의해 상기 시간내에 유발되지 않는다는 것을 입증한다. 샘플 (c)는 독소 단독의 효과를 나타낸다. 샘플 (d)는 탄저균 독소의 작용으로부터 세포를 유의하게 보호하지 않는 부적합한 Fab를 함유한다.

시험관내에서 선별된 Fab의 역가를 측정하여 그의 50% 보호 값을 결정하였다 (도 10). Fab를 연속 희석시키고, 분취액을 독소 함유 배지에 첨가하였다. 이 실험에서, PA의 최종 농도는 400 ng/ml이고, LF의 최종 농도는 80 ng/ml이었다. 이어서, 이들 분취액을 세포에 4회 반복하여 첨가하고, 37 °C에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 세포독성을 시각적으로 평가하고, 상기와 같은 Cytotox96 분석으로 정량적으로 측정하였다. 여기에 나타난 항-PA83 Fab는 모두 상기 분석에 사용된 PA83의 농도와 등물량에 가까운 50% 중화값을 가졌다. 그러나, 항-PA63 Fab951L631D는 이보다 약 5배 내지 7배 더 낮은 50% 중화값을 갖는데, 즉, 951L631D 분자 하나가 다수의 PA83 분자를 중화시킨다. 이 실험에서 PA83은 절단되어 J774A.1 세포에 의해 7량체 세공으로 전환된다. 951L631D가 화학량론 미만의 양의 PA83을 중화시키는 능력에 대한 가장 가능성있는 설명은, 951L631D가 7량체 세공의 수준에서 작용하여 7개 이하의 PA83 분자를 효과적으로 즉시 중화시킨다는 것이다.

951L631D 및 MK7C는 최근에 생체내에서 시험되었다. PBS 총 부피 200 μ l 중 PA83 40 μ g 및 LF 8 μ g을 투여받은 두 마리의 래트가 60분 및 71분 후에 사망하였다. 동일한 양의 독소 및 951L631D 310 μ g을 투여받은 두 마리의 래트는 25시간 동안 생존하였으며, 이 시간 중에 래트를 희생시켰다. 이들 래트는 약 3시간 내지 5시간의 시점에서 졸음증 및 약간의 호흡 촉진과 같은 몇몇 질병 증상을 나타냈으나, 16시간의 시점에서는 한 마리의 래트에서 상기 증상이 사라졌으며 다른 한 마

리의 래트는 줄음증을 나타내었으나 호흡은 정상이었다. 25시간까지, 두 마리의 래트는 PBS 주입된 대조군 래트에 비해 정상인 것으로 보였다. 따라서, 951L631D는 생체내 탄저균 증독에 대해 래트를 보호할 수 있는 것으로 보인다. 어떠한 증상을 나타내지 않고 생존한 한 마리의 래트에서 독소 300 μg 으로 MK7C를 시험하였다.

9K2H (본원에서 83K2H로도 언급됨), 9L6R2 (본원에서 951L6R2 및 83L6R로도 언급됨), MK7C (본원에서 83K7C로도 언급됨), 9K7H (본원에서 83K7H로도 언급됨), ML8E (본원에서 83L8E로도 언급됨), 및 951L631D (본원에서 63L1D로도 언급됨)로부터 생성된 Fab를 선형 에피토프와 반응하는 능력에 대하여 시험하였다. PA83 및 PA63을 SDS-PAGE 겔에서 변성 (단, 비-환원) 조건 하에 전개시켰으며, 웨스턴 블롯팅에 의해 니트로셀룰로스 필터로 전달하였다. PA63 또는 PA83을 함유하는 블롯으로부터 절단된 스트립과 상기 정제된 항체 각각을 동일한 농도에서 밤새 혼성화시켰다. 결합된 항체는 알칼리성 포스파타제 접합된 염소 항-인간 F(ab')₂ (피어스 제품)와 반응하였으며, 결과는 도 11에 나타내었다.

Fab 63L1D는 단량체 PA63 또는 PA83과 결합하지 않았다. 이러한 데이터는 Fab 63L1D가 입체형태적(conformational) 에피토프와 결합함을 나타낸다. 사용된 모든 항-PA83 Fab는 이러한 조건하에 PA83과 충분히 결합하였으며, 이는 선형 에피토프 또는 웨스턴 전달 조건 동안 리폼(reform)될 수 있는 것과의 결합을 입증한다. 83K7C는 상기 나타낸 바와 같이 PA83 및 PA63과 동등하게 충분히 결합하였다. 83L8E 및 83L6R은 웨스턴에서 PA63과 약간의 결합을 나타냈다. 이는 사용된 Fab 및 항원의 양이 많았기 때문일 수 있거나, 또는 PA63이 웨스턴에서는 단량체이지만 도 14 조건하의 ELISA에서는 대개 7량체이었기 때문일 수 있다.

시험된 5가지 항-PA83 Fab는 모두 PA83 상의 선형 에피토프와 결합하는 것으로 보인다 (도 12). 대조적으로, 항-PA63 항체는 변성된 PA63에 결합하지 않으며, 희미한, 아마도 PA83에 대한 비특이적인 결합으로 보이는 것을 나타낸다. 9K2H 및 9K7H는 변성된 PA63과 결합을 나타내지 않지만, MK7C 및 ML8E는 약한 결합을 나타내는 9L6R2와 강하게 결합한다.

ELISA 포맷으로 항원에 대한 Fab 역가측정을 수행함으로써 상기 Fab의 일부가 PA83 및 PA63과 결합하는 능력을 정량적으로 추가로 분석하였다. PA83 및 PA63은 리스트 래버러토리즈로부터 구입하였으며, 지침에 따라 각각 물 또는 50% 글리세롤 중에 재현탁시켰다. 하기 그래프는 PA83 또는 PA63에 대한 4가지 Fab 단편의 역가측정을 나타낸다. 속이 채워진 기호는 PA83에 대한 반응성을 나타내며, 속이 채워지지 않은 기호는 PA63에 대한 반응성을 나타낸다. 이 결과는 Fab 63L1D가 PA63과 결합하지만 PA83과는 결합하지 않음을 나타내며, 이는 PA83이 PA63으로 전환된 후에만 이용가능한 에피토프에 Fab 63L1D가 결합함을 암시한다. Fab 83K7C는 ELISA에서 PA63 및 PA83 둘 다와 결합하지만, 본래 PA3에 대해 선택된 2가지 다른 Fab는 PA83에 비해 PA63과 상당히 감소된 결합을 나타낸다. PA63의 경우에 Fab 63L1D에 의해 도달된 포화 값이 Fab 83K7C의 포화 값의 약 1/4에 불과하였음을 유의한다. 이러한 관찰 결과는 Fab 63L1D가 PA63의 7량체화에 의해 형성된 입체형태적 에피토프와 결합함을 입증한다. ELISA에서의 적은 결합은 7량체 상에서의 결합을 위해 이용가능한 부위의 수가 더 제한되었기 때문이며, 적은 PA63이 적절하게 7량체화되어 결합에 이용될 수 있음을 반영한다. PA83이 동등하게 충분히 결합하기 때문에, 이용가능한 PA63의 절대량은 등가량인 것이 합리적이었다. LF는 7량체에 의해 형성된 입체형태적 에피토프와 결합하는 것으로 알려져 있다 (문헌 [Cunningham et al., 2002; Mogridge et al., 2002]). LF는 7군데 위치에 존재하지만, 결합된 LF의 입체구조적 간섭으로 인해, 3군데 위치에서만 결합할 수 있다.

도 13에서, Fab FML8E의 his 태그가 부착된 버전을 생성시키고 태그가 부착되지 않은 다른 Fab와의 경쟁에서 사용하여 에피토프 특이성을 평가하였다. Fab F9K2H, F9K7H 및 FML8F는 모두 자가-경쟁과 유사하게 FML8E와 경쟁하며, 이는 이들 Fab가 동일한 에피토프 또는 FML8E에 의해 나타낸 것과 매우 유사한 에피토프를 인식한다는 것을 시사한다. F951L6R2가 경쟁하지만 동등하지 않은 것은, 이 에피토프가 경쟁을 유발할 만큼 충분히 가까울 수 있지만 동일하지는 않음을 시사한다. FMK7C는 경쟁에서 매우 비효과적이며, 이는 FMK7C가 먼 부위에 결합할 가능성이 있음을 암시한다. 흥미롭게도, PA63으로의 절단은 상기 웨스턴 블롯 도에 나타낸 바와 같이 F9K2H 및 F9K7H에 의한 결합을 방지하지만, 웨스턴에서의 결합은 FML8E 및 F951L6R2에 대해 여전히 분명하며, 또한 어떤 반응성은 상기 ELISA 역가측정시 고농도에서 나타난다. 이는 F9K2H/F9K7H와의 결합을 위한 에피토프가 FML8E/FML8F, F951L6R2 또는 FMK7C를 위한 것과 동일하지 않음을 시사한다. 지시된 Fab를 1:4로 연속 희석시켰으며, PA83 200 ng으로 밤새 코팅된 미량역가 웰에 37 °C에서 1시간 동안 결합시켰다. 이어서, 세척하지 않으면서, His-태그가 부착된 FML8E를 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 첨가하고, 2시간 동안 반응시키고, 이후 플레이트를 세척하고, 알칼리성 포스파타제 접합된 항-His와 반응시켜 PNPP 분석을 수행하였다. FML8E 및 FML8F는 유사한 중쇄를 갖지만 경쟁은 상이함을 유의한다. F9K2H 및 F9K7H는 서로 관련이 있으며, FML8E와 동일한 중쇄 배선 로커스를 사용하지만 ML8E와 상당히 다른 CDR 영역을 갖는다. F951L631D 및 FMK7C는 상이한 중쇄 배선 로커스로부터 유래한다.

ELISA에서 추가의 항-PA83 Fab가 PA63과 결합하는 능력은 200 ng/웰에서 PA63 또는 PA83에 대해 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 평가하였다. 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도가 사용된 이유는, 이 농도가 83L8E 및 83L6R의 결합이 존재하지 않거나 또는 감소된 농도(도 12에 기재됨)였기 때문이다. 도 14에 나타난 바와 같이, PA63과 식별가능하게 결합한 유일한 항-PA83 Fab는 83K7C이었다.

Fab 63L1D가 LF와 유사한 방식으로 결합할 수 있는 것처럼 보였기 때문에, 실험을 수행하여 Fab 63L1D가 ELISA에서 PA63과 결합하는데 있어서 LF와 경쟁할 수 있는지 여부를 결정하였다. 이 분석에서, PA63은 200 ng/웰에서 미량역가-웰 디쉬와 결합하였다. 웰을 세척 및 차단시키고, LF를 지시된 바와 같이 연속 희석시켜 37 °C에서 2시간 동안 4회 반복하여 인큐베이션하였다. PA63에 대한 각 Fab의 ELISA 역가측정에 의해 확인된 50% 최대 결합 농도보다 다소 더 높은 농도인 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 최종 농도로 Fab 63L1D 및 83K7C를 사용하였다. Fab를 웰에 첨가하고, 15분 및 2시간 동안 경쟁시켰다. 결합된 Fab를 알칼리성 포스파타제 표지된 염소 항-인간 Fab 및 PNPP 분석으로 검출하였다.

이 실험의 결과는 도 15에 나타내었다. 83K7C는 LF의 모든 농도에서 동등하게 충분히 결합하는 것으로 나타났으며, 이는 83K7C가 PA63과 결합하는데 있어서 LF와 경쟁하지 않았음을 암시한다. 15분 동안의 63L1D 결합은 LF의 더 높은 농도에서 감소를 나타냈으며, 이는 63L1D가 PA63과 결합하는데 있어서 LF와 경쟁하지 않았음을 암시한다. 경쟁이 2시간 동안 계속되도록 하는 경우, LF의 가장 높은 농도에서조차, 더 많은 63L1D가 결합할 수 있었다. 이 데이터는 Fab 63L1D가 LF와 동떨어져 경쟁할 수 있음을 나타낸다.

마우스 모노클로날 항체 (14B7)를 다른 농도의 Fab 83K7C 또는 83L8E와 혼합한 후에, 미량역가 플레이트 상에 고정화된 PA83과 결합시키는 경쟁적 ELISA를 수행하였다. 마우스 모노클로날 항체 14B7은 스테펜 레플라(Stephen Leppla)로부터 얻었다(문헌 [Little et al., 1988]). 이 모노클로날 항체는 PA83과 결합하여 PA83이 그의 세포 수용체와 결합하는 것을 차단하는 것으로 밝혀졌다(문헌 [Little et al., 1996]). 결합된 14B7은 알칼리성-포스파타제 접합된 염소 항-마우스 IgG Fc를 사용하여 검출하였다. 도 16은 83K7C가 14B7과 결합하는데 있어서 경쟁하지만 83L8E는 경쟁하지 않음을 나타낸다. 따라서, Fab83K7C는 유사하거나 또는 중복되는 에피토프와 결합하고, 수용체 결합을 차단하는 작용을 한다.

비아코어(미국 유타주 솔트 레이크 시티 소재의 바이오센서 툴스(Biosensor Tools)) 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 사용하는 반응속도 분석을 수행하여 Fab/독소 상호작용에 대한 반응속도 및 결합 파라미터를 결정하였다. 결합(k_a) 및 해리(k_d) 속도 상수는 비아코어에 의해 측정하였으며, K_D 는 (k_d/k_a)로서 계산하였다. 괄호안의 수는 마지막 유효 숫자에서 표준 오차를 나타낸다. 나머지 표준 편차는 각 데이터 점이 모델로부터 벗어나는 RU 수의 평균으로 나타낸다. 하기 표 3에 나타난 결과는 63L1D 및 83K7C가 고정화된 PA63과 나노몰 미만의 친화성으로 결합함을 나타낸다.

[표 3]

상호작용	$k_a(M^{-1}s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$K_D(nM)$	각각의 표준 편차
Fab 83K7C/PA83	$1.16(1) \times 10^5$	$4.26(1) \times 10^{-4}$	3.67	0.597
Fab 83K7C/PA63	$9.77(1) \times 10^4$	$8.50(5) \times 10^{-5}$	0.87	0.71
Fab 63L1D/PA83	nd	nd	nd	nd
Fab 63L1D/PA63	$1.50(4) \times 10^6$	$1.90(1) \times 10^{-4}$	0.13	0.519

Fab 63L1D는 PA83과 결합하지 않았으며, 그래서 어떤 값도 측정되지 않았다. 이 결과는, Fab가 PA63 7량체, 또는 PA83 절단 후 노출된 에피토프와 결합함을 보여주는 ELISA 데이터와 일치하였다. 흥미롭게도, 83K7C는 주로 느려진 속도로 인해 PA63에 있어서 PA83과 훨씬 더 단단하게 결합하였다.

이러한 개시내용은 고 친화성을 보유하며 시험관내에서 강력하게 중화시키는 인간 항-탄저균 독소 항체가 AVA 면역화된 공여자로부터 단리될 수 있음을 최초로 입증한다. 리틀 등(1990)은 탄저균 독소 치사 인자에 대한 무린 모노클로날 항체의 패널을 확인하였다. 시험관내 보호 대 생체내 보호의 평가는 드문 경우들을 제외하면 시험관내 보호 정도가 생체내 보

호와 상관관계가 있을 수 있음을 시사한다. 15가지 중화성 항체가 검사된 19명으로부터 확인되었으며, 이들 항체의 일부는 저농도에서 완전히 중화시켰다. 따라서, 이들 항체의 일부는 생체내에서 보호될 것으로 예상된다. 추가로, 상기 데이터는 AVA 백신이 탄저균 노출에 대해 인간을 보호하는 데 효과적임을 시사한다.

항-PA83 활성과 항-PA63 활성의 조합은 생체내 치료 목적에 유효하다. 항-PA83은 세포 수용체와 결합하는 PA83 분자의 수를 제한한다. 파괴되지 않았으며 7량체 세공을 형성한 상기 PA83 분자는 이후 항-PA63 활성에 의해 중화되며, 탄저균 감염의 치사 효과에 대해 강력한 보호력을 제공한다. 상기 두 항체의 조합은 감염 개시 시점 또는 감염 과정 동안 새로운 기능성 세공 구조의 형성에 대해 즉각적인 보호를 제공할 수 있었다.

이들 두 항체의 사용은 의심되는 탄저균 방출에 노출될 수 있는, 백신접종되거나 또는 백신접종되지 않은 개체에 대해 추가의 수동적 보호를 제공할 수 있었다. 질환에 대해 보호력을 제공할 수 있는 치료제의 이용가능성은 탄저균에 대한 대중의 우려를 완화시키는데 도움을 준다. 또한, 이러한 치료제에 의해, 생물학적 테러 행위로서 탄저균을 의도적으로 방출시키는 것은 성공적이지 않으며, 따라서 그러한 공격 가능성을 줄일 수 있다.

시험관내 실험

Cytotox96 검출 키트 (Promega)를 사용하기 위한 조건을 확립하여, 독소 작용에 대한 반응으로 세포 사멸에 의해 방출된 락테이트 데히드로게나제 (LDH)를 분석하였다. 마우스 마크로파지 세포주 J774A.1 (문헌 [Little et al., 1990])을 96웰 디쉬에서 14,000개 세포/웰의 농도로 밤새 플레이팅하였다. 4개 내지 8개의 웰을 각 시점에 대하여 분석하였다. Fab를 도에 나타낸 바와 같이 사용하였다. 독소는 다음과 같이 생성시켰다: 400 ng/ml (4.6 nM)의 PA83을 첨가하고, 80 ng/ml의 LF를 첨가하였다. 37 °C에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 웰을 현미경으로 조사한 후에, 배지를 제거하고 원심분리하여 미부착 세포를 펠렛화하였다. 제조사의 지시에 따라 배지에 대한 Cytotox96 (Promega) 분석을 수행하였다.

선별된 Fab는 연속 희석을 이용하여 시험관내 중화 활성에 대해 분석하였으며, 중화 그래프는 도 10에 나타내었다. 83K7C를 비롯한 항-PA83 Fab는 도 10에 나타나 있으며, 이들 모두는 분석에 사용된 PA83의 농도 (4.6 nM)와 등몰량에 가까운 50% 중화 값을 가졌다. 그러나, 항-PA63 Fab 63L1D는 PA83에 대해 화학량론 미만인, PA83 Fab에 대해 얻어진 값보다 약 3.5배 내지 6배 더 낮은 50% 중화 값을 가졌다. 이러한 결과는 또한 7량체에 존재하는 입체형태적 에피토프와 결합하는 Fab 63L1D와 일치하며, 따라서 한번에 하나 초과 PA 분자를 효과적으로 중화시킬 수 있다. 63L1D 및 83K7C는 둘 다 더 높은 농도에서 세포를 세포 사멸로부터 재현가능한 결과로서 완전하게 보호한다.

Fab 63L1D와 83K7C의 결합을 더 특성화하기 위해, 추가의 실험을 수행하여, 선별된 Fab가 PA와 세포의 결합 후 독소의 효과를 중화시킬 수 있는지 여부를 결정하였다. LF와 7량체의 결합 전에 작용하는 것들은 활성을 차단하는 것으로 예상되지 않았다. 따라서, PA83을 세포에 400 ng/ml의 농도로 첨가하고, 4 °C에서 2시간 동안 인큐베이션하였으며, 이후 세포를 세척하고, 80 ng/ml의 LF 및 50 nM의 Fab를 첨가하였다. 이 분석의 결과는 도 17에 나타내었다. 알 수 있는 바와 같이, Fab 63L1D는 세포 사멸을 저해하며, 이는 Fab 63L1D가 LF 결합을 저해할 수 있는 부위에서 7량체와 결합한다는 결론과 일치한다.

동물 약리학 실험

동물 절차는 실험을 수행한 페리 사이언티픽, 인크.(Perry Scientific, Inc.)사의 더 인스티튜셔널 케어 앤드 유스 커미티 (The Institutional Care and Use Committee)에 의해 승인되었다. 피셔(Fisher) 344 래트에게, 미부 정맥을 사용한 것을 제외하면 문헌 [Ezzell et al. (1984)]에 기재된 바와 같이 하여 250 g 래트 당 PA 40 µg 및 LF 8 µg을 주입하였다. 양성 대조군에 대하여 독소를 단독으로 사용하였으며, 다양한 양의 Fab를 갖는 독소를 다른 군에 대하여 지시된 바와 같이 사용하였다. 1 마리 또는 2 마리의 래트에 대한 초기 실험에서 Fab 83K7C 및 63L1D가 보호 효과가 있음이 밝혀진 후, 이들 두 Fab에 대하여 투여량 반응 연구를 수행하였다. 군마다 4 마리의 래트를 사용하였다. 음성 대조군에는 비히클로서 사용된 Fab 투석으로부터의 PBS를 주입하였다. 생존 래트를 7일 후 희생시켰다.

Fab 83K7C 및 63L1D를 생체내에서 재조합 독소 항원투여에 대하여 시험한 결과는 도 18에 나타내었다. 알 수 있는 바와 같이, 83K7C 및 63L1D는 상이한 보호 패턴을 갖는다. 83K7C는 2 및 6 nmol (각각, 약 100 또는 300 µg/래트) 둘 다에서 완전하게 보호하였으며, 0.6 nmol에서는 증상 및 사망이 최소한이지만 통계적으로 유의한 지연을 나타냈다 (각각, $p = 0.0005$ 및 $p = 0.038$, 양측 스튜던트(Student's) t-테스트). 63L1D는 6 nmol에서 완전하게 보호하였다. 2 nmol에서, 63L1D는 사망으로부터 보호하였으나, 동물은 주입 약 2.25 시간 후 탄저균 중독 증상(변화된 호흡 패턴)을 나타내기 시작했다. 증상은 1 시간 또는 2 시간 동안 최소한으로 유지되었으며, 결국에는 진정되었고, 동물은 생존하였다. 0.6 nmol (약 30 µg/래트)에서, 63L1D는 사실상 지연된 증상 및 사망을 나타냈다. 상기 두 Fab의 효과에서의 차이는 이들의 작용 방식

과 관련이 있다. 83K7C는 ELISA에서 PA83 및 PA63과 동등하게 충분히 결합하며, 독소가 세포와 결합하는 것을 저해하는 작용을 한다. 상기 기재된 바와 같이, 63L1D는 세포 표면 상에 형성된 후 7량체와 결합한다. 2 nmol의 63L1D가 탄저균 독소의 존재하에 2시간 동안 래트를 보호하는데 충분한 것으로 보이지만, Fab는 LF보다 동물로부터 더 신속하게 제거된다. 이어서, 나머지 LF가 미리 결합된 PA 상에서 세포에 진입함에 따라 증상이 나타나지만, 생성된 중화되지 않은 독소의 양은 폐부종 및 2차 쇼크를 유발하여 사망에 이르게 하기에는 불충분하다. Fab의 제거는 어떤 경우 증상 발현의 원인이 될 수 있기 때문에, 63L1D의 전장 IgG 버전의 사용은 이러한 농도 또는 더 낮은 농도에서 완전한 보호를 제공할 것이다. 0.6 nmol에서, 증상 및 사망의 지연은 83K7C의 경우보다 63L1D의 경우가 더 크다. 이러한 결과는, 63L1D가 항-PA83 항체 단편보다 더 강력하며 화학량론 미만의 양으로 보호할 수 있다는 시험관내 결과와 유사하다.

실시예 2 - 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스

인간 항-VEEV Ab

표준 ELISA 분석을 이용하여, 실시예 1과 관련된 상기 기재된 공여자 혈청을 TC-83 항원에 대하여 시험하였다 (도 19). 공여자 1037, 811 및 951은 TC-83에 대해 유의한 혈청 반응성을 가졌다. 이는 상응하는 공여자 골수로부터 제조된 항체 라이브러리로부터 항-VEEV Fab를 얻을 가능성이 높음을 나타낸다. 1037 및 951 둘 다에 대한 IgG-카파 및 IgG-람다 라이브러리 (총 4개의 라이브러리)는 상기 기재된 탄저균 예에 대하여 이미 구축되었다. 이어서, 4 라운드에 걸쳐 상기 파지-제시 항체 라이브러리를 TC-83 항원에 대하여 패닝하였다. 이 실험으로부터의 결과를 하기에 나타내었다:

초기 라이브러리 크기:

951K 5.7 x 10⁹

951L 2.6 x 10⁹

1037K 3.1 x 10⁹

1037L 4.5 x 10⁹

1 라운드 패닝:

투입 산출

951K 5.6 x 10¹¹ 6.0 x 10⁴

951L 2.6 x 10¹¹ 1.8 x 10⁵

1037K 4.8 x 10¹¹ 4.0 x 10⁴

1037L 3.2 x 10¹¹ 1.0 x 10⁵

2 라운드 패닝:

투입 산출

951K 1.2 x 10¹³ 1.2 x 10⁷

951L 3.0 x 10¹³ 1.0 x 10⁶

1037K 3.8 x 10¹³ 4.4 x 10⁷

1037L 2.2×10^{13} 4.8×10^6

3 라운드 패닝:

투입 산출

951K 5.0×10^{13} 3.1×10^8

951L 7.8×10^{13} 4.0×10^7

1037K 8.0×10^{13} 6.1×10^8

1037L 8.8×10^{13} 2.1×10^8

4 라운드 패닝:

투입 산출

951K 1.0×10^{14} 8.0×10^9

951L 4.4×10^{13} 2.0×10^9

1037K 1.5×10^{14} 1.0×10^{10}

1037L 3.8×10^{13} 4.0×10^9

4가지 라이브러리 모두 (951K, 951L, 1037K 및 1037L)로부터의 3 라운드 및 4 라운드를 패닝한 Fab 클론의 패널을, 고처리량 포맷의 테칸 로봇 플랫폼을 사용하는 ELISA에 의해 고정화된 TC-83과의 결합에 대하여 스크리닝하였다. 도 20A 내지 20D에 나타낸 바와 같이, TC-83과 유의하게 결합하는 Fab (알칼리성 포스파타제 접합된 항-인간 Fab를 사용하여 검출함)를 4가지 라이브러리 모두에서 얻었다. 도 20의 각 그래프 상에서 각각 마지막 다음 샘플 및 마지막 샘플인 양성 대조군 Hy4-26A (3B4C-4의 인간화 변이체) 및 음성 대조군 항-과상풍 특소이드 Fab와 비교하여 Fab 클론을 스크리닝하였다. 4가지 라이브러리 각각으로부터의 가장 높은 ELISA 신호를 갖는 3개의 Fab를 추가 분석을 위해 선별하였다. 각 클론에 대한 DNA를 제조하고, 이어서 서열 분석을 위해 제출하였다. 서열분석 결과는 세 가지 951K 클론 모두가 동일하였음을 나타냈다. 추가로, 12개의 클론 중 10개는 동일한 가변 중쇄 영역 (VH)을 가졌지만, 이들 Fab의 대부분은 상이한 경쇄 서열을 가졌다. 전체에서, 3개의 각 중쇄 (HC) 군에서 10개의 고유의 클론이 존재한다.

4개의 인간 Fab 클론을 추가 분석을 위해 선별하였다. 선별된 Fab는 확인된 3가지 상이한 HC 군 모두를 나타냈다.

클론 VH 분류 LC

(일반화된 그룹화)

P3F2 #1 카파

P3F5 #2 카파

P3H6 #3 카파

P3G1 #1 람다

모든 Fab는 FPLC 상에서 항-인간 F(ab')₂ 컬럼을 사용하여 세균의 세포 외질 프랩으로부터 정제하였다. P3H6 Fab는 수율이 매우 낮았기 때문에, 더 추적되지는 않았다.

도 21은 TC-83에 대한 역가측정 ELISA 분석에서 3가지 인간 항-VEEV Fab의 결합 활성을 나타낸다. 또한, 정제된 항-VEEV Fab는 경쟁자로서 mHy4 Fab를 사용하는 경쟁 ELISA 실험에서 시험하였다. 이 실험으로부터의 결과는 도 22에 나타내었으며, 3가지 VEEV Fab가 mHy4 Fab와 동일한 에피토프 (E2^C)에 대하여 경쟁하지 않음을 입증한다.

인간 Fab는 E2^C 에피토프에 대하여 경쟁적이지 않지만, VEEV 상에서 다른 중화성 에피토프와 결합할 수 있다. 이를 시험하기 위해, 정제된 각 VEEV Fab의 분취액을 세포-기재의 VEEV 중화 분석에 사용하기 위해 CDC의 공동 연구자들에게 전달하였다. 2가지 별도의 실험으로부터의 결과는 P3F5가 양성 대조군 3B4C-4에서 나타난 것과 유사한, 매우 양호한 중화능을 가졌음을 보여주었다. 또한, P3G1은 유의한 중화를 나타냈지만, P3F2 Fab는 중화 시험에서 뚜렷한 효과가 없었다.

[표 4]

Fab/Ab	샘플 유형	가교결합?	70% PRNT
3B4C-4mAb	양성 대조군	없음(이미 2가)	25 ng/ml
TT	음성 대조군	있음	>2500 ng/ml
P3F2	시험	있음	>10,000 ng/ml
P3F5	시험	있음	19.5 ng/ml
P3F5	시험	없음	<78 ng/ml
P3G1	시험	있음	156 ng/ml
P3G1	시험	없음	156 ng/ml

표 4는 VEEV에 대한 시험관내 중화 분석의 결과를 보고한다. 베로(Vero) 세포에서 VEE 바이러스 플라크의 70% 감소를 제공하는데 필요한 Ab 또는 Fab의 역가를 보고한다. 뮤린 Ab 3B4C-4 (온전한 IgG로서)는 양성 대조군으로 사용되었다. 상기에서, 2가 항체는 바이러스를 더 효과적으로 중화시키는 것으로 밝혀졌으며, 따라서 항-Fab 가교결합 Ab를 일부 웰 (비-최적화 농도)에 첨가하였다. 비-결합 음성 대조군 Fab는 시험된 어떠한 농도에서도 중화를 나타내지 않았다. 샘플 P3F5는 뮤린 3B4C-4의 활성에 가까운 활성을 나타냈다.

이러한 예비 결과는 완전-인간 중화성 항-VEEV 항체가 단리되었음을 입증한다. 도 23A 및 도 23B는 VEEV를 중화시키는, 본 발명에 따라 제조된 완전-인간 Fab에 대한 서열을 나타낸다. 이들 기존의 인간 항-VEEV Fab를 상기 기재된 바와 같이 온전한 IgG로 전환시킬 수 있으며, 추가의 특성화를 위해 정제할 수 있다.

VEEV에 대한 항체의 시험 에피토프 특이성 (문헌 [Roehrig, et al Virology (1982) 118, pp 269-278]; 및 [Roehrig and Mathews, Virology (1985) 142, pp 347-356]).

웨스턴 블릿을 수행하여 TC-83 바이러스 단백질이 Fab에 의해 인식되는지를 관찰하였다. 선형 에피토프보다 입체형태적이기 때문에 웨스턴 블릿에 의해 반응하지 않는 Fab의 경우, 천연 E1 및 E2 외피 당단백질은 ELISA 또는 상기 기술된 바와 같은 방사성 표지된 면역침전 분석에서 바이러스 용해물로부터 정제할 수 있다.

바이러스 단백질 상의 반응성 에피토프의 확인은 하기 표 5에 나타난 각 결합 군에 대하여 대표적인 모노클로날 항체를 갖는 경쟁 ELISA를 이용하여 맵핑할 수 있다. 온전한 바이러스로 코팅된 미량역가 웰을 약 80%의 최대 결합을 제공하는 대표적인 Ab의 일정량과 함께 인큐베이션한다. 또한, 웰은 증가하는 양의 시험 Fab를 함유한다. 대표적인 Ab와 바이러스의 결합은 항-마우스 IgG Fc 특이적-알칼리성 포스파타제 접합체를 사용하여 모니터링한다. 결합 손실은 시험 인간 Fab에 의한 경쟁적 결합으로 해석되며, 이는 에피토프 특이성 또는 공간 배열을 나타낸다.

[표 5]

대표적 항체	에피토프
5B4D-6	gp56 ^a
2A4B-12	gp56 ^b
3B4C-4	gp56 ^c
1A6C-3	gp56 ^d
1A3A-5	gp56 ^e
1A4D-1	gp56 ^f
1A3A-9	gp56 ^g
1A3B-7	gp56 ^h
3B2D-5	gp50 ^a
3B2A-9	gp50 ^b
5B6A-6	gp50 ^c
3A5B-1	gp50 ^d

대표적인 Ab (미국 콜로라도주 포트 콜린스에 소재하는 CDC의 존 로리히(John Roehrig)로부터 입수)는 50% 암모늄 술페이트 침전법 및 단백질 G 컬럼 상에서의 크로마토그래피에 따라 복수로부터 수득할 수 있다. 별법으로, Ab는 Ig 무함유 배지에서 성장시킨 이들의 하이브리도마 세포주의 조절 배지로부터 정제할 수 있다.

바이러스 균주 상호 반응성의 시험 (문헌 [Roehrig et al., J. Clin. Microbiology (1997)35, pp 1887-1890]; 및 [Roehrig et al., Virology (1982) 118, pp 269-278]).

VEEV는 6개의 아형 (1 내지 6)으로 이루어지며, 아형 1은 5가지 변이체 (1AB, 1C, 1D, 1E 및 1F)를 갖는다. 각각의 아형으로부터의 바이러스 균주를 각각의 후보 Fab와의 반응성에 대해 앞서 기재된 바와 같이 ELISA 또는 간접 형광 항체 분석 (IFA)에 의해 시험하였다. 상기 분석에 유용한 원형 바이러스를 하기 표 6에 열거하였다.

[표 6]

균주	아형
TC-83	
트리니다드 당나귀(Trinidad Donkey) (TRD)	
P676	1AB
3880	1AB
메나(Mena) 2	1C
78V-3531	1D
에버글레이즈(Everglades) (Fe3-7c)	1E
무캄보(Mucambo) (BeAn 8)	1F
픽수나(Pixuna) (BeAr 35645)	2
카바소우(Cabassou) (CaAr 508)	3
Ag80-663	4
서부 말 뇌염 (WEE) (맥밀란(McMillan))	5
동부 말 뇌염 (EEE) (82V-2137)	6
세인트 루이스(St. Louis) 뇌염 (SLE) (MSI-7)	

미국 콜로라도주 포트 콜린스에 소재하는 벡터 매개 바이러스 질환부, 질환 통제 센터(Division of Vector Borne Viral Diseases, Centers for Disease Control)에 보관된 스톡으로부터의 바이러스를 BHK21 세포에서 성장시킬 수 있다.

안전한 IgG를 사용한 시험관내 중화 시험의 수행

앞서 기재된 바와 같이 기록된 종말점이 70%인 배로 세포에서 시험당 50 내지 100 PFU를 사용하여 중화 시험을 수행하였다 (문헌 [Roehrig et.al., 1982]).

바이러스 항원투여로부터 마우스를 보호하는 Ab의 능력 시험

PBS에 희석된 공지량의 정제된 IgG를 3주령 NIH 스위스 마우스와 같은 어린 마우스에게 꼬리 정맥을 통해 정맥내 접종하였다. 24시간 후, 마우스에게 세포 배양 배지에 희석된 VEEV를 복강내 항원투여하였다. 대조군은 PBS를 정맥내 투여한 것, 및 바이러스 또는 바이러스 희석제 중 하나를 투여한 것이다. 추가의 대조군은 보호력을 제공하는 것으로 앞서 나타난 뮤린 Ab 1A4A-1 또는 3B4C-4를 포함한다. 마우스를 2주에 걸쳐 관찰하였다. 접종한 마우스로부터의 헤파린첨가된 혈장 샘플을 안구후 정맥 신경얼기로부터 방혈함으로써 수득하였다.

추가항-VEEV Fab의 단리

TC-83 항원에 관한 인간 Fab의 확장된 패널을 생성시켰다. TC-83 상에 이미 패닝된 1037 및 951 라이브러리로부터의 > 1000 개체 Fab 클론을 추가로 ELISA 스크리닝하였다. 이는 패닝된 라이브러리로부터의 190개 Fab 클론의 원래 스크리닝을 보충한다. 또한, 새로운 파지 제시 항체 라이브러리를 TC-83에 대한 역가를 갖는 것으로 앞서 나타난 공여자 (811)의 RNA로부터 구축하였다. 새롭게 구축된 811 라이브러리를 고정화된 TC-83 상에 패닝하였다. 고유의 Fab를 시험관내 중화 및 동물 모델에서의 치사 바이러스 항원투여에 대한 보호력을 제공하는 이들의 능력에 대해 상기 기재된 바와 같이 특성화하였다.

실시예 3 - 보툴리누스균

앞서 기재된 라이브러리 생성물 및 패닝 기술을 적용함으로써, 여러가지 많은 보툴리누스균 독소 혈청형에 결합하는 항체를 단리하고, 대량으로 생산하였다. 탄저균 및 VEEV에 대해 상기 기재된 중화 항체와 같이, 보툴리누스 신경독소에 대한 상기 완전-인간 항체는 면역예방에, 또는 면역요법제로서 적합하다.

실시예 4 - 뎅그열 바이러스

인간 전장 중화 항체는 안전한 것으로 이미 입증되었고 다른 치료 목적에 허용성이 높았듯이, 필연적인 천연의 항-독소 또는 항-감염제로서 특히 유용할 것이다. 동물에서 백신접종에 의해 생성되거나 다양한 동물 숙주에게 수동적으로 투여된 중화 항체는 일부의 경우에 뎅그열 바이러스에 대한 보호력을 제공하는 것으로 나타났다. 그러나, 인간에서 뎅그열 바이러스로의 감염은 백신접종에 의해 약효가 증가된다는 지적 및 특정 뎅그열 바이러스 항원에 대한 항체는 그 자체가 응혈시 공통 에피토프와 인테그린/부착 단백질의 상호-반응을 통해 출혈을 유발할 수 있다는 보고가 있다 (문헌 [Falconar, 1997]).

뎅그열 바이러스의 여러가지 혈청형으로 감염되거나 백신접종된 8명의 인간 공여자의 혈액 또는 골수 샘플로부터의 항체 라이브러리 16개를 생성하였다. 2개의 라이브러리를 각각의 공여자로부터 생성하였는데, 하나는 카파 경쇄를 사용하고, 다른 하나는 람다 경쇄를 사용하였다. 8명의 공여자는 뎅그열 바이러스의 각각의 4가지 혈청형, 다중 뎅그열 바이러스 혈청형으로 감염된 개체로부터의 2개의 라이브러리 및 4가 뎅그열 바이러스 백신을 투여받은 개체로부터의 2개의 라이브러리로 단독 감염되거나 백신접종된 4명의 공여자를 포함한다. 16개의 항체 라이브러리를 살아 있는 세포, 살아 있는 바이러스 및 바이러스 용해물, 및 4가지 뎅그열 바이러스 혈청형으로부터의 외피 및 NS1 단백질을 비롯한 재조합 뎅그열 바이러스 항원에 대한 선택용으로 사용하였다.

확인된 Fab 항체를 정제하여 특이성, 친화성 및 다른 Fab 및 항체와의 경쟁을 특성화하는데 사용하였다.

중화성으로 특성화된 중요한 뎅그열 바이러스 항체 단편을, 코딩 영역을 인하우스(in-house) 포유동물 발현 벡터 내로 서브클로닝함으로써 안전한 인간 IgG1으로 전환시켰다. 안전한 IgG 코딩 서열을 함유하는 플라스미드를 포유동물 세포 내로 형질감염시켜 특성화 및 수동적 면역요법에 사용하기 위한 대량의 IgG를 생산할 수 있다.

실시예 5 - 웨스트 나일열 바이러스

앞서 기재된 라이브러리 생성물 및 패닝 기술을 적용함으로써, 여러가지 많은 웨스트 나일열 바이러스 균주에 결합하는 항체를 단리하고, 대량으로 생산하였다. 탄저균 및 VEEV에 대해 상기 기재된 중화 항체와 같이, 보툴리누스 신경독소에 대한 상기 완전-인간 항체는 면역예방에, 또는 면역요법제로서 적합하다.

실시예 6 - 천연두 바이러스/백시니아 바이러스

백시니아의 중화에 관여하는 것으로 공지된 개개의 항원에 대한 앞서 기재된 면역화된 인간 라이브러리를 스크리닝함으로써, 항원에 결합하는 항체의 유사 패널을 수득하고, 시험관내 및 생체내 바이러스 진입 및 확산을 중화할 수 있는 항체를 확인하였다. 또한, 유사한 중쇄/경쇄 쌍의 많은 변이체를 친화도의 범위를 제공하는 본원에 기재된 기술에 의해 확인하여, 이로부터 시험 및 개발에 가장 바람직한 특성을 갖는 후보를 선택하였다. 감염된 세포, 용해물 또는 비리온과 같은 선택용 항원의 보다 복잡한 혼합물을 사용하는 것도 또한 별도의 접근법으로서 고려된다. 이에 따라 유도된 고친화성 후보는 일부 다른 접근법이 요구할 수 있는 친화성 돌연변이를 필요로 하지 않고 단독으로 면역예방용으로 사용될 수 있다. 별법으로, 필요할 경우 특정 항원에 대한 항체의 카테일을 사용할 수 있다. 예를 들어 문헌 [Hooper et al. (2000)]은 백시니아의 유전자 L1R 및 A33R을 사용한 DNA 백신접종이 어느 하나를 단독 사용한 것보다 더 효과적이며, 이는 상기 2가지 항원에 대해, 둘다에 대해 생성된 항체가 하나에 대한 항체보다 더 우수한 보호력을 제공함을 나타낸다는 것을 밝혀내었다. 노바코브스키(Nowakowski) 등 (문헌 [Nowakowski et al., 2002])은 과지 제시에 의해 유도된 비-중복 에피토프에 대한 3가지 항체의 혼합물은 보툴리누스균 신경독소를 강력하게 중화하지만 각각의 항체 단독은 거의 효과를 나타내지 않음을 밝혀내었다.

실시예 7 - 환자 체액에서 독소에 대한 인간 항체의 존재를 검출하기 위한 ELISA 분석

본 분석에서, 용액 A (PBS + 0.08% BC 용액) 중 항원 PA83 (리스트 래버러토리즈)의 4 ng/mL 용액 50 μ l를 이플론 2 HB 플레이트 (VWR)에 결합시키고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. BC 용액은 0.5% 카제인 (시그마), 0.01% 티메로살 (시그마), 0.005% 페놀 레드 및 0.01 N NaOH를 함유하는 PBS이다. 그 후, 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 3회 세척하고, 용액 C (BC 용액 + 1% Tween 20)를 넣고 1시간 동안 인큐베이션함으로써 차단하였다. 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 다시 3회 세척하고, 원액 또는 희석액으로서 환자 샘플 (예를 들어 혈액, 혈청, 흉막 세척액) 50 μ l를 넣고 37°C에서 1 내지 2시간 동안 인큐베이션하였다. 희석을 용액 D (BC + 0.025% Tween 20)에서 수행하였다. 양성 대조군으로서, 일부 웰을 용액 D에서 상기 분석에 대해 측정되어야 할 농도까지 희석된 상기 실시예 1에 기재된 항-탄저균 항체를 넣고 인큐베이션하였다. 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 3회 세척한 후, 용액 D 중 2차 항체인 알칼리성-포스파타제 표지된 염소 항-인간 F(ab')₂를 넣고 37°C에서 1 내지 2시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 3회 세척한 후, 10 mM 디에탄올아민 중 포스파타제 기질 (시그마), 0.5 mM MgCl₂, pH 9.5를 사용하여 검출하였다. 양성 샘플을 검출하고, EILSA 판독기를 사용하여 A 405에서 정량하였다.

실시예 8 - 환자 체액에서 PA83을 검출 및 정량하기 위한 분석

본 분석에서, 탄저균 PA83에 대한 2가지 항체를 사용하였다. 1차 항체를 고체 지지체 (예를 들어, 미량역가 플레이트, 비드 또는 딥스틱)에 결합시켰다. 예를 들어, 용액 A (PBS + 0.08% BC 용액) 중 실시예 1로부터의 항체의 4 ng/mL 용액 50 μ l를 미량역가 웰에서 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 그 후, 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 3회 세척하고, 용액 C를 넣고 1시간 동안 인큐베이션함으로써 차단하였다. 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 다시 3회 세척하고, 원액 또는 희석액으로서 환자 샘플 (예를 들어 혈액, 혈청, 흉막 세척액) 50 μ l를 넣고 37°C에서 1 내지 2시간 동안 인큐베이션하였다. PA83의 희석액을 사용한 표준 곡선이 또한 포함되었다. 희석을 용액 D (BC + 0.025% Tween 20)에서 수행하였다. 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 3회 세척한 후, PA83 상의 비-경쟁적 에피토프에 결합하는 2차 항-탄저균 항체를 넣고 37°C에서 1 내지 2시간 동안 인큐베이션하였다. 상기 2차 항체는 알칼리성 포스파타제로 표지되었다. 웰을 PBS + 0.05% Tween 20으로 3회 세척한 후, 10 mM 디에탄올아민, 0.5 mM MgCl₂, pH 9.5 중 포스파타제 기질 (시그마)을 사용하여 검출하였다. 양성 샘플을 ELISA 판독기를 사용하여 A 405에서 검출하였다.

하기 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 도입된다.

- Alibek K., *Biohazard: the True Story of the Largest Covert Biological Weapons Programme in the World-Told From the Inside By the Man Who Ran It*. New York, NY: Random House Inc. (1999)
- Appleyard et al., *J. Gen. Virol.* 13:9-17 (1971).
- Barbas et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10164-8(1992).
- Bebbington, et al., *Biotechnology* 10, 169-175 (1992).
- Blasco et al., *J. Virol.* 65: 5910-5920 (1991).
- Boulter, *Proc. Roy. Soc. Med.* 62:11-13 (1969).
- Boulter et al., *Am. J. Epidemiol.* 94:612-620 (1971).
- Boulter et al., *Prog. Med. Virol.* 16, pages 86-108 (1973).
- Breman et al., *N Engl J Med* 346:1300-8(2002).
- Brinton, *Annu Rev Microbiol* 56:371-402 (2002).
- Bronze, et al., *Am. J. of the Medical Sciences*, 323, pp316-325 (2002).
- Burioni et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1355-9(1994).
- Burton et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 88:10134-7(1991).
- Burton et al., *Science* 266:1024-7(1994).
- Campbell et al., *Lancet Infect Dis* 2:519-29 (2002)
- Casadevall, *Emerg Infect Dis* 8:833-41(2002).
- Chen et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 90:6506-12(1993).
- Crowe et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1386-90(1994).
- Cunningham et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 7049-7053 (2002).
- Davis et al., *J Virol* 75:4040-4047 (2001)
- D'Mello, et al., *J. Immunological Meth.* 247, 191-203 (2001).
- Ditzel et al., *J Immunol* 154:893-906(1995).
- Duncan et al., *J. Virol.* 66:1610-1621 (1992).
- Engelstad et al., *Virology* 188:801-810 (1992).
- Ezzell et al., *Infect. Immun.* 45, 761-767 (1984).
- Falconar, *Arch. Virol.* 142, 897-916 (1997).
- Falkenberg, et al., *J. Immunol. Methods* 179, 13-29 (1995).
- Fenner et al., *Smallpox and its Eradication*. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1998:1460.
- Franke et al., *J Virol* 64:5988-96 (1990).
- Galmiche et al., *Virology* 254:71-80(1999).
- Hamdan et al., *Transpl Infect Dis* 4:160-162 (2002).
- Hirt et al., *J. Virol.* 58:757-764 (1986).
- Hobday, *Lancet* i., 907-908 (1962).
- Hooper et al., *Virology* 266:329-39(2000).
- Hunt, et al., *Virology*, 185, pp281-290 (1991).
- Hunt, et al., *Vaccine*, 13, pp281-288 (1995).
- Ichihashi et al., *Virology* 220:491-494(1996).
- Isaacs et al., *J. Virol.*, 66, 7217-7224 (1992).
- Kempe, *Pediatrics*, 26, 176-189 (1960).
- Kempe et al., *Bull. World Health Organ.*, 25, 41-48 (1961).
- Kimura-Kuroda et al., *J Gen Virol* 67:2663-2672 (1986)
- Kinney, et al., *Virology*, 170, pp19-30 (1989).
- Kilmpel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 10277-10281 (1992).
- Law et al., *Virology* 280:132-142(2001).
- Little et al., *Infect Immun.* 56:1807-1813(1988).
- Little, et al., *Infect. Immun.* 58, 1606-1613 (1990).
- Little, et al., *Microbiology* 142, 707-715 (1996).
- Maa et al., *J Biol Chem* 265:1662-7(1990).
- Maruyama et al., *J Virol* 73:6024-30(1999).
- Massung et al., *Virology* 201:215-240 (1994).
- Mathews, et al., *J. Immunology*, 129, pp2763-2767 (1982).
- W002/059340A1
- Miller, et al., *Biochemistry* 38, 10432-10441 (1999).
- Mogridge, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 7045-7048 (2002).
- Monath, *Acad Sci* 951:1-12 (2001).
- Morgan, *Science*, 13; 193 (4253): 591-2 (1976).
- Morgan, *Virology*, 73(1); pages 43-58 (August 1976).
- Moss, in *Fields Virology* (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA) pp. 2637-2671 (1996).

Niles et al., J Virol 62:3772-8(1988).
 Nir et al., Br J Exp Pathol 46:443-9 (1965)
 Nowakowski et al., Proc Natl Acad Sci USA 99:11346-50(2002).
 Ober et al., J Virol 76:7713-23(2002).
 Paredes, et al., J. Virology, 75, pp9532-9537 (2001).
 Parkinson et al., Virology 204:376-390 (1994).
 Parren et al., AIDS 9:F1-6(1995).
 Parren et al., J Virol 76:6408-12(2002).
 Pavlinkova et al., Cancer Immunol Immunother 49:267-75(2000).
 Payne et al., J. Gen. Virol. 32:63-72 (1976).
 Payne, J. Virol. 27:28-37 (1978).
 Payne, J. Virol. 31:147-155 (1979).
 Payne, J. Gen. Virol. 50:89-100 (1980).
 Payne et al., J. Gen. Virol., 66 (Pt3) pages 643-6 (March 1985).
 Philippotts, et al., Vaccine, 17, pp2429-2435 (1999).
 Philippotts, et al., Vaccine, 20, pp1497-1504 (2002).
 Phinney, et al., J. Virology, 74, pp5667-5678 (2000).
 Pimm et al., Nucl Med Commun 10:585-93(1989).
 Pittman, et al., Vaccine, 14, pp337-343 (1996).
 Ramirez et al., J Gen Virol 83:1059-67(2002).
 Rodriguez et al., J Virol 56:482-8(1985).
 Rodriguez et al., J Virol 69:4640-8(1995).
 Roehrig, et al., Virology, 118, pp269-278 (1982).
 Roehrig, et al., Virology, 142, pp347-356 (1985).
 Roehrig, et al., Virology, 165, pp66-73 (1988).
 Roehrig, et al., J. Clin. Microbiology, 35, pp1887-1890 (1997).
 Roper et al., J. Virol. 70:3753-3762 (1996).
 Sanna et al., Proc Natl Acad Sci USA 92:6439-43(1995).
 Sanna et al., Virology 215:101-6(1996).
 Schmaljohn et al., Virology 258:189-200(1999).
 Schutt, et al., J. Immunol. Methods 204, 99-102 (1997).
 Shida, Virology 150:451-462 (1986).
 Smallwood et al., Med J Aust 176:251-3(2002).
 Smith et al., Adv. Exp. Med. Biol. 440, 395-414 (1998).
 Turner et al., J. Gen. Virol. 13:19-25 (1971).
 van Eijl et al., Virology 271:26-36(2000).
 Wang et al., 167:5273-5277 (2001)
 Wang et al., Ann N Y Acad Sci 2001b 951:325-7 (2001)
 Wherfe et al., Bull World Health Organ 43:669-79(1970).
 Williamson et al., Proc Natl Acad Sci USA 90:4141-5(1993).
 Zeitlin et al., Virology 225:213-5(1996).

다양한 변형이 본원에 개시된 실시양태에 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 당업자가 인식할 바와 같이, 본원에 기재된 특정 서열은 항체 또는 항체 단편의 기능에 반드시 부작용을 주지는 않으면서 약간 변경될 수 있다. 예를 들어, 항체 서열에서 단일 또는 다중 아미노산의 치환은 항체 또는 단편의 기능을 손상시키지 않으면서 빈번히 일어날 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 특정 항체에 대한 상동성의 정도가 70% 초과인 항체는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해되어야 한다. 특히 유용한 실시양태에서, 본원에 기재된 특정 항체에 대한 상동성이 약 80% 초과인 항체가 고려된다. 다른 유용한 실시양태에서, 본원에 기재된 특정 항체에 대한 상동성이 약 90% 초과인 항체가 고려된다. 따라서, 상기 상세한 설명은 제한적인 것으로서 간주되지 않아야 하며, 단지 바람직한 실시양태의 예시로서 간주되어야 한다. 당업자는 본 발명의 범위 및 개념 내의 다른 변형을 생각할 수 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

탄저균(*Bacillus anthracis*)의 보호 항원에 대한 결합 친화성이 1×10^{-8} M 이상이고 보호 항원이 세포 수용체, 부종 인자 (EF: Edema Factor) 및 치사 인자 (LF: Lethal Factor)로 구성된 균의 1종 이상의 구성원에 결합하는 것을 차단하는 능력이 있는 항체 또는 항체 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 탄저균으로 감염된 동물의 치료 방법.

청구항 2.

탄저균 감염에 관여하는 분자에 대한 결합 친화성이 1×10^{-8} M 이상이고 탄저균 감염에 관여하는 상기 분자가 세포 수용체, PA63, PA63 7량체, PA83, EF 및 LF로 구성된 군의 1종 이상의 구성원에 결합하는 것을 차단하는 능력이 있는 항체 또는 항체 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 탄저균으로 감염된 동물의 치료 방법.

청구항 3.

부종 인자 및(또는) 치사 인자가 PA63 7량체에 결합하는 것을 저해하는 능력이 있는 항체 또는 항체 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 탄저균으로 감염된 동물의 치료 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 PA63의 7량체 형성을 저해하는 것인 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 PA63가 EF 또는 LF에 결합하는 것을 저해하는 것인 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 EF 및(또는) LF가 PA63 7량체에 결합하는 것을 저해하는 것인 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 1 내지 18로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 19 내지 26으로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 9.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 27 내지 38로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 람다 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 10.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 39 내지 61로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 62 내지 77로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 램다 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 12.

제1항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 78 내지 112로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 13.

대상체로부터 체액 또는 조직의 시험 샘플을 수득하는 단계, 및 상기 분자에 대한 결합 친화성이 있는 항체 또는 항체 단편을 사용하여 상기 시험 샘플 중에서 세포 수용체, PA63, PA63 7량체, PA83, 부종 인자 및 치사 인자로 구성된 군의 1종 이상의 분자의 존재를 분석하는 단계를 포함하며, 여기서 샘플 중 상기 항체 또는 항체 단편의 수준 증가가 탄저균과 관련이 있는 질환의 존재와 상관관계가 있는 것인, 탄저균에의 노출 여부를 결정하는 방법.

청구항 14.

제13항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 1 내지 18로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 15.

제13항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 19 내지 26으로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 16.

제13항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 27 내지 38로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 램다 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 17.

제13항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 39 내지 61로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 18.

제13항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 62 내지 77로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 램다 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 19.

제13항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 78 내지 112로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 20.

대상체로부터 체액 또는 조직의 시험 샘플을 수득하는 단계, 및 상기 분자에 대한 결합 친화성이 있는 항체 또는 항체 단편을 사용하여 상기 시험 샘플 중에서 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스에 의한 감염에 관여하는 1종 이상의 분자의 존재를 분석하는 단계를 포함하며, 여기서 샘플 중 상기 항체 또는 항체 단편의 수준 증가가 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스와 관련이 있는 질환의 존재와 상관관계가 있는 것인, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스에의 노출 여부를 결정하는 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 113 내지 115로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 가변 경쇄 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 22.

제20항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 116 내지 118로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 가변 중쇄 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 23.

대상체로부터 체액 또는 조직의 시험 샘플을 수득하는 단계, 및 상기 분자에 대한 결합 친화성이 있는 2차 항체 또는 항체 단편을 사용하여 상기 시험 샘플 중에서 세포 수용체, PA63, PA63 7량체, PA83, 부종 인자 및 치사 인자로 구성된 군의 1종 이상의 분자에 대한 항체의 존재를 분석하는 단계를 포함하며, 여기서 샘플 중 상기 2차 항체 또는 항체 단편의 수준 증가가 대상체에서의 탄저균의 존재와 상관관계가 있는 것인, 탄저균에의 노출 여부를 결정하는 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 상기 시험 샘플에서 항체 또는 항체 단편의 수준이 추가로 서열 1 내지 18로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 가변 중쇄 영역을 포함하는 항체 또는 항체 단편과 상관관계가 있는 것인 방법.

청구항 25.

제23항에 있어서, 상기 시험 샘플에서 항체 또는 항체 단편의 수준이 추가로 서열 19 내지 26으로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 대조군 항체 또는 항체 단편과 상관관계가 있는 것인 방법.

청구항 26.

제23항에 있어서, 상기 시험 샘플에서 항체 또는 항체 단편의 수준이 추가로 서열 27 내지 38로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 람다 영역을 포함하는 대조군 항체 또는 항체 단편과 상관관계가 있는 것인 방법.

청구항 27.

제23항에 있어서, 상기 시험 샘플에서 항체 또는 항체 단편의 수준이 추가로 서열 39 내지 61로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 대조군 항체 또는 항체 단편과 상관관계가 있는 것인 방법.

청구항 28.

제23항에 있어서, 상기 시험 샘플에서 항체 또는 항체 단편의 수준이 추가로 서열 62 내지 77로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 람다 영역을 포함하는 대조군 항체 또는 항체 단편과 상관관계가 있는 것인 방법.

청구항 29.

제23항에 있어서, 상기 시험 샘플에서 항체 또는 항체 단편의 수준이 추가로 서열 78 내지 112로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항체 또는 항체 단편과 상관관계가 있는 것인 방법.

청구항 30.

대상체로부터 체액 또는 조직의 시험 샘플을 수득하는 단계, 및 상기 분자에 대한 결합 친화성이 있는 2차 항체 또는 항체 단편을 사용하여 상기 시험 샘플 중에서 항-베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스 항체의 존재를 분석하는 단계를 포함하며, 여기서 샘플 중 상기 2차 항체 또는 항체 단편의 수준 증가가 대상체에서의 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스의 존재와 상관관계가 있는 것인, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스에의 노출 여부를 결정하는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 113 내지 115로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 가변 경쇄 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 32.

제30항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 116 내지 118로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 가변 중쇄 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 33.

세포 수용체, PA63, PA63 7량체, PA83, 부종 인자 및 치사 인자로 구성된 군의, 탄저균 감염에 관여하는 1종 이상의 분자와 특이적으로 반응하는 항체를 포함하는, 탄저균에의 노출 여부를 결정하기 위한 진단 키트.

청구항 34.

제33항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인 진단 키트.

청구항 35.

제33항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 1 내지 18로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 36.

제33항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 19 내지 26으로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 37.

제33항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 27 내지 38로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 람다 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 38.

제33항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 39 내지 61로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 카파 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 39.

제33항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 62 내지 77로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 경쇄 람다 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 40.

제33항에 있어서, 항체 또는 항체 단편이 서열 78 내지 112로 구성된 군에서 선택된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 41.

베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스에 의한 감염에 관여하는 1종 이상의 분자와 특이적으로 반응하는 항체를 포함하는, 베네수엘라형 말 뇌척수염 바이러스에의 노출 여부를 결정하기 위한 진단 키트.

청구항 42.

제41항에 있어서, 항체가 서열 113 내지 115로 구성된 군에서 선택된 가변 경쇄 영역을 포함하는 것인 진단 키트.

청구항 43.

제41항에 있어서, 항체가 서열 116 내지 118로 구성된 군에서 선택된 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 진단 키트.

청구항 44.

대상체에게 제약상 허용가능한 담체 중에 PA63의 다량체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 예방적 치료 방법.

청구항 45.

제44항에 있어서, PA63의 다량체가 7개 이하의 PA63 유닛을 포함하는 것인 방법.

청구항 46.

제44항에 있어서, PA63의 다량체가 PA63의 7량체를 포함하는 것인 방법.

청구항 47.

제약상 허용가능한 담체 중에 PA63의 다량체를 포함하는 백신.

청구항 48.

제47항에 있어서, PA63의 다량체가 7개 이하의 PA63 유닛을 포함하는 것인 백신.

청구항 49.

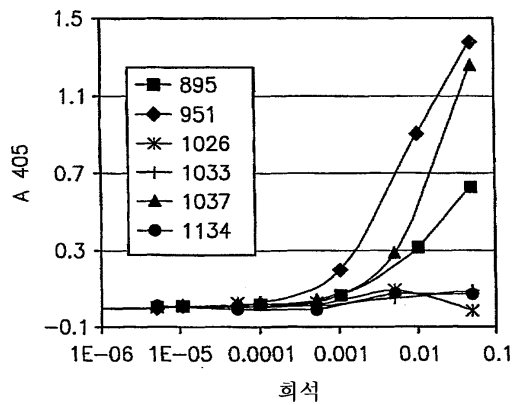
제47항에 있어서, PA63의 다량체가 PA63의 7량체를 포함하는 것인 백신.

도면

도면1

공역차	혈액 / 플루	BOT	탄저균	VBE	WNV	원인두 바이러스	병두연 바이러스	기타	면역프로그램	확인된 ab
951	플루	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	임프계 Hep B Hep A	제작됨	탄저균 VBE
1037	플루	양성 역가	백신결종된 양성 역가	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	황열	제작됨	탄저균 VBE
MD1	혈액	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	양성 역가	확인하지 않음			
MD2	혈액	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	양성 역가	확인하지 않음		제작됨	탄저균
MD3	혈액	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음			
MD4	혈액	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	양성 역가	확인하지 않음			
1026	플루	양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음			
811C	플루	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	황열 Hep B	진행중	
1033	플루	양성 역가	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음		확인하지 않음			
Den1	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
Den2	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
Den3	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
Den4	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
Den5	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
Den6	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
Den7	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
Den8	플루	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음		진행중	
B1	혈액	백신결종된 양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음			
1134	플루	양성 역가	확인하지 않음	확인하지 않음	확인하지 않음	양성 역가	확인하지 않음			

도면2A



도면6

인간 카파 경쇄 가변 서열

(서열 38)	9K2a_K	SREIVMTQSPDTLSVSPGERATLSCRASQSVSS-----NLAWFQQRFQAPRLLIYGAST	55
(서열 40)	9K1CR2_K_	SREIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRT-----NVAWYQKPGQAPRLLIYAAS	54
(서열 41)	9K5a_K	SRDIQMTQSPSTLSXSGERATLSCXASQSVSX-----XLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST	55
(서열 42)	MK9c_K	SRATQLTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQSIGG-----WLAWYQQKPGKAPNLLIYKASS	54
(서열 43)	9K3c_K	-----TQSPSSLASVGDRTVITCRASQSIGG-----WLAWYQQKPGKAPNLLIYKASS	49
(서열 44)	1037K5c_K	SRDIQMTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQDITR-----YLAWYQQKPGKAPKLLIYRASI	55
(서열 45)	1037K3a_K	SRDIQMTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQDITR-----YLAWYQQKPGKAPKLLIYRASI	55
(서열 46)	1037K5d_K	SRDIQMTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQDITR-----YLAWYQQKPGKAPKLLIYRASI	55
(서열 47)	MK7c_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQGVSM-----ALWYQQKPGKAPRLLIYRASI	54
(서열 48)	1037K6e_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDISM-----HLAWYQQKPGKAPRLLIYRASI	55
(서열 49)	9K7h_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDITN-----YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN	55
(서열 50)	9K1f_K	SRVINMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDITN-----YLNWYQQKPGKAPRLLIYDASN	55
(서열 51)	9K5AR2_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDIAN-----YLNWYQQKPGKAPKLLIYDVSN	54
(서열 52)	1037K6f_K	SRATQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDINN-----HLNWKQKPGKAPKLLIYDVSN	55
(서열 53)	9K2h_K	SRDIQLAQSPSSLASVGDRTVITCRASQGISN-----FLNWKQKPGKAPKLLIYDASN	55
(서열 54)	9K3h_K	SRDIQLTQSPSSLASVGDRTVITCRASQGISN-----YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN	54
(서열 55)	1037K4h_K	SRATQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQGISN-----YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASN	54
(서열 56)	951K633g_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSIGG-----SLNWKQKPGKAPKLLIYGAST	55
(서열 57)	1037K4f_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQGISN-----YLNWYQQKPGKAPKLLIYGAST	55
(서열 58)	1037K4d_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDITN-----YLNWYQQKPGKAPKLLIYGAST	55
(서열 59)	1037K1h_K	SRDIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQDITK-----NLNWKQKPGKAPKLLIYGAST	55
(서열 60)	951K639a_K	-----MTQSPFLSLPVTGEPASISCRSSQSLRLSNGYNYLDWYLFQKPGQSPQLLIYNGSS	55
(서열 61)	951K634a_K	-----MTQSPFLSLPVTGEPASISCRSSQSLRLSNGYNYLDWYLFQKPGQSPQLLIYNGSS	55
	9K2a_K	RATGVPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYICQQYDNPWF-WIFGQGTKVEIKRTVA	114
	9K1CR2_K_	RATDIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFALYFCQHYDNPWF-VTFGQGTTRLEIKRTVA	112
	9K5a_K	RATGIEPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFALYICQQYKXKXEP-XTFGQGTTRLEIKRTVA	109
	MK9c_K	LESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYSGN---WTFGQGTKVEIKRTVA	111
	9K3c_K	LESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYSGN---WTFGQGTKVEIKRTVA	106
	1037K5c_K	LESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNPWF-ATFGQGTKVEIKRTVA	113
	1037K3a_K	LESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNPWF-ATFGQGTKVEIKRTVA	113
	1037K5d_K	LESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNPWF-ATFGQGTKVEIKRTVA	113
	MK7c_K	LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNPWF-WTFGQGTKVEIKRTVA	112
	1037K6e_K	LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNPWF-PAFGGGTKVEIMNRTVA	113
	9K7h_K	LETGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---VTFGQGTKVEIKRTVA	113
	9K1f_K	LATGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---VTFGQGTKVEIKRTVA	115
	9K5AR2_K	LEPGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---VTFGQGTKVEIKRTVA	111
	1037K6f_K	LETGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---VTFGQGTKVEIKRTVA	113
	9K2h_K	LETGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---LTFGGGTKVEIKRTVA	113
	9K3h_K	LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---LTFGGGTKVEIKRTVA	113
	1037K4h_K	LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---LTFGGGTKVEIKRTVA	112
	951K633g_K	LISGVESRFSGGASGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---VTFGGGTKVEIKRTVA	113
	1037K4f_K	LLRQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---WTFGQGTTRLEIKRTVA	113
	1037K4d_K	LYRQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---WTFGQGTTRLEIKRTVA	113
	1037K1h_K	LLRQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---WTFGQGTTRLEIKRTVA	113
	951K639a_K	RASGVDRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---VTFGQGTTRLEIKRTVA	113
	951K634a_K	RASGVDRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYHCQQYDNLG---VTFGQGTTRLEIKRTVA	114

도면7

인간 람다 경제 가변 서열

(서열 62)	951L6R2_L	SRQSALTPQPSVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	56
(서열 63)	ML4e_L	SRQSALTPQPSVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	56
(서열 64)	ML5b_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 65)	ML2e_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 66)	ML7d_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 67)	ML2d_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 68)	ML8b_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 69)	ML3a_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	56
(서열 70)	951L6311f_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 71)	ML4D_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 72)	ML4g_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	45
(서열 73)	951L6312E_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 74)	ML3b_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	55
(서열 75)	951L631d_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	54
(서열 76)	ML8f_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	53
(서열 77)	ML8e_L	SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	54
		SRQSVLTQPASVSGSPGOSITISCTGTSSDVGCVNYVSWYQQRHPKAPKLMIM-KEVS---	59
	951L6R2_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	113
	ML4e_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	113
	ML5b_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	ML2e_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	ML7d_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	ML2d_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	112
	ML8b_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	113
	ML3a_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	951L6311f_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	ML4D_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	ML4g_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	112
	951L6312E_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	113
	ML3b_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	951L631d_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	108
	ML8f_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	111
	ML8e_L	NRPSGVNRFSGSK--SGNTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSTN-VVFGGGTKLTVL	116
	951L6R2_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	162
	ML4e_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	160
	ML5b_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	160
	ML2e_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	160
	ML7d_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	162
	ML2d_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	161
	ML8b_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	162
	ML3a_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	160
	951L6311f_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	115
	ML4D_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	150
	ML4g_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	160
	951L6312E_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	162
	ML3b_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	160
	951L631d_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	157
	ML8f_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	160
	ML8e_L	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGALTVAAKADSSPV	165

도면8A

인간 중쇄 가변 서열

(서열 78)	1037K1h_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 79)	1037K5d_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 80)	951K633g_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 81)	1037K5c_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 82)	2.MKA11_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 83)	1037K3a_G	LEEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 84)	ML9a_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 85)	MK10c_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 86)	ML7d_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 87)	951K3h_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 88)	ML8f_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 89)	ML8e_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 90)	ML2d_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 91)	ML4e_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 92)	2.MKB12_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 93)	ML2e_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 94)	951K5a_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 95)	951K7h_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 96)	951K1f_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 97)	951K5AR2_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 98)	951K2h_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 99)	ML3a_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 100)	2.MKA2_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 101)	1037K4f_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 102)	951L6R2_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 103)	ML4g_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 104)	1037K4h_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 105)	951L6312e_G	LEEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 106)	1037K6e_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 107)	MK7c_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 108)	1037K6f_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 109)	951K639a_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 110)	951K634a_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 111)	951L631d_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58
(서열 112)	1037K6e_G	LEQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFRSFMNWRQAPGKLEWVAIS--YDGT	58

도면8B

인간 중쇄 가변 서열 (이어서)

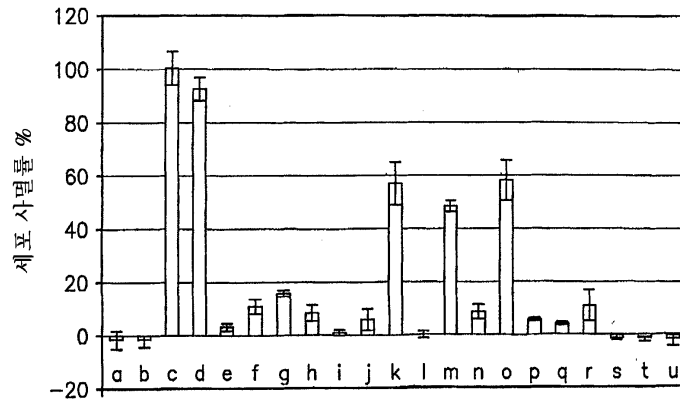
1037K1h_G	GKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR-ARTNGGYDIY-----YY	112
1037K5d_G	ERYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCVRNARGD-----	105
951K633g_G	DIYYADSVGRFTISRDNQNSLLQMSLRAEDTAVYYCARDPGRGYGPNALG---PYF	115
1037K5c_G	AISYADSVKGRFTISRDNANNSLFQQMSLGAEGTALYYCARD--REYDGSLL---YF	111
2.MKA11_G	YKDYAESLGRFTISRDNQNSMSLQMSLTAEDTAVYFCARER---FGD-----	105
1037K3a_G	TRRYAASVKGRFTIDRDSAKNSLYLQMSLREPDTALYYCARDRDGGGNGG-----	109
ML9a_G	NKDYGDSVKGRFTISRDNARNMYYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----KDRSN	114
MK10c_G	NKDYGDSVKGRFTISRDNARNMYYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----KDRSN	114
ML7d_G	NKDYGDSVKGRFTISRDNARNMYYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----KDRSN	114
951K3h_G	NKDYGDSVKGRFTISRDNARNMYYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----KDRSN	114
ML8f_G	NKDYGDSVKGRFTISRDNARNMYYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----KDRSN	114
ML8e_G	NKDYGDSVKGRFTISRDNARNMYYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----KDRSN	114
ML2d_G	NKDYGDSVKGRFTISRDNARNMYYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----KDRSN	114
ML4e_G	NKYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----NDRSN	114
2.MKB12_G	NKYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----NDRSN	114
ML2e_G	NKYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----NDRSN	114
951K5a_G	NKYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKEGVIIIPAAT----NDRSN	114
951K7h_G	NKHYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKNRVIVPARN---VDYIY	114
951K1f_G	NKHYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKNRVIVPARN---VDYIY	114
951K5AR2_G	KKYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKDRVIVPAAN---DYIFY	114
951K2h_G	KKYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKDRVIVPAAN---KYYYI	114
ML3a_G	KKYYGDSVKGRFTISRDNARKMYYLQMSLREPDTAVYYCTKDRIVPAQNEP--TGFIY	116
2.MKA2_G	IKYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYLQMSLREPDTAVYYCARXGVIVPAST---RTRY	113
1037K4f_G	QTSYVDSVKGRFTISRDNARKETVFLQMSGLRPEDTAVYYCYSKS----TAKT-----YYI	108
951L6R2_G	NTYYADSVKGRFTISRDNARKNSLYLQMSLGPEDTAVYFCAGKGPORRYDRL-PGYYS	117
ML4g_G	STYYADSVGRFTISRDNARKNTVYLQMSLRAEDTAVYYCAKGTIVAPDGS-----	109
1037K4h_G	STYYADSVKGRFTISRDNARKNTVYQMSLRAEDTALYYCARYKLAICYTGDC---YPI	113
951L6312e_G	DAYYADSVKGRFTISRDISKDTLFLQMSLRSDEDTAVYYCAR--LYSSGWDF-----YHY	111
1037K4d_G	TIEYAASVKGRFTISRDDSNSFYLQMSLKAEDTAVYYCARWTSAGACN-----	109
MK7c_G	KTKYAQKFGRLAITRDTARTAYMELISLTSDEDTAVYYCAKAG--AEMT-----	105
1037K6f_G	DTNYAQNFQGWVTMTRDTSIRTAYTELRLSDDTAVYYCARDPYS DSSGYYY---GYYS	115
951K639a_G	IADYAQKFGQGRVTITADKSTGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD--ESGYTNRG---TYYY	113
951K634a_G	IADYAQKFGQGRVTITADKSTGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD--ESGYTNRG---TYYY	113
951L631d_G	TANYAQKFGQGRVTITADESTGTAYMELNSLTFDDTAVYYCARG--GGGWGGRN---YIYY	113
1037K6e_G	DTKYGPSFQGEVITISCDKSIINTAYLQWRSLKASDTAMYYCARY-----RR---QLNP	107

도면8C

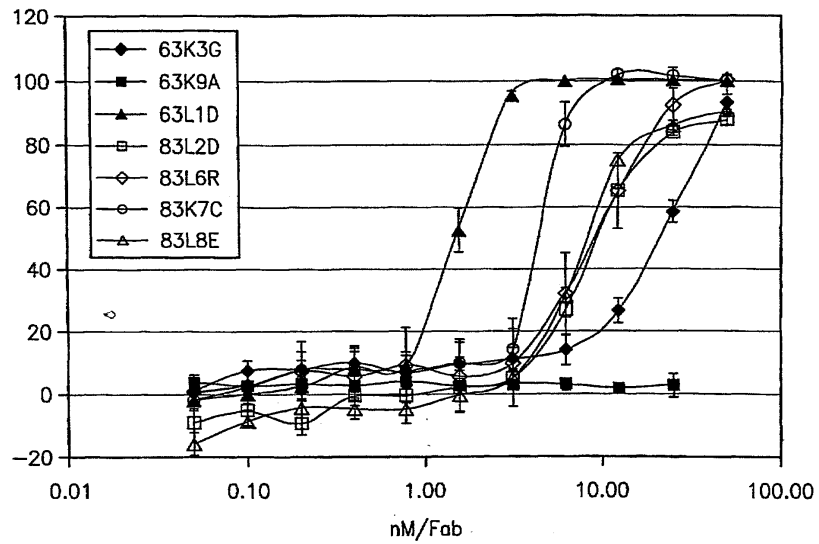
인간 중쇄 가변 서열 (이어서)

1037K1h_G	YDMDVWGQGTIVTVSSASTKG-----	133
1037K5d_G	----WGQGTIVTVSSASTKG-----	121
951K633g_G	YGM DVWGPGTIVTVSSASTKG-----	136
1037K5c_G	YGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	132
2.MKA11_G	DGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	126
1037K3a_G	SGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	130
ML9a_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
MK10c_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	150
ML7d_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
951K3h_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
ML8f_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
ML8e_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASAKG-----	134
ML2d_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
ML4e_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
2.MKB12_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
ML2e_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
951K5a_G	Y-FDYWGQGTIVTVSSASTKG-----	150
951K7h_G	YGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	151
951K1f_G	YGM DAWGQGTIVTVSSASTKG-----	135
951K5AR2_G	YGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	135
951K2h_G	YGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	135
ML3a_G	YGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	137
2.MKA2_G	YRMDVWGQGTAVSVSSASTKG-----	134
1037K4f_G	YGM DVWGPGTAVTASSASTKG-----	129
951L6R2_G	Y YFDSWGQGTIVSVSSASTKG-----	138
ML4g_G	---DSWGQGTIVTVSSASTKG-----	127
1037K4h_G	A-FDIWGQGTIVTVSSASTKG-----	133
951L6312e_G	YGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	132
1037K4d_G	---YWGQGTIVTVSSASTKG-----	126
MK7c_G	--VGSWGPGLVTVSSASTKG-----	124
1037K6f_G	YGM DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	136
951K639a_G	YGT DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
951K634a_G	YGT DVWGQGTIVTVSSASTKG-----	134
951L631d_G	Y YMDVWGKGTIVTVSSASTKG-----	134
1037K6e_G	YAFDMWGQGTIVTVSSASTKG-----	128

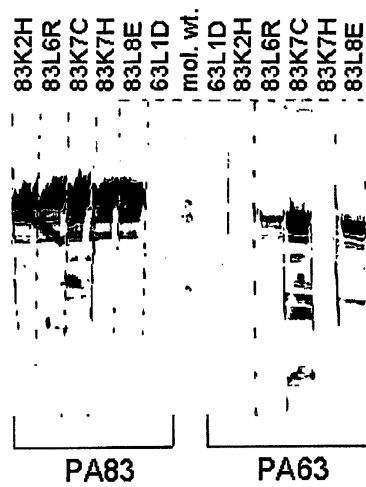
도면9



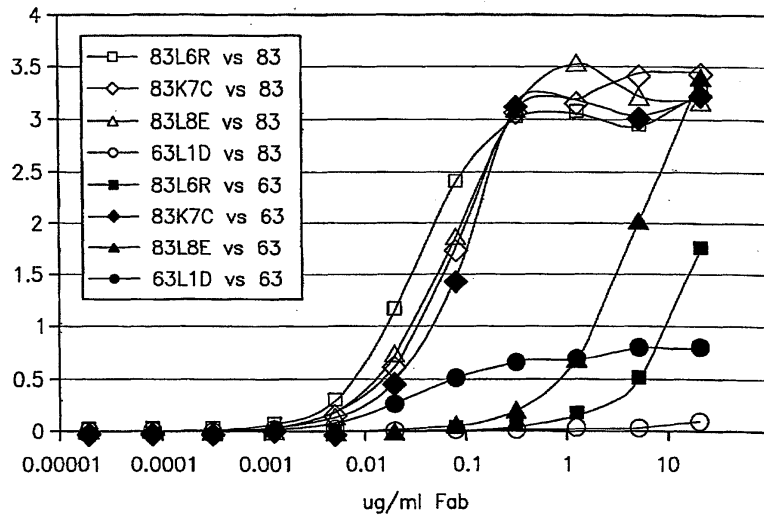
도면10



도면11

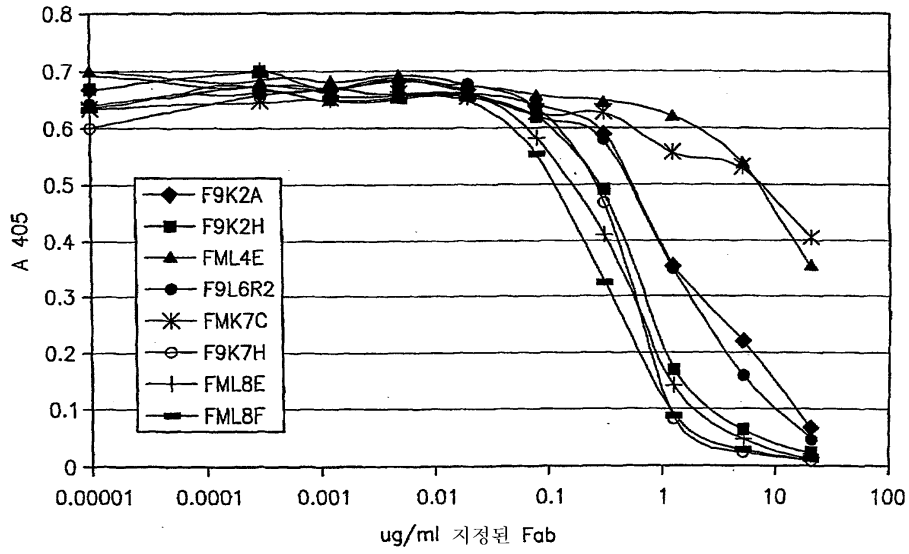


도면12

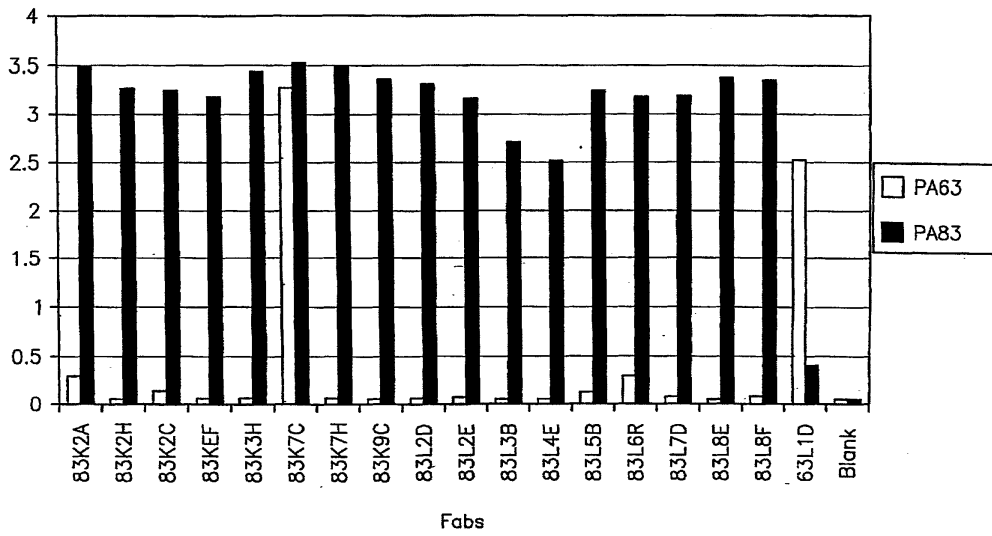


도면13

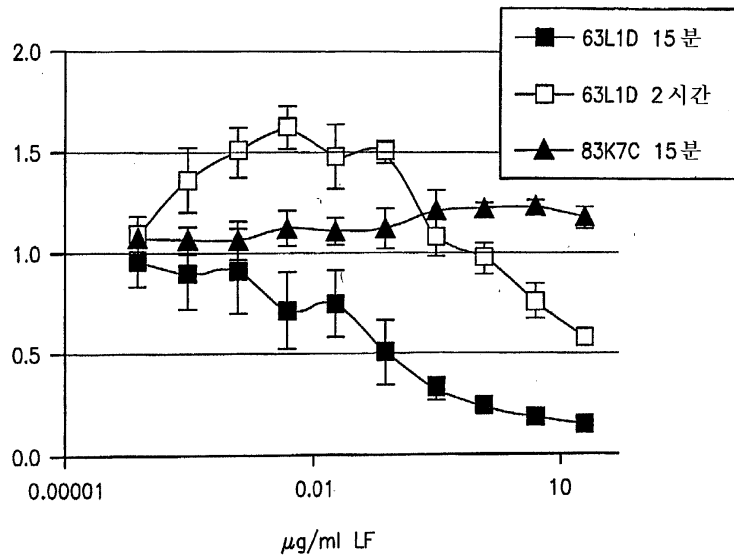
에피토프 특이성 : Fab 대 HFML8E



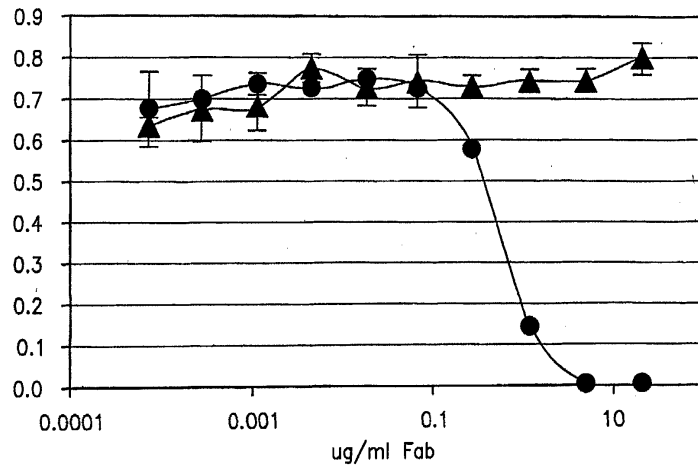
도면14



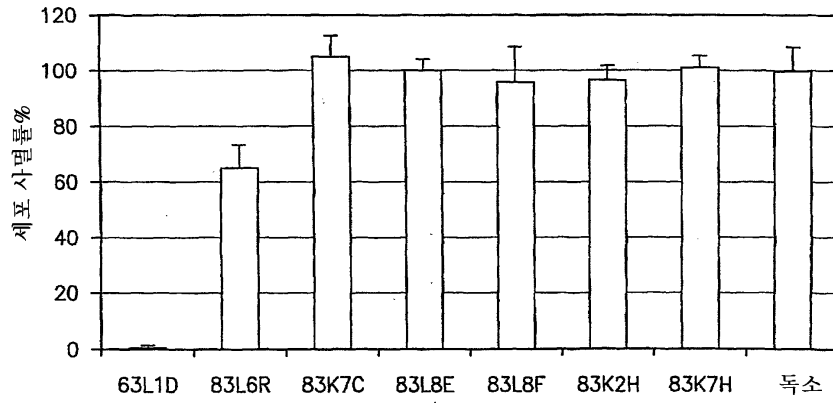
도면15



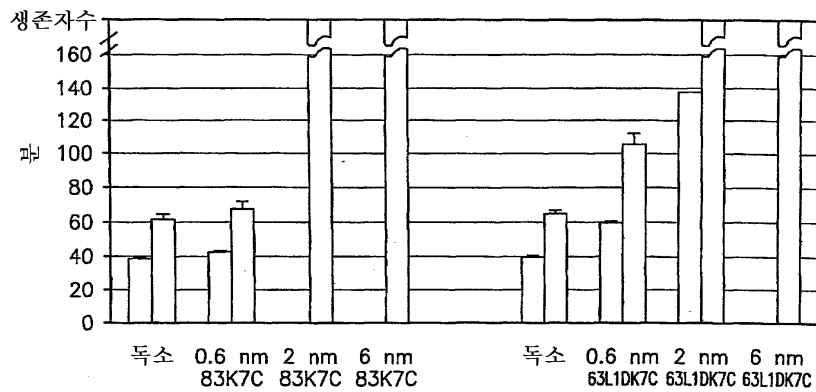
도면16



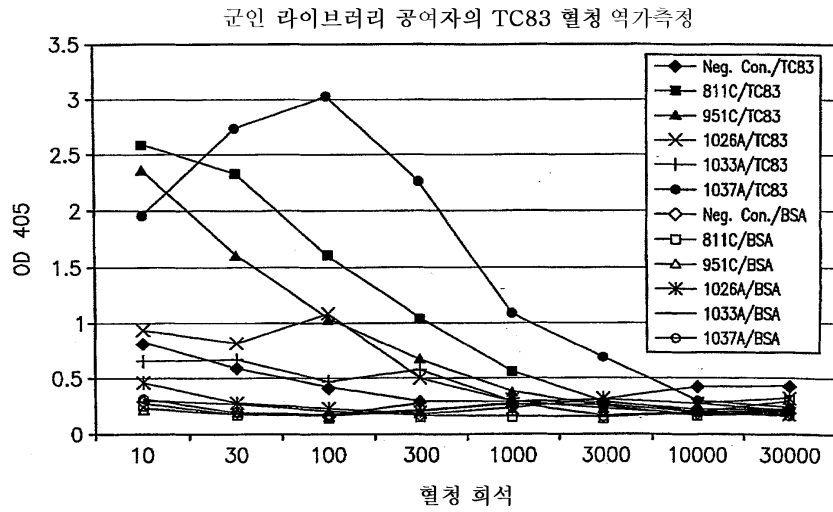
도면17



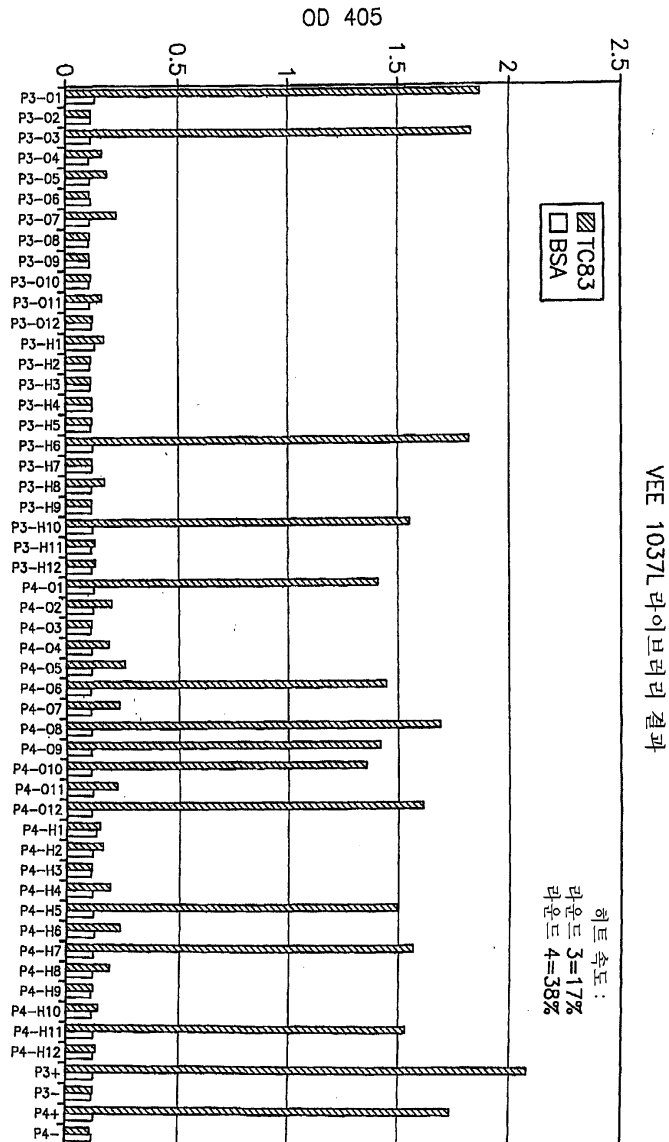
도면18



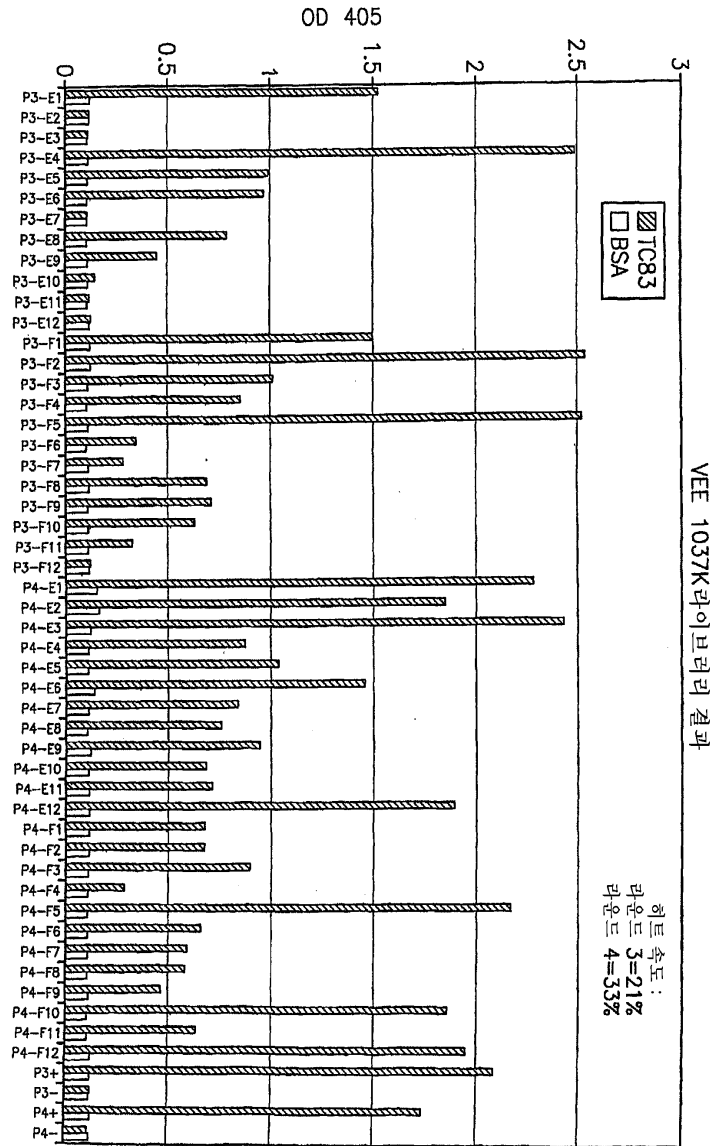
도면19



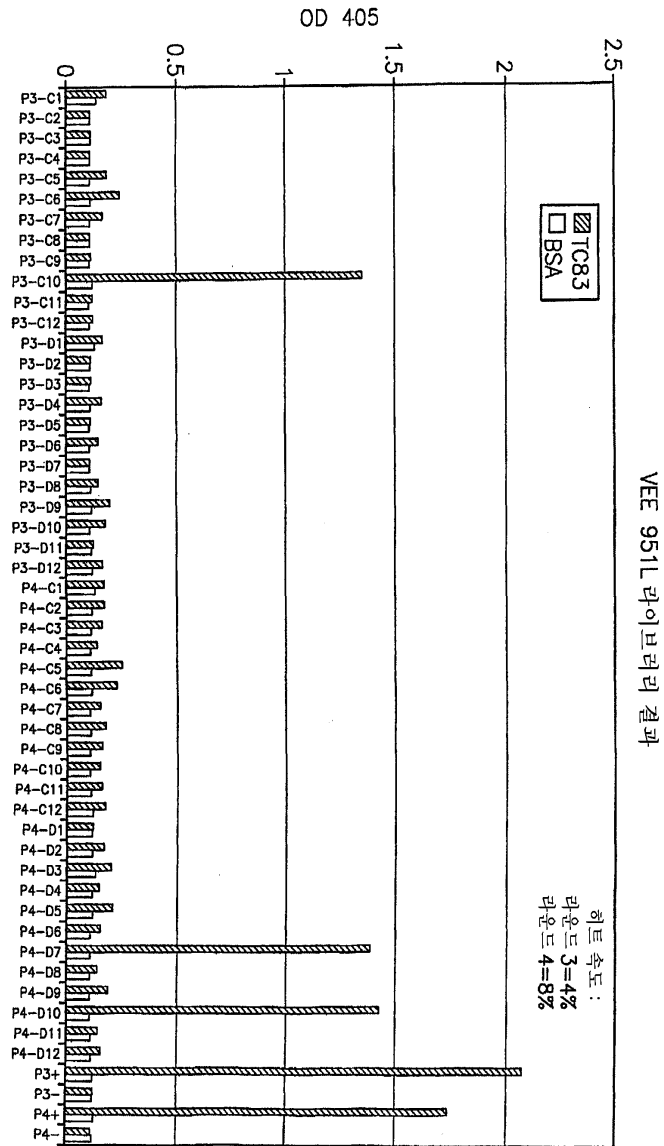
도면20A



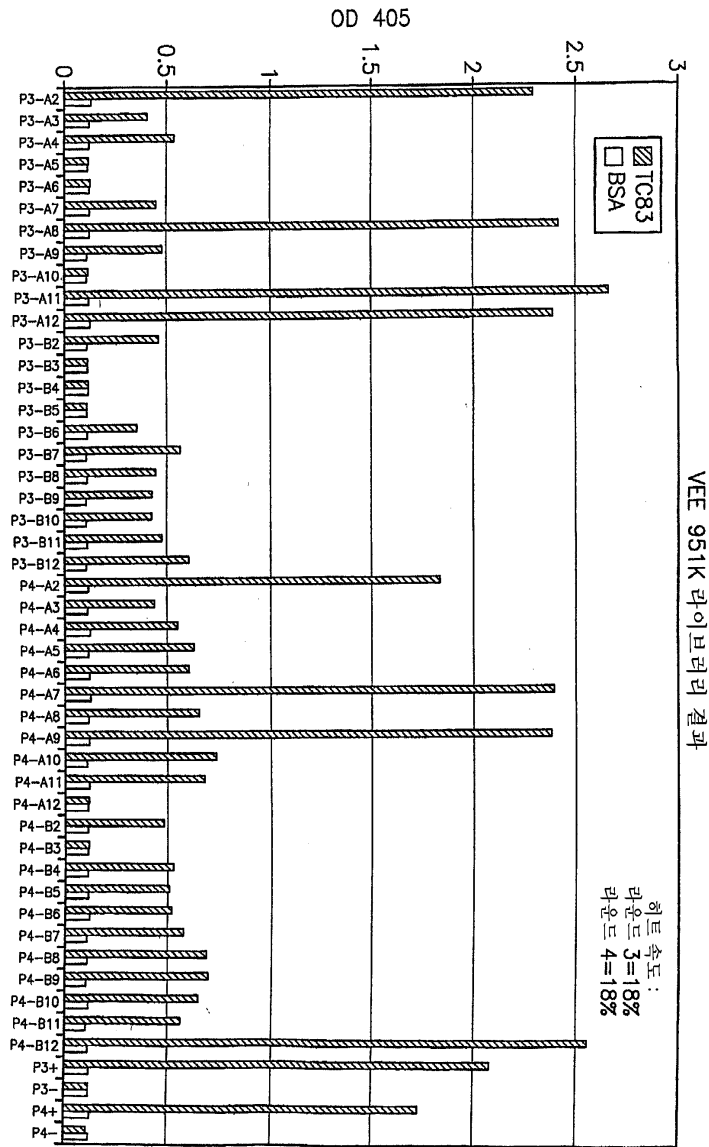
도면20B



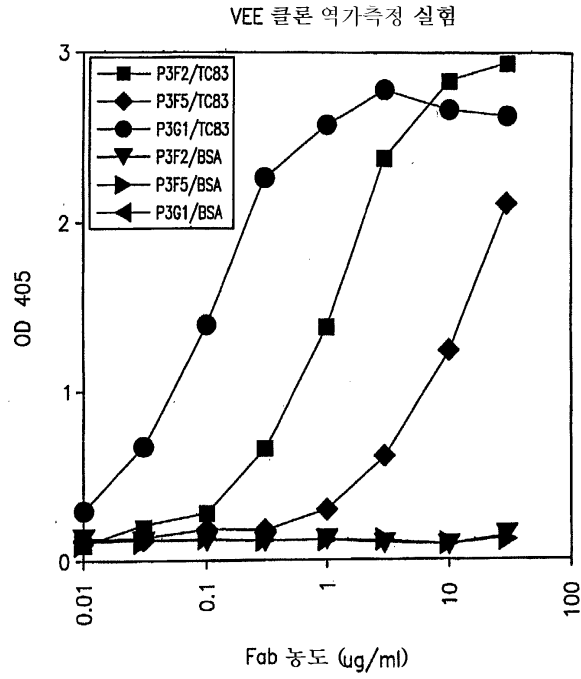
도면20C



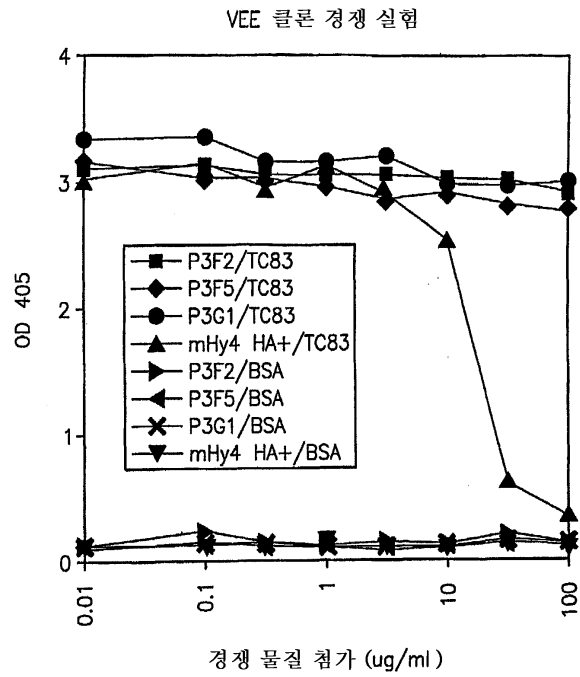
도면20D



도면21



도면22



도면23A

VEE 바이러스 전인간 Fab VL 단백질 서열

```

-----+-----+-----+-----+
          10          20          30          40
S R E I V M T Q S P A T L S V S P G D T A T L S C R A S - Q S V G S N - L A W Y P3F2LCpro
S R Q S A L T Q - P H S A S G P P D Q T V T I S C S G S S S N I E G N T V N W Y P3F5LCpro
S R S Y V L T Q - P P S V S V A P G Q T A R I T C G G N - - N I G S K S V H W Y P3G1LCpro

          50          60          70          80
Q Q K P G Q A P R L L I H G A S T R A T G I P G R F S G A G S G T E F T L T I S P3F2LCpro
Q Q F P G K A P Q L L I Y G K D Q R P S G V P D R F S A S K S G T S A S L T I S P3F5LCpro
Q Q R P G Q A P V L V V Y D D S D R P S G I P D R F S G S N S G N T A T L T I S P3G1LCpro

          90          100          110
S L Q S D D F A V Y Y C Q Q Y H N - W P F L T F G G G T K V E I K P3F2LCpro (서열: 113)
G L Q A E D E A D Y Y C A A W D D S L N G W V F G G G T K L T V L P3F5LCpro (서열: 114)
R V E A G D E A D Y H C Q V W D S S S D H V V F G G G T K L T V L P3G1LCpro (서열: 115)
    
```

도면23B

VEE 바이러스 전인간 Fab VH 단백질 서열

```

-----+-----+-----+-----+
          10          20          30          40
E V Q L L E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S V G T N S M T W V R Q A P3F2HCpro
E V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F D R Y G M H W V R Q A P3F5HCpro
E V Q L L E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S V G T N S M T W V R Q A P3G1Hepro

          50          60          70          80
P G K G L E W V S F I S I G G T T Y E - A D S V K G R F T I S R D S S K N T L Y P3F2HCpro
P G K G P E W V A V I S H D G S H E E Y A D S G K X R F T I S R D N S K N T L Y P3F5HCpro
P G K G L E W V S F I S I G G T T Y E - A D S V K G R F T I S R D S S K N T L Y P3G1Hepro

          90          100          110          120
L Q M N T L R A E D T A V Y Y C A S Q - - - - L W F G E L F G H D V F D I W G P3F2HCpro
L Q M N S L R A E D T X V Y Y C A K D G A Y Y Y D Y S G Y P Y D Y N G I D V W G P3F5HCpro
L Q M N T L R A E D T A V Y Y C A S Q - - - - L W F G E L F G H D V F D I W G P3G1Hepro

          130
Q G T V V T V S S P3F2HCpro (서열: 113)
Q G T V V V S S P3F5HCpro (서열: 114)
Q G T V V T V S S P3G1HCpro (서열: 115)
    
```

서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Bowdish, Katherine S.
Frederickson, Shana
Wild, Martha A.
Maruyama, Toshiaki
Nolan, Mary Jean
- <120> IMMUNOTHERAPEUTICS FOR BIODEFENSE
- <130> 98 CIP PCT (1087-73 CIP PCT)
- <140> PCT/US2004/016557
- <141> 2004-05-26
- <150> US 10/364,743

<151> 2003-02-11

<150> US 60/356,086

<151> 2002-02-11

<150> US 60/376,408

<151> 2002-04-29

<150> US 60/428,807

<151> 2002-11-25

<160> 118

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> human

<400> 1

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

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

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

Trp Met Gly Trp Ile Asn Gly Gly Asp Gly Lys Thr Lys Tyr Ala Gln
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Lys Gly Ala Glu Met Thr Val Gly Ser Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120

<210> 2
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> human

<400> 2

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

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

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

Trp Val Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Gly Thr Leu Val Ala Pro Asp Gly Ser Asp Ser Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

<210> 3
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 3

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 4
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 4

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 5
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 5

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 6

<211> 134

<212> PRT

<213> human

<400> 6

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 7
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 7

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 8
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 8

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Ala Lys Gly
 130

<210> 9

<211> 134

<212> PRT

<213> human

<400> 9

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Asn Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 10
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 10

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

Gly Met Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Pro Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Asn Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 11
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> human

<400> 11

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

Gly Arg Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Gly Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Lys Asp Arg Ile Ile Val Pro Ala Gln Asn His Pro Thr
 100 105 110

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 12
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 12

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Leu Glu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
 85 90 95

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser
 100 105 110

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 115 120 125

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr
 130 135

<210> 13
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> human

<400> 13

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Asn Arg Val Ile Val Pro Ala Arg Asn Val Asp Tyr
 100 105 110

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

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 14

<211> 135

<212> PRT

<213> human

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> xaa=unknown amino acid

<400> 14

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Xaa Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Asp Arg Val Ile Val Pro Ala Ala Asn Lys Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 15
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 15

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

Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ala Ser Ile Phe Arg
 20 25 30

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

Trp Met Gly Arg Val Ile Pro Met Val Ser Leu Pro Asp Tyr Ala Gln
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Ser Gly Tyr Lys Asp Ser Lys Thr Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 16
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 16

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

Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Asn Phe Asn
 20 25 30

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

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asp Tyr Ala Gln
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Ser Gly Tyr Thr Asn Arg Gly Thr Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 17
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 17

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

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

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

Trp Leu Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
 50 55 60

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr
 65 70 75 80

Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Gly Trp Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130

<210> 18
<211> 136
<212> PRT
<213> human

<400> 18

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg
20 25 30

Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ala Ser Ala Ile Thr Ser Thr Gly Ser Asp Ile Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Gly Arg Gly Tyr Gly Pro Asn Ala Leu Gly
100 105 110

Pro Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135

<210> 19
<211> 162
<212> PRT
<213> human

<400> 19

Ser Arg Ala Ile Gln Leu Thr Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
 1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gly
 20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Asn Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser

<210> 20

<211> 163

<212> PRT

<213> human

<400> 20

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Arg
 20 25 30

Asn Ala Leu Val Trp Tyr Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Arg Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Gly Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro
 85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

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

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser

<210> 21

<211> 164

<212> PRT

<213> human

<400> 21

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu
 85 90 95

Gly Val Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser

<210> 22

<211> 166

<212> PRT

<213> human

<400> 22

Ser Arg Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
 35 40 45

Val Ile Tyr Asp Thr Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Phe
 85 90 95

Pro Pro Val Phe Asn Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser
 165

<210> 23

<211> 164

<212> PRT

<213> human

<400> 23

Ser Arg Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ile Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Leu Ser Tyr Ser Ala Leu
 85 90 95

Gly Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser

<210> 24

<211> 164

<212> PRT

<213> human

<400> 24

Ser Arg Asp Ile Gln Leu Ala Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Ile Ser
 20 25 30

Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu
 85 90 95

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Gly Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser

<210> 25

<211> 165

<212> PRT

<213> human

<400> 25

Ser Arg Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser
 20 25 30

Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp
 85 90 95

Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Thr
 100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125

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

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser
 165

<210> 26

<211> 165

<212> PRT

<213> human

<400> 26

Ser Arg Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
 1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Arg Ser Ile Leu
 20 25 30

Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu Ala Trp Gln Gln Arg Pro Gly
 35 40 45

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Val Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
 50 55 60

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 65 70 75 80

Thr Ile Asp Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 85 90 95

Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 100 105 110

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

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 130 135 140

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 145 150 155 160

Leu Gln Ser Gly Asn
 165

<210> 27

<211> 165

<212> PRT

<213> human

<400> 27

Ser Arg Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Arg Asn Arg Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Leu Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 85 90 95

Ser Leu His Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp Phe
 130 135 140

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

Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 28
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> human

<400> 28

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Ile Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp
 85 90 95

Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
 130 135 140

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

Val Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 29
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> human

<400> 29

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

Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser
 20 25 30

Asn Thr Val Asn Trp Tyr Arg His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asp Asn Leu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 85 90 95

Leu Asn Gly Val Ile Tyr Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Ala Leu Gly
 100 105 110

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140

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

Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 30

<211> 166

<212> PRT

<213> human

<400> 30

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 85 90 95

Ser Ser Leu Ser Gly Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val Lys Ala Gly Val
 165

<210> 31
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> human

<400> 31

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 85 90 95

Ser Ser Leu Ser Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ala
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val Lys Ala Gly Val
 165

<210> 32
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> human

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> xaa=unknown amino acid

<400> 32

Ser Arg Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Xaa Ser Gly Ala Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Ala Asn Asn Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Glu Phe Ser Ala Phe Leu Ala Ile Thr
 65 70 75 80

Gly Leu His Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 85 90 95

Asn Thr Leu Pro Gly Ser Leu Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val Lys Ala Gly Val
 165

<210> 33
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> human

<400> 33

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

Gly Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Arg Asn Asp Val Gly Ser
 20 25 30

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

Leu Ile Ile Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Glu Tyr Asn Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

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

Thr Asn Asp Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140

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

Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 34
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> human

<400> 34

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

Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser
 20 25 30

Tyr Lys Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro Lys
 35 40 45

Leu Ile Ile Tyr Glu Ile Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Thr Asp
 85 90 95

Ile Pro Ser Leu Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140

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

Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 35
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> human

<400> 35

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

Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly
 20 25 30

Ala Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr His His His Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Tyr Arg Arg Pro Ser Trp Val Ser Ser
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Tyr Thr
 85 90 95

Thr Arg Asp Thr Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 36

<211> 166

<212> PRT

<213> human

<400> 36

Ser Arg Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly
 20 25 30

Gly Tyr Asn His Val Ser Gln Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Met Ile Ser Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr
 85 90 95

Asn Thr Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 37

<211> 166

<212> PRT

<213> human

<400> 37

Ser Arg Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Gln Ser Pro
 1 5 10 15

Gly Lys Thr Val Ile Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Val
 20 25 30

Gly Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr
 35 40 45

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

Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Glu Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
 85 90 95

Asp Ser Ser Tyr Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val Lys Ala Gly Val Glu
 165

<210> 38

<211> 165

<212> PRT

<213> human

<400> 38

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

Ala Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Tyr Val Gly
 20 25 30

Ser Tyr Met Ile Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln
 35 40 45

Phe Leu Leu Arg Tyr Arg Ser Asp Ser Asp Ile Gln Arg Gly Ser Gly
 50 55 60

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Thr Ser Ala Asn Ala Gly
 65 70 75 80

Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Met Ile Trp His Ile Asp Thr Val Phe Phe Gly Gly Gly Ser Lys
 100 105 110

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

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 130 135 140

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Leu Thr Val Ala Trp Lys Ala
 145 150 155 160

Asp Ser Ser Pro Val
 165

<210> 39
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> human

<400> 39

Ser Arg Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser
 20 25 30

Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp
 85 90 95

Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Thr
 100 105 110

Val Ala

<210> 40
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 40

Ser Arg Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg
 20 25 30

Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr Asp Ile Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Phe Cys Gln His Tyr Asp Ser Trp
 85 90 95

Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 41
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> human

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (33)..(33)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (65)..(65)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (87)..(87)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (96)..(96)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (97)..(97)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (99)..(99)
 <223> xaa=unknown amino acid

<400> 41

Ser Arg Asp Ile Xaa Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Xaa Ser
 1 5 10 15

Xaa Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Gln Ser Val Ser
 20 25 30

Xaa Xaa Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

Xaa Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Phe Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Lys Xaa
 85 90 95

Xaa Pro Xaa Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105

<210> 42

<211> 112

<212> PRT

<213> human

<400> 42

Ser Arg Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly
 20 25 30

Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Asn
 85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

<210> 43
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> human

<400> 43

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gly Trp Leu Ala Trp Tyr
 20 25 30

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

Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 50 55 60

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
 65 70 75 80

Thr Tyr His Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Asn Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105

<210> 44
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 44

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr
 20 25 30

Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp Tyr
 85 90 95

Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 45
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 45

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr
 20 25 30

Arg Tyr Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Phe Asn Asp Tyr
 85 90 95

Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 46
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 46

Ser Arg Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr
 20 25 30

Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp Tyr
 85 90 95

Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 47
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 47

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Arg
 20 25 30

Asn Ala Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Arg
 35 40 45

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Gly Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr
 85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 48
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 48

Ser Arg Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
 20 25 30

Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Arg Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ala Val
 85 90 95

Pro Pro Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Asn Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 49
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 49

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu
 85 90 95

Gly Val Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 50
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> human

<400> 50

Ser Arg Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
 35 40 45

Val Ile Tyr Asp Thr Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Phe
 85 90 95

Pro Pro Val Phe Asn Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala
 115

<210> 51
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> human

<400> 51

Ser Arg Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Ser Asn Leu Glu Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asn Leu
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

<210> 52
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 52

Ser Arg Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

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

Asn His Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
 35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys His Gln Tyr Glu Ser Val
 85 90 95

Arg Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 53
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 53

Ser Arg Asp Ile Gln Leu Ala Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Ile Ser
 20 25 30

Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu
 85 90 95

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Gly Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 54
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> human

<400> 54

Ser Arg Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 20 25 30

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

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Leu Ser Tyr Ser Ala
 85 90 95

Leu Gly Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

Val Ala

<210> 55
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 55

Ser Arg Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 20 25 30

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

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Arg Thr
 85 90 95

Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 56

<211> 113

<212> PRT

<213> human

<400> 56

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser
 20 25 30

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

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Asn
 85 90 95

Thr Val Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 57
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 57

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Asn Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Leu Arg Gly Val Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ser Ile
 85 90 95

Pro Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 58
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 58

Ser Arg Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Tyr Arg Pro Gly Arg Ala Pro Asn Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Tyr Arg Gly Ala Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ser Thr
 85 90 95

Pro Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Glu Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 59
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 59

Ser Arg Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser
 1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr
 20 25 30

Lys Asn Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Asn Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Leu Arg Gly Val Pro Ala Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ser Thr
 85 90 95

Pro Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 60
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> human

<400> 60

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
 20 25 30

Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Met Gly Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

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

Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Pro Leu Gln Thr
 85 90 95

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala

<210> 61
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> human

<400> 61

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
 20 25 30

Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Met Gly Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

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

Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Pro Leu Gln Thr
 85 90 95

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 100

<210> 62
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> human

<400> 62

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

Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly
 20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr
 85 90 95

Ser Ser Ser Thr Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val

<210> 63

<211> 161
 <212> PRT
 <213> human

<400> 63

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

Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly
 20 25 30

Ala Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr His His His Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Tyr Arg Arg Pro Ser Trp Val Ser Ser
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Tyr Thr
 85 90 95

Thr Arg Asp Thr Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val

<210> 64
 <211> 161
 <212> PRT

<213> human

<400> 64

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

Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly
 20 25 30

Ser Tyr Lys Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Ile Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Thr
 85 90 95

Asp Ile Pro Ser Leu Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val

<210> 65

<211> 161

<212> PRT

<213> human

<400> 65

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

Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Arg Asn Asp Val Gly
 20 25 30

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

Lys Leu Ile Ile Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Glu Tyr Asn
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

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

Leu Thr Asn Asp Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val

<210> 66

<211> 162

<212> PRT

<213> human

<400> 66

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 85 90 95

Ser Ser Leu Ser Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ala
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val

- <210> 67
- <211> 162
- <212> PRT
- <213> human

<400> 67

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 65 70 75 80

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 85 90 95

Ser Ser Leu Ser Gly Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val

<210> 68
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> human

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> xaa=unknown amino acid

<400> 68

Ser Arg Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Xaa Ser Gly Ala Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Ala Asn Asn Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Glu Phe Ser Ala Phe Leu Ala Ile Thr
 65 70 75 80

Gly Leu His Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 85 90 95

Asn Thr Leu Pro Gly Ser Leu Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val

<210> 69

<211> 161

<212> PRT

<213> human

<400> 69

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Ile Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp
 85 90 95

Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
 130 135 140

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

Val

- <210> 70
- <211> 116
- <212> PRT
- <213> human

<400> 70

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

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

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

Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Ile Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp
 85 90 95

Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

Gly Gln Pro Lys
 115

<210> 71
 <211> 151
 <212> PRT
 <213> human

<400> 71

Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
 20 25 30

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Ile Glu Arg Pro
 35 40 45

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
 50 55 60

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 65 70 75 80

Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly
 85 90 95

Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
 100 105 110

Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu
 115 120 125

Val Cys Leu Val Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Leu Thr Val Ala Trp
 130 135 140

Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150

<210> 72
 <211> 161
 <212> PRT
 <213> human

<400> 72

Ser Arg Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Arg Asn Arg Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Leu Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ser Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 85 90 95

Ser Leu His Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
 130 135 140

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

Val

<210> 73
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> human

<400> 73

Ser Arg Gln Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Thr Asn Ser Val Thr Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Gly Ser His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ser Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Val Val Trp Asp Asp
 85 90 95

Asn Leu Asn Gly Ala Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 130 135 140

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

Pro Val

<210> 74
 <211> 161
 <212> PRT
 <213> human

<400> 74

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

Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 20 25 30

Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Arg His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Asn Leu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Glu
 85 90 95

Thr Leu Asn Gly Val Ile Tyr Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Ala Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val

<210> 75

<211> 157

<212> PRT

<213> human

<400> 75

Ser Arg Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Glu Ser Val Ala Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly Gly Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30

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

Val His Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Ser Ala
 85 90 95

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

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

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

Ala Leu Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155

<210> 76

<211> 161

<212> PRT

<213> human

<400> 76

Ser Arg Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Gln Ser Pro
 1 5 10 15

Gly Lys Thr Val Ile Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Val
 20 25 30

Gly Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr
 35 40 45

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

Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Glu Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
 85 90 95

Asp Ser Ser Tyr Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 130 135 140

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

Val

<210> 77
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> human

<400> 77

Ser Arg Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro
 1 5 10 15

Gly Ala Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Phe Tyr Val
 20 25 30

Gly Ser Tyr Met Ile Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro
 35 40 45

Gln Phe Leu Leu Arg Tyr Arg Ser Asp Ser Asp Ile Gln Arg Gly Ser
 50 55 60

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Thr Ser Ala Asn Ala
 65 70 75 80

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Met Ile Trp His Ile Asp Thr Val Phe Phe Gly Gly Gly Ser
 100 105 110

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
 130 135 140

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Leu Thr Val Ala Trp Lys
 145 150 155 160

Ala Asp Ser Ser Pro Val
 165

<210> 78
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> human

<400> 78

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Ala Arg Thr Asn Gly Gly Tyr Asp Ile Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 79
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> human

<400> 79

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

Gly Gly Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

Thr Asp Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Cys Val Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120

<210> 80
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> human

<400> 80

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg
 20 25 30

Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ala Ser Ala Ile Thr Ser Thr Gly Ser Asp Ile Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Gly Arg Gly Tyr Gly Pro Asn Ala Leu Gly
 100 105 110

Pro Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr
 115 120 125

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 81
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> human

<400> 81

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

Asp Tyr Ser Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Ser Tyr Ile Thr Gly Ser Gly Ser Ala Ile Ser Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

Leu Phe Gln Gln Met Asn Ser Leu Gly Ala Glu Gly Thr Ala Leu Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Glu Tyr Gly Asp Ser Leu Leu Tyr Phe Tyr
 100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 82

<211> 126

<212> PRT

<213> human

<400> 82

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

Ser Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

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

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

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

Phe Cys Ala Arg Glu Arg Phe Gly Asp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

<210> 83
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> human

<400> 83

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

Gly Glu Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro
 20 25 30

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

Trp Val Ser Val Ile Asn Trp Asn Gly Ile Thr Arg Arg Tyr Ala Ala
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Asp Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Asp Gly Gly Gly Asn Gly Gly Ser Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly
 130

<210> 84
 <211> 134
 <212> PRT

<213> human

<400> 84

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 85

<211> 134

<212> PRT

<213> human

<400> 85

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 86
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 86

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 87

<211> 134

<212> PRT

<213> human

<400> 87

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 88
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

 <400> 88

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 89
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 89

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Ala Lys Gly
 130

<210> 90
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 90

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Val
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Lys Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 91
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 91

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

Gly Met Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Pro Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Asn Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 92
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (98)..(98)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (107)..(107)
 <223> xaa=unknown amino acid

<400> 92

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

Gly Thr Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Val Ala Val Ile Pro Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Xaa Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Xaa Ser Thr Asn Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 93
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 93

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Asn Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 94
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (81)..(81)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (110)..(110)
 <223> xaa=unknown amino acid

<400> 94

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Val Ile Ile Pro Ala Ala Thr Xaa Asp Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 95
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> human

<400> 95

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Asn Arg Val Ile Val Pro Ala Arg Asn Val Asp Tyr
 100 105 110

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

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 96

<211> 135

<212> PRT

<213> human

<400> 96

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Asn Arg Val Ile Val Pro Ala Arg Asn Val Asp Tyr
 100 105 110

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

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 97
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> human

<400> 97

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Gly Ser Gly Leu Ile Phe Ser
 20 25 30

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

Trp Val Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Lys Asp Arg Val Ile Val Pro Ala Ala Asn Asp Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 98
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> human

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> xaa=unknown amino acid

<400> 98

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Xaa Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Asp Arg Val Ile Val Pro Ala Ala Asn Lys Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 99

<211> 137

<212> PRT

<213> human

<400> 99

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

Gly Arg Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

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

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Gly Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Lys Asp Arg Ile Ile Val Pro Ala Gln Asn His Pro Thr
 100 105 110

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 100
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (101)..(101)
 <223> xaa=unknown amino acid

<400> 100

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

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Gly
 20 25 30

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

Trp Val Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ser Asn Lys Thr
 65 70 75 80

Leu Phe Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Xaa Gly Val Ile Val Pro Ala Ser Thr Arg Thr Arg
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 101
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> human

<400> 101

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Phe Thr Phe Arg
 20 25 30

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

Trp Val Ala Leu Ile Ser His Asp Gly Ala Gln Thr Ser Tyr Val Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Glu Thr
65 70 75 80

Val Phe Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Lys Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Pro Gly Thr Ala Val Thr Ala Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly

<210> 102
<211> 138
<212> PRT
<213> human

<400> 102

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp
20 25 30

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

Trp Val Ser Leu Ile Ser Glu Asp Gly Tyr Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr
85 90 95

Phe Cys Ala Lys Ala Gly Pro Gln Arg Arg Tyr Tyr Asp Arg Leu Pro
100 105 110

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

Val Ser Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 103
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 103

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

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

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

Trp Val Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Gly Thr Leu Val Ala Pro Asp Gly Ser Asp Ser Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

<210> 104
 <211> 133
 <212> PRT

<213> human

<400> 104

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

Asn Tyr Ala Leu Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Val Ser Gly Ile Ser Ala Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Tyr Lys Leu Ala Tyr Cys Thr Gly Asp Cys Tyr Pro
 100 105 110

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

Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 105

<211> 132

<212> PRT

<213> human

<400> 105

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Pro Cys Val Val Ser Gly Tyr Thr Leu Arg
 20 25 30

Asn Tyr Ala Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Val Ser Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Asp Ala Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asp Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Asp Phe Tyr His Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 106
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> human

<400> 106

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

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser
 20 25 30

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

Trp Val Gly Arg Thr Lys Asn Lys Ala Asn Ser Tyr Thr Ile Glu Tyr
 50 55 60

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Asn Ser Phe Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
 85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Thr Ser Gly Ala Cys Asn Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

<210> 107
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> human
 <400> 107

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

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

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

Trp Met Gly Trp Ile Asn Gly Gly Asp Gly Lys Thr Lys Tyr Ala Gln
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Lys Gly Ala Glu Met Thr Val Gly Ser Trp Gly Pro Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120

<210> 108
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> human

<400> 108

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

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

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

Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
 50 55 60

Asn Phe Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Arg Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Tyr Ser Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110

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

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135

<210> 109
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 109

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

Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Asn Phe Asn
 20 25 30

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

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asp Tyr Ala Gln
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Ser Gly Tyr Thr Asn Arg Gly Thr Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 110
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 110

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

Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Asn Phe Asn
 20 25 30

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

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asp Tyr Ala Gln
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Ser Gly Tyr Thr Asn Arg Gly Thr Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 111
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> human

<400> 111

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

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

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

Trp Leu Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
 50 55 60

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr
 65 70 75 80

Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Gly Trp Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130

<210> 112
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> human

<400> 112

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

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

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

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Gly Pro
 50 55 60

Ser Phe Gln Gly Glu Val Thr Ile Ser Cys Asp Lys Ser Ile Asn Thr
 65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Trp Arg Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Tyr Arg Arg Gln Leu Asn Pro Tyr Ala Phe Asp Met
 100 105 110

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

<210> 113
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> human

<400> 113

Ser Arg Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Asp Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
 20 25 30

Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 35 40 45

Leu Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Gly Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ala Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Ser Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asn Trp
 85 90 95

Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 114
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> human

<400> 114

Ser Arg Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro His Ser Ala Ser Gly Pro Pro
 1 5 10 15

Asp Gln Thr Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu
 20 25 30

Gly Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Lys Ala Pro Gln
 35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Gly Lys Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 50 55 60

Phe Ser Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 85 90 95

Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 115

<211> 110

<212> PRT

<213> human

<400> 115

Ser Arg Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro
 1 5 10 15

Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys
 20 25 30

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

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

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

Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr His Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser
 85 90 95

Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 116
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> human

<400> 116

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Val Gly Thr Asn
 20 25 30

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

Ser Phe Ile Ser Ile Gly Gly Thr Thr Tyr Glu Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Ser Gln Leu Trp Phe Gly Glu Leu Phe Gly His Asp Val Phe Asp Ile
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 117
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> human

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (66)..(66)
 <223> xaa=unknown amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (92)..(92)

<223> xaa=unknown amino acid

<400> 117

Glu 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 Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser His Glu Glu Tyr Ala Asp Ser Gly
 50 55 60

Lys Xaa 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 Xaa Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ala Tyr Tyr Tyr Asp Tyr Ser Gly Tyr Pro Tyr Asp
 100 105 110

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

Ser

<210> 118

<211> 123

<212> PRT

<213> human

<400> 118

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Val Gly Thr Asn
 20 25 30

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

Ser Phe Ile Ser Ile Gly Gly Thr Thr Tyr Glu Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Ser Gln Leu Trp Phe Gly Glu Leu Phe Gly His Asp Val Phe Asp Ile
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
 115 120