



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0047977
(43) 공개일자 2022년04월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/10 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/1045 (2013.01)
A61P 31/18 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7004133
(22) 출원일자(국제) 2020년07월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/041138
(87) 국제공개번호 WO 2021/007285
국제공개일자 2021년01월14일
(30) 우선권주장
62/871,393 2019년07월08일 미국(US)

(71) 출원인
캘리포니아 인스티튜트 오브 테크놀로지
미국 캘리포니아 파사데나 엠씨 6-32 이스트 캘리포니아 블러바드 1200 (우: 91125)
더 락커펠러 유니버시티
미국 뉴욕 10065 뉴욕 요크 애비뉴 1230
(72) 발명자
시버스 스튜어트 에이.
미국 캘리포니아 91125 파사데나 엠/씨6-32 캘리포니아 블러바드 1200 이 캘리포니아 인스티튜트 오브 테크놀로지
키프 제니퍼
미국 캘리포니아 91125 파사데나 엠/씨6-32 캘리포니아 블러바드 1200 이 캘리포니아 인스티튜트 오브 테크놀로지
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

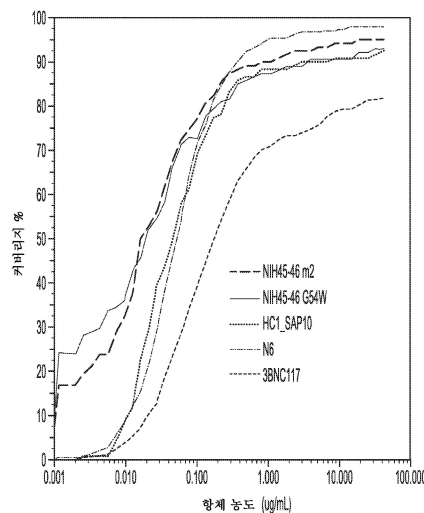
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 감소된 다중 반응성을 갖는 항-HIV 백신 항체

(57) 요약

본 개시 내용은 신규한 광범위 중화 항-HIV 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 개시된 항-HIV 항체는 광범위하고 강력한 중화 활성을 유지하면서 개선된 생물 물리학적 특성, 예를 들어 감소된 다중 반응성, 연장된 반감기를 나타내었다. 개시된 바와 같은 항-HIV bNAb 변이체는 HIV 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 신규 치료 전략을 구성한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

누셴츠바이크 미셸 씨.

미국 캘리포니아 91125 파사데나 엠/씨6-32 캘리포
니아 블러바드 1200 이 캘리포니아 인스티튜트 오
브 테크놀로지

브요르크만 파멜라 제이.

미국 캘리포니아 91125 파사데나 엠/씨6-32 캘리포
니아 블러바드 1200 이 캘리포니아 인스티튜트 오
브 테크놀로지

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호 1과 적어도 75% 동일한 중쇄 아미노산 서열을 갖는 중쇄로서, 여기서, 상기 중쇄 아미노산 서열이 S5, S21, G54, G55, V57, T68, T70, V73, S75, F79, S82, D85, V89, Y97 및 P112로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하는, 중쇄; 또는

서열 번호 2와 적어도 75% 동일한 경쇄 아미노산 서열을 갖는 경쇄로서, 여기서, 상기 경쇄 아미노산 서열이 T5, S7, T10, S12, S14, T18, I20, S22, R24, Q27, S28, S30, R59, S61, S63, W65, D68, N70, S72, S74 및 S78로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 경쇄 치환을 포함하는, 경쇄

를 포함하고,

여기서, 잔기 넘버링이 Kabat 넘버링으로 제시되는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기를 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

서열 번호 1과 적어도 75% 동일한 중쇄 폴리펩타이드 서열을 갖는 중쇄로서, 여기서, 상기 중쇄 아미노산 서열이 S5, S21, G54, G55, V57, T68, T70, V73, S75, F79, S82, D85, V89, Y97 및 P112로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하는, 중쇄; 및

서열 번호 2와 적어도 75% 동일한 경쇄 아미노산 서열을 갖는 경쇄로서, 여기서, 상기 경쇄 아미노산 서열이 T5, S7, T10, S12, S14, T18, I20, S22, R24, Q27, S28, S30, R59, S61, S63, W65, D68, N70, S72, S74 및 S78로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 경쇄 치환을 포함하는, 경쇄.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 하나 이상의 중쇄 치환이 하기를 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

S5D 또는 S5E의 치환, 또는 잔기 S5에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

S21D 또는 S21E의 치환, 또는 잔기 S21에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

G54W의 치환, 또는 잔기 G54에서 Trp의 보존적 치환;

G55D 또는 G55E의 치환, 또는 잔기 G55에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

V57D 또는 V57E의 치환, 또는 잔기 V57에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

T68D 또는 T68E의 치환, 또는 잔기 T68에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

T70D 또는 T70E의 치환, 또는 잔기 T70에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

V73D 또는 V73E의 치환, 또는 잔기 V73에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

S75D 또는 S75E의 치환, 또는 잔기 S75에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

F79D, F79E, F79Y 또는 F79H의 치환, 또는 잔기 F79에서 Asp, Glu, Tyr 또는 His의 보존적 치환;

S82D 또는 S82E의 치환, 또는 잔기 S82에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

D85E의 치환, 또는 잔기 D85에서 Asp의 보존적 치환;

V89D 또는 V89E의 치환, 또는 잔기 V89에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

Y97D 또는 Y97E의 치환, 또는 잔기 Y97에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;

P112D 또는 P112E의 치환, 또는 잔기 P112에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; 또는 이들의 조합.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 경쇄 치환이 하기를 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

T5D 또는 T5E의 치환, 또는 잔기 T5에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S7D 또는 S7E의 치환, 또는 잔기 S7에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 T10D 또는 T10E의 치환, 또는 잔기 T10에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S12D 또는 S12E의 치환, 또는 잔기 S12에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S14D 또는 S14E의 치환, 또는 잔기 S14에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 T18D 또는 T18E의 치환, 또는 잔기 T18에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 I20D 또는 I20E의 치환, 또는 잔기 I20에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S22D 또는 S22E의 치환, 또는 잔기 S22에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 R24D 또는 R24E의 치환, 또는 잔기 R24에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 Q27D 또는 Q27E의 치환, 또는 잔기 Q27에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S28Y 또는 S28H의 치환, 또는 잔기 S28에서 Tyr 또는 His의 보존적 치환;
 S30D 또는 S30E의 치환, 또는 잔기 S30에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 R59D 또는 R59E의 치환, 또는 잔기 R59에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S61D 또는 S61E의 치환, 또는 잔기 S61에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S63D 또는 S63E의 치환, 또는 잔기 S63에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 W65D, W65E, W65Y 또는 W65H의 치환, 또는 잔기 W65에서 Asp, Glu, Tyr 또는 His의 보존적 치환;
 D68E의 치환, 또는 잔기 D68에서 Asp의 보존적 치환;
 N70D 또는 N70E의 치환, 또는 잔기 N70에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S72D 또는 S72E의 치환, 또는 잔기 S72에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S74D 또는 S74E의 치환, 또는 잔기 S74에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환;
 S78D 또는 S78E의 치환, 또는 잔기 S78에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; 또는 이들의 조합.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 하나 이상의 중쇄 치환이 M428L 및 N434S의 치환을 추가로 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 경쇄 아미노산 서열이 하기 중 하나 이상의 경쇄 치환을 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

Q27E, S28H 및 S30D;
 Q27E, S28H, S30D 및 S74T;
 Q27E, S28H, S30D, S74T, M428L 및 N434S;

Q27E, S28Y 및 S30D;

Q27D 및 S28H;

S28Y;

T5D, T10D, S12D, S14D, I20D 및 S22D; 또는

S61D, S63D, W65D, N70D, S72D 및 S74D.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 중쇄 아미노산 서열이 G54W 및 T68D를 포함하는 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하고;

상기 경쇄 아미노산 서열이

(a) Q27E, S28H, S30D 및 S74T;

(b) Q27E, S28H, S30D, S74T, M428L 및 N434S;

(c) Q27E, S28Y 및 S30D;

(d) Q27D 및 S28H; 또는

(e) S28Y

의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함하거나,

(ii) 상기 중쇄 아미노산 서열이 G54W를 포함하는 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하고;

상기 경쇄 아미노산 서열이

(f) Q27E, S28H 및 S30D;

(g) Q27E, S28Y 및 S30D; 또는

(h) Q27D 및 S28H

의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 아미노산 서열이 서열 번호 3 내지 35의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경쇄 아미노산 서열이 서열 번호 2 및 36 내지 80의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 항-HIV 항체가 하기의 CDR 서열 세트에 제시된 각각의 서열을 포함한 CDRH 1, CDRH 2, CDRH 3, CDRL 1, CDRL 2 및 CDRL 3을 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

서열 번호 81, 84, 87, 90, 93 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 99, 93 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 100, 93 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 101, 93 및 96; 또는 서열 번호 81, 84, 87, 102, 93 및 96 (Kabat 넘버링으로 제시됨);

서열 번호 82, 85, 88, 91, 94 및 97 (IMGT 넘버링으로 제시됨); 또는

서열 번호 83, 86, 89, 92, 95 및 98 (Chothia 넘버링으로 제시됨).

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열이 서열 번호 3 및 36; 3 및 38; 3 및 39; 4 및 2; 4 및 38; 4 및 39; 4 및 41; 및 34 및 37로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 세트에 제시된 각각의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단리된 항-HIV 항체가 제1 항원에 결합하는 제1 항원 결합 아암 (arm) 및 제2 항원에 결합하는 제2 항원 결합 아암을 포함하는 이중 특이적 항체이고, 여기서, 상기 제1 항원 및 제2 항원이 상이하며, 상기 제1 항원 결합 아암이 제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 제시된 바와 같은 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 제2 항원이 CD3, Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRD1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRK1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 NKp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100) 및 CD 160 (NK1), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 CDR, 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함하는 단리된 핵산.

청구항 15

제14항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 16

제15항의 벡터를 포함하는 배양된 세포.

청구항 17

제16항의 배양된 세포를 수득하는 단계;

상기 벡터에 의해 암호화된 폴리펩타이드의 발현 및 항체 또는 이의 단편의 조립을 허용하는 조건하에 상기 세포를 배지에서 배양하는 단계; 및

상기 배양된 세포 또는 상기 세포의 배지로부터 상기 항체 또는 단편을 정제하는 단계

를 포함하는, 항-HIV 항체 또는 이의 단편을 제조하는 방법.

청구항 18

(i) 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 제14항의 핵산 또는 제15항의 벡터; 및 (ii) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 제2 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 제2 치료제가 항바이러스제 또는 하나 이상의 추가 항체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 항체가 제2 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 제3 항원에 결합하는 제3 항체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 제2 항원이 CD3, Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRD1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRK1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 NKp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100) 및 CD 160 (NK1), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 항바이러스제가 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 프로테아제 억제제, 진입 또는 융합 억제제, 및 인테그라제 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 24

HIV 감염 또는 HIV-관련 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 단계, 및

치료학적 유효량의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하는 제1 치료제를 환자에게 투여하는 단계

를 포함하는, HIV 감염 또는 HIV-관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 제2 치료제가 항바이러스제 또는 하나 이상의 추가 항체를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 항체가 제2 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 제3 항원에 결합하는 제3 항체를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 제2 항원이 CD3, Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD 16); CD89, CCR5, CD4,

CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRD1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRK1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 NKp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100) 및 CD 160 (NK1), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 29

약제학적 유효량의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 약제학적으로 허용되는 용량 단위를 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2019년 7월 8일자로 출원된 미국 가특허 출원 US 62/871,393에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 우선권을 주장한다. 상기 출원은 전문이 본 출원에 참고로 포함된다.

[0003] 연방 지원 연구에 관한 성명

[0004] 본 발명은 국립 보건원 (NIH)에 의해 수여된 P01AI100148 및 R01AI29784 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 사람 면역 결핍 바이러스 ("HIV")에 대한 광범위하고 강력한 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] HIV는 생명을 위협하는 기회 감염 및 악성 종양을 초래하는 소모성 증후군, 중추 신경계 퇴행 및 심각한 면역억제를 포함한 임상적 특징을 특징으로 하는 사람의 병태인 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)을 유발한다. 1981년에 발견된 이래, HIV 1형 (HIV-1)은 전 세계적으로 적어도 2,500만 명의 사망을 야기하였다. HIV 감염이 연간 2.5% 감소하더라도, 향후 20년에 걸쳐 2천만 내지 6천만 명이 감염될 것으로 예측된다. HIV 감염의 치료 또는 억제를 위한 치료제 및 방법이 필요하다.

[0008] HIV에 대한 광범위 중화 항체 (bNAb)가 HIV 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 잠재적 치료제로서 개발되고 있다. 많은 bNAb가 사람 기증자로부터 단리되고 특성화되었다. 이러한 bNAb 중 일부의 경우, 중화 폭 (neutralization breadth) 및/또는 효능을 개선하기 위해 변형이 조작되었다. 이러한 조작된 bNAb 중 하나는 중쇄 돌연변이 G54W를 갖는 NIH45-46 (NIH45-46 G54W)이다. NIH45-46 G54W가 바람직한 중화 프로파일을 갖지는 않지만, 다중 반응성/비특이적 결합, 짧은 생체내 반감기, 및 응집 경향과 같은 생물 물리학적 특성이 있어, 사람 치료제로의 개발을 방해한다. 항체의 생물 물리학적 특성을 개선하기 위한 다양한 접근법이 알려져 있지만, 항체의 중화 활성을 많이 희생하지 않으면서 이러한 특성을 개선하는 것은 어려울 수 있다.

발명의 내용

[0009] 하나의 양태에서, 본 개시 내용은 감소된 다중 반응성과 같은 개선된 생물 물리학적 특성을 갖는 신규한 단리된 광범위 중화 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열 번호 1과 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한

중쇄 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (여기서 중쇄 아미노산 서열은 S5, S21, G54, G55, V57, T68, T70, V73, S75, F79, S82, D85, V89, Y97, 및 P112로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 중쇄 치환을 포함한다); 또는 서열 번호 2와 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한 경쇄 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (여기서 경쇄 아미노산 서열은 T5, S7, T10, S12, S14, T18, I20, S22, R24, Q27, S28, S30, R59, S61, S63, W65, D68, N70, S72, S74, 및 S78로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다)를 포함하며, 여기서 잔기 넘버링은 Kabat 넘버링으로 제시된다.

[0010] 일부 실시 형태에서, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열 번호 1과 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한 중쇄 폴리펩타이드 서열을 갖는 중쇄 (여기서 중쇄 아미노산 서열은 S5, S21, G54, G55, V57, T68, T70, V73, S75, F79, S82, D85, V89, Y97, 및 P112로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 중쇄 치환을 포함한다); 및 서열 번호 2와 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한 경쇄 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (여기서 경쇄 아미노산 서열은 T5, S7, T10, S12, S14, T18, I20, S22, R24, Q27, S28, S30, R59, S61, S63, W65, D68, N70, S72, S74, 및 S78로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다)를 포함한다.

[0011] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 중쇄 치환은 S5D 또는 S5E의 치환, 또는 잔기 S5에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S21D 또는 S21E의 치환, 또는 잔기 S21에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; G54W의 치환 또는 잔기 G54에서 Trp의 보존적 치환; G55D 또는 G55E의 치환, 또는 잔기 G55에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; V57D 또는 V57E의 치환, 또는 잔기 V57에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T68D 또는 T68E의 치환, 또는 잔기 T68에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T70D 또는 T70E의 치환, 또는 잔기 T70에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; V73D 또는 V73E의 치환, 또는 잔기 V73에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S75D 또는 S75E의 치환, 또는 잔기 S75에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; F79D, F79E, F79Y 또는 F79H의 치환, 또는 잔기 F79에서 Asp, Glu, Tyr 또는 His의 보존적 치환; S82D 또는 S82E의 치환, 또는 잔기 S82에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; D85E의 치환, 또는 잔기 D85에서 Asp의 보존적 치환; V89D 또는 V89E의 치환, 또는 잔기 V89에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; Y97D 또는 Y97E의 치환, 또는 잔기 Y97에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; P112D 또는 P112E의 치환, 또는 잔기 P112에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0012] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 경쇄 치환은 T5D 또는 T5E의 치환, 또는 잔기 T5에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S7D 또는 S7E의 치환, 또는 잔기 S7에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T10D 또는 T10E의 치환, 또는 잔기 T10에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S12D 또는 S12E의 치환, 또는 잔기 S12에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S14D 또는 S14E의 치환, 또는 잔기 S14에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T18D 또는 T18E의 치환, 또는 잔기 T18에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; I20D 또는 I20E의 치환, 또는 잔기 I20에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S22D 또는 S22E의 치환, 또는 잔기 S22에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; R24D 또는 R24E의 치환, 또는 잔기 R24에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; Q27D 또는 Q27E의 치환, 또는 잔기 Q27에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S28Y 또는 S28H의 치환, 또는 잔기 S28에서 Tyr 또는 His의 보존적 치환; S30D 또는 S30E의 치환, 또는 잔기 S30에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; R59D 또는 R59E의 치환, 또는 잔기 R59에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S61D 또는 S61E의 치환, 또는 잔기 S61에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S63D 또는 S63E의 치환, 또는 잔기 S63에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; W65D, W65E, W65Y 또는 W65H의 치환, 또는 잔기 W65에서 Asp, Glu, Tyr 또는 His의 보존적 치환; D68E의 치환, 또는 잔기 D68에서 Asp의 보존적 치환; N70D 또는 N70E의 치환, 또는 잔기 N70에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S72D 또는 S72E의 치환, 또는 잔기 S72에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S74D 또는 S74E의 치환, 또는 잔기 S74에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S78D 또는 S78E의 치환, 또는 잔기 S78에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0013] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 중쇄 치환은 M428L 및 N434S의 치환을 추가로 포함한다.

[0014] 일부 실시 형태에서, 경쇄 아미노산 서열은 (i) Q27E, S28H, 및 S30D; (ii) Q27E, S28H, S30D, 및 S74T; (iii) Q27E, S28H, S30D, S74T, M428L, 및 N434S; (iv) Q27E, S28Y, 및 S30D; (v) Q27D 및 S28H; (vi) S28Y; (vii) T5D, T10D, S12D, S14D, I20D, 및 S22D; 또는 (viii) S61D, S63D, W65D, N70D, S72D, 및 S74D의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다.

[0015] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열은 G54W 및 T68D를 포함하는 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 (a) Q27E, S28H, S30D, 및 S74T; (b) Q27E, S28H, S30D, S74T, M428L, 및 N434S; (c) Q27E,

S28Y, 및 S30D; (d) Q27D 및 S28H; 또는 (e) S28Y의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다.

- [0016] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열은 G54W를 포함하는 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하고; 경쇄 아미노산 서열은 (a) Q27E, S28H, 및 S30D; (b) Q27E, S28Y, 및 S30D; 또는 (c) Q27D 및 S28H의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다.
- [0017] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열은 서열 번호 3-35의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 2 및 36-80의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0018] 일부 실시 형태에서, 단리된 항-HIV 항체는 서열 번호 81, 84, 87, 90, 93, 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 99, 93, 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 100, 93, 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 101, 93, 및 96; 또는 서열 번호 81, 84, 87, 102, 93, 및 96 (Kabat 넘버링으로 제시됨); 서열 번호 82, 85, 88, 91, 94, 및 97 (IMGT 넘버링으로 제시됨); 또는 서열 번호 83, 86, 89, 92, 95, 및 98 (Chothia 넘버링으로 제시됨)의 CDR 서열 세트에 제시된 각각의 서열을 포함한 CDRH 1, CDRH 2, CDRH 3, CDRL 1, CDRL 2, 및 CDRL 3을 포함한다.
- [0019] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 3 및 36; 3 및 38; 3 및 39; 4 및 2; 4 및 38; 4 및 39; 4 및 41; 및 34 및 37로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 세트에 제시된 각각의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0020] 일부 실시 형태에서, 단리된 항-HIV 항체는 제1 항원에 결합하는 제1 항원 결합 아암 (arm) 및 제2 항원에 결합하는 제2 항원 결합 아암을 포함하는 이중 특이적 항체이고, 여기서 제1 항원 및 제2 항원은 상이하며, 제1 항원 결합 아암은 상기 명시된 바와 같은 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 항원은 CD3, Fc γ RI (CD64), Fc γ R II (CD32), Fc γ R III (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRC1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 Nkp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100), CD 160 (NK1), 면역 체크포인트 단백질 (예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0021] 또한 본 개시 내용에는 (i) 상기 기술된 바와 같은 항-HIV 항체, 또는 이의 항원 결합 부분의 CDR, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함하는 단리된 핵산; (ii) 상기 기술된 핵산을 포함하는 벡터; 및 (iii) 상기 기술된 벡터를 포함하는 배양된 세포가 제공된다.
- [0022] 또한 항-HIV 항체 또는 이의 단편을 제조하는 방법이 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 상기 방법은 (a) 상기 기술된 배양된 세포를 수득하는 단계; (b) 벡터에 의해 암호화된 폴리펩타이드의 발현 및 항체 또는 이의 단편의 조립을 허용하는 조건하에 세포를 배지에서 배양하는 단계; 및 (c) 배양된 세포 또는 세포의 배지로부터 항체 또는 단편을 정제하는 단계를 포함한다.
- [0023] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 또한 (i) 상기 기술된 바와 같은 적어도 하나의 항-HIV 항체, 또는 이의 항원 결합 부분, 핵산, 또는 벡터; 및 (ii) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0024] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 항바이러스제 또는 하나 이상의 추가 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 항체는 제2 항-HIV 항체 (예를 들어, 개시된 바와 같은 단리된 항-HIV bNAb) 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 제3 항원에 결합하는 제3 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 항원은 CD3, Fc γ RI (CD64), Fc γ R II (CD32), Fc γ R III (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살

해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRD1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRK1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 NKp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100), CD 160 (NK1), 면역 체크포인트 단백질 (예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0025] 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 프로테아제 억제제, 진입 또는 융합 억제제, 및 인테그라제 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 HIV 감염 또는 HIV-관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 이러한 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 단계, 및 (b) 치료학적 유효량의 상기 기술된 바와 같은 적어도 하나의 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하는 제1 치료제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 항바이러스제 또는 하나 이상의 추가 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 항체는 제2 항-HIV 항체 (예를 들어, 개시된 바와 같은 단리된 항-HIV bNAbs) 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 제3 항원에 결합하는 제3 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 항원은 CD3, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRD1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRK1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 NKp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100), CD 160 (NK1), 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0028] 일부 실시 형태에서, 제1 치료제 또는 제2 치료제는 종양내, 정맥내, 피하, 골내, 경구, 경피 또는 설하로 환자에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제1 치료제는 제2 치료제 전에, 후에, 또는 동시에 환자에게 투여된다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 약제학적 유효량의 상기 기술된 바와 같은 적어도 하나의 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 약제학적으로 허용되는 용량 단위를 포함하는 키트를 추가로 제공한다.

[0030] 일부 실시 형태에서, 키트는 약제학적 유효량의 항-HIV 제제의 약제학적으로 허용되는 용량 단위를 추가로 포함한다. 2개의 약제학적으로 허용되는 용량 단위는 임의로 단일 약제학적으로 허용되는 용량 단위의 형태를 취할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-HIV 제제는 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 프로테아제 억제제, 진입 또는 융합 억제제, 및 인테그라제 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것이다.

[0031] 전술한 요약은 본 개시 내용의 모든 양태를 정의하도록 의도되지 않으며, 추가 양태는 다음의 상세한 설명과 같은 다른 섹션에 기술되어 있다. 전체 문서는 통합된 개시 내용으로 관련되도록 의도되며, 특징의 조합이 이 문서의 동일한 문장, 또는 단락 또는 섹션에서 함께 발견되지 않더라도 본 출원에 기술된 특징의 모든 조합이 고려된다는 것을 이해해야 한다. 본 발명의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 개시 내용의 취지 및 범위 내에서의 다양한 변경 및 수정은 이러한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이기 때문에, 상세한 설명 및 특정 실시예는 본 개시 내용의 특정 실시 형태를 나타내지만 단지 예시에 의해 제공된다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 신규 변이체 HC1/SAP10을 포함하는 다수의 항-HIV bNAb에 대한 HIV-1 중화 커버리지 곡선을 보여주는 그래프이다.
- 도 2는 문헌[Hotzel, I., *et al.*, 2012, *mAbs* 4, 753-760]에 기술된 바콜로바이러스 기반 검정을 사용하여 측정된 바와 같은 다수의 항-HIV bNAb의 다중 반응성을 보여주는 그래프이다.
- 도 3은 HC1/SAP10이 3BNC117 (우수한 반감기 및 조직 분포를 갖는 bNAb)과 마우스에서 유사한 생물분류(biodistribution) 및 반감기를 가졌음을 보여주는 그래프 세트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 본 개시 내용은, 적어도 부분적으로, 항-HIV bNAb NIH45-46의 개시된 변이체가 광범위하고 강력한 중화 활성을 유지하면서 개선된 생물 물리학적 특성을 나타냈다는 예상치 못한 발견에 기초한다. 개시된 바와 같은 항-HIV bNAb 변이체 및 항원 결합 단편은 HIV 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 신규 치료 전략을 구성한다.
- [0034] **A. 신규한 광범위 중화 항-HIV 항체**
- [0035] **a. 항체**
- [0036] 본 출원에 개시된 발명은 감소된 다중 반응성, 연장된 반감기와 같은 개선된 생물 물리학적 특성을 갖는 신규한 단리된 광범위 중화 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함한다.
- [0037] 일부 실시 형태에서, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열 번호 1과 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한 중쇄 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (여기서 중쇄 아미노산 서열은 S5, S21, G54, G55, V57, T68, T70, V73, S75, F79, S82, D85, V89, Y97, 및 P112로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 중쇄 치환을 포함한다); 또는 서열 번호 2와 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한 경쇄 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (여기서 경쇄 아미노산 서열은 T5, S7, T10, S12, S14, T18, I20, S22, R24, Q27, S28, S30, R59, S61, S63, W65, D68, N70, S72, S74, 및 S78로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다)를 포함하고, 여기서 잔기 넘버링은 Kabat 넘버링으로 제시된다.
- [0038] 일부 실시 형태에서, 단리된 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열 번호 1과 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한 중쇄 폴리펩타이드 서열을 갖는 중쇄 (여기서 중쇄 아미노산 서열은 S5, S21, G54, G55, V57, T68, T70, V73, S75, F79, S82, D85, V89, Y97, 및 P112로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 중쇄 치환을 포함한다); 및 서열 번호 2와 적어도 75% (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상) 동일한 경쇄 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (여기서 경쇄 아미노산 서열은 T5, S7, T10, S12, S14, T18, I20, S22, R24, Q27, S28, S30, R59, S61, S63, W65, D68, N70, S72, S74, 및 S78로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기에 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다)를 포함한다.
- [0039] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 중쇄 치환은 S5D 또는 S5E의 치환, 또는 잔기 S5에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S21D 또는 S21E의 치환, 또는 잔기 S21에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; G54W의 치환 또는 잔기 G54에서 Trp의 보존적 치환; G55D 또는 G55E의 치환, 또는 잔기 G55에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; V57D 또는 V57E의 치환, 또는 잔기 V57에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T68D 또는 T68E의 치환, 또는 잔기 T68에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T70D 또는 T70E의 치환, 또는 잔기 T70에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; V73D 또는 V73E의 치환, 또는 잔기 V73에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S75D 또는 S75E의 치환, 또는 잔기 S75에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; F79D, F79E, F79Y 또는 F79H의 치환, 또는 잔기 F79에서 Asp, Glu, Tyr 또는 His의 보존적 치환; S82D 또는 S82E의 치환, 또는 잔기 S82에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; D85E의 치환, 또는 잔기 D85에서 Asp의 보존적 치환; V89D 또는 V89E의 치환, 또는 잔기 V89에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; Y97D 또는 Y97E의 치환, 또는 잔기 Y97에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; P112D 또는 P112E의 치환, 또는 잔기 P112에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0040] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 경쇄 치환은 T5D 또는 T5E의 치환, 또는 잔기 T5에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S7D 또는 S7E의 치환, 또는 잔기 S7에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T10D 또는 T10E의 치환, 또는 잔기 T10에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S12D 또는 S12E의 치환, 또는 잔기 S12에서 Asp 또는 Glu의 보존적

치환; S14D 또는 S14E의 치환, 또는 잔기 S14에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; T18D 또는 T18E의 치환, 또는 잔기 T18에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; I20D 또는 I20E의 치환, 또는 잔기 I20에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S22D 또는 S22E의 치환, 또는 잔기 S22에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; R24D 또는 R24E의 치환, 또는 잔기 R24에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; Q27D 또는 Q27E의 치환, 또는 잔기 Q27에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S28Y 또는 S28H의 치환, 또는 잔기 S28에서 Tyr 또는 His의 보존적 치환; S30D 또는 S30E의 치환, 또는 잔기 S30에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; R59D 또는 R59E의 치환, 또는 잔기 R59에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S61D 또는 S61E의 치환, 또는 잔기 S61에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S63D 또는 S63E의 치환, 또는 잔기 S63에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; W65D, W65E, W65Y 또는 W65H의 치환, 또는 잔기 W65에서 Asp, Glu, Tyr 또는 His의 보존적 치환; D68E의 치환, 또는 잔기 D68에서 Asp의 보존적 치환; N70D 또는 N70E의 치환, 또는 잔기 N70에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S72D 또는 S72E의 치환, 또는 잔기 S72에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S74D 또는 S74E의 치환, 또는 잔기 S74에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; S78D 또는 S78E의 치환, 또는 잔기 S78에서 Asp 또는 Glu의 보존적 치환; 또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0041] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 중쇄 치환은 M428L 및 N434S의 치환을 추가로 포함한다.
- [0042] 일부 실시 형태에서, 경쇄 아미노산 서열은 (i) Q27E, S28H, 및 S30D; (ii) Q27E, S28H, S30D, 및 S74T; (iii) Q27E, S28H, S30D, S74T, M428L, 및 N434S; (iv) Q27E, S28Y, 및 S30D; (v) Q27D 및 S28H; (vi) S28Y; (vii) T5D, T10D, S12D, S14D, I20D, 및 S22D; 또는 (viii) S61D, S63D, W65D, N70D, S72D, 및 S74D의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다.
- [0043] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열은 G54W 및 T68D를 포함하는 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열은 (a) Q27E, S28H, S30D, 및 S74T; (b) Q27E, S28H, S30D, S74T, M428L, 및 N434S; (c) Q27E, S28Y, 및 S30D; (d) Q27D 및 S28H; 또는 (e) S28Y의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다.
- [0044] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열은 G54W를 포함하는 하나 이상의 중쇄 치환을 포함하고; 경쇄 아미노산 서열은 (a) Q27E, S28H, 및 S30D; (b) Q27E, S28Y, 및 S30D; 또는 (c) Q27D 및 S28H의 하나 이상의 경쇄 치환을 포함한다.
- [0045] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열은 서열 번호 1 또는 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 2 및 4-10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0046] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열은 서열 번호 3-35의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 2 및 36-80의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0047] 일부 실시 형태에서, 단리된 항-HIV 항체는 서열 번호 81, 84, 87, 90, 93, 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 99, 93, 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 100, 93, 및 96; 서열 번호 81, 84, 87, 101, 93, 및 96; 또는 서열 번호 81, 84, 87, 102, 93, 및 96 (Kabat 넘버링으로 제시됨); 서열 번호 82, 85, 88, 91, 94, 및 97 (IMGT 넘버링으로 제시됨); 또는 서열 번호 83, 86, 89, 92, 95, 및 98 (Chothia 넘버링으로 제시됨)의 CDR 서열 세트에 제시된 각각의 서열을 포함하는 CDRH 1, CDRH 2, CDRH 3, CDRL 1, CDRL 2, 및 CDRL 3을 포함한다.
- [0048] 일부 실시 형태에서, 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열은 서열 번호 3과 36; 3과 38; 3과 39; 4와 2; 4와 38; 4와 39; 4와 41; 및 34와 37로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 세트에 제시된 각각의 아미노산 서열을 포함한다.

항 -HIV bNAb 의 대표적인 서열

서열 번호	서열	비고
1	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP R GGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 HC
2	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYQCQ QYEFFGQGTQVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 LC
변이체의 대표적인 중쇄 아미노산 서열		
3	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP R <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE ELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W HC
4	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGW L K P PRGGAVNYARKFQGRV D MTRDVYSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	HC1 HC NIH45-46 G54W T68D

[0049]

5	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGW L KPRGGAVNYARKFQGRV E MTRDVYSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W T68E
6	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGW L KPRGGAVNYARKFQGRVT M DRDVYSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W T70D
7	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGW L KPRGGAVNYARKFQGRVT M ERDVYSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W T70E
8	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGW L KPR W GAVNYARKFQGRVT M TRDVY D DTAFL ELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S75D

[0050]

9	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVY <u>E</u> DTAFL ELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S75E
10	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFL ELR <u>D</u> LTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S82D
11	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFL ELR <u>E</u> LTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W S82E
12	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFL ELRSLT <u>S</u> EDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W D85E

[0051]

13	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFL ELRSLTSDDDTA <u>D</u> YFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W V89D
14	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFL ELRSLTSDDDTA <u>E</u> YFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W V89E
15	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFL ELRSLTSDDDTA <u>V</u> YFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRG <u>A</u> DV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W P112D
16	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKP <u>W</u> GAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFL ELRSLTSDDDTA <u>V</u> YFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGA <u>E</u> V TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G54W P112E

[0052]

17	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLDCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSTDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S21D
18	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLECRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSTDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S21E
19	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGDAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSTDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G55D
20	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGDAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSTDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 G55E

[0053]

21	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGA <u>D</u> NYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V57D
22	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGA <u>E</u> NYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V57E
23	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVTMTRD <u>D</u> YSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V73D
24	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVTMTRD <u>E</u> YSDTAFLE LRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 V73E

[0054]

25	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTADLE LRLSTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79D
26	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAELE LRLSTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79E
27	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAYLE LRLSTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79Y
28	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAYLE LRLSTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 F79H

[0055]

29	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSLTSDDTAVYFCTR GK DCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 Y97D
30	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSLTSDDTAVYFCTR GK ECTARDYYNWDFEHWGRGAPVT SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 Y97E
31	QVRL D QSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSLTSDDTAVYFCTR GK YCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S5D
32	QVRL E QSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPRGGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSLTSDDTAVYFCTR GK YCTARDYYNWDFEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 S5E

[0056]

33	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVTMTRDVYSDTAFLE LRLSTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWD FEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	M428L 및 N343S 를 갖는 NIH45-46
34	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVDMTRDVYSDTAFLE LRLSTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWD FEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	HC1 HC - LS NIH45-46 G54W, T68D, M428L 및 N343S
35	QVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYEFLNCPINWIRLAPG RRPEWMGWLKPGRGAVNYARKFQGRVEMTRDVYSDTAFLE LRLSTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWD FEHWGRGAPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	NIH45-46 - LS G54W, T68E, M428L 및 N343S
대표적인 경쇄 아미노산 서열		
36	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTEHGD LD LAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTQVVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	SAP10 LC (Q27E, S28H, 및 S30D 를 갖는 NIH45-46 LC)

[0057]

37	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTE <u>EH</u> GDLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSITNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAP10T LC(Q27E, S28H, S30D, 및 S74T 를 갖는 NIH45-46 LC)
38	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTE <u>EY</u> GDLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAP3 LC (Q27E, S28Y, 및 S30D 를 갖는 NIH45-46 LC)
39	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTE <u>DH</u> GSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SAP8 LC (Q27D, S28H 를 갖는 NIH45-46 LC)
40	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTE <u>EH</u> GSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	XYZ1 LC (Q27E, S28H 를 갖는 NIH45-46 LC)
41	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQ <u>Y</u> GSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	m2 LC (S28Y 를 갖는 NIH45-46 LC)
42	EIVL <u>D</u> QSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T5D

[0058]

43	EIVL E QSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T5E
44	EIVLTQ D PATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S7D
45	EIVLTQ E PATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S7E
46	EIVLTQSPAT L SLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T10D
47	EIVLTQSPA E LSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T10E
48	EIVLTQSPAT L SLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S12D
49	EIVLTQSPAT L SLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S12E
50	EIVLTQSPATLS L DPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S14D
51	EIVLTQSPATLS L EPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S14E

[0059]

52	EIVLTQSPATLSLSPGEDAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T18D
53	EIVLTQSPATLSLSPGEIAISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T18E
54	EIVLTQSPATLSLSPGETADISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 I20D
55	EIVLTQSPATLSLSPGETAEISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 I20E
56	EIVLTQSPATLSLSPGETAIIIDCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S22D
57	EIVLTQSPATLSLSPGETAIIIECRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S22E
58	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCIDTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R24D
59	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCETSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R24E
60	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDDFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R59D

[0060]

61	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPD <u>E</u> FGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 R59E
62	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRF <u>D</u> GSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S61D
63	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRF <u>E</u> GSRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S61E
64	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFS <u>G</u> DRWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S63D
65	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFS <u>G</u> ERWGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S63E
66	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFS <u>G</u> SRYGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65Y
67	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFS <u>G</u> SRHAGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65H
68	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFS <u>G</u> SRDAGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65D
69	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFS <u>G</u> SRGAGADYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 W65E

[0061]

70	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGAEYNLSISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 D68E
71	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYDLISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 N70D
72	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYELISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 N70E
73	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLDISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S72D
74	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLEISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S72E
75	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSDISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S74D
76	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSIENLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S74E
77	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLEDGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S78D
78	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLEEGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S78E

[0062]

79	EIVL D QSPAD L L D PGETA D D CRTSQSGSLAWYQQRPGQAP RLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGADYNLSISNLESGDFGVYY CQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 T5D, T10D, S12D, S14D, I20D, S22D
80	EIVLTQSPATLSLSPGETAIISCRTSQSGSLAWYQQRPGQAPRL VIYSGSTRAAGIPDRF D G D R D GADY D L D D NLESGDFGVYYC QQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	NIH45-46 S61D, S63D, W65D, N70D, S72D, S74D
	변이체의 대표적인 CDR 아미노산 서열	
81	NCPIN	CDRH 1 (Kabat)
82	GYEFLNCP	CDRH1 (IMGT)
83	GYEFLN	CDRH1 (Chothia)
84	WLKPRWGAVNYARKFQG	CDRH 2 (Kabat)
85	LKPRWGAV	CDRH 2 (IMGT)
86	KPRWGA	CDRH 2 (Chothia)
87	GKYCTARDYYNWDFEH	CDRH 3 (Kabat)
88	TRGKYCTARDYYNWDFEH	CDRH 3 (IMGT)
89	GKYCTARDYYNWDFEH	CDRH 3 (Chothia)
90	RTSQSGSLA	CDRL 1 (Kabat)
91	QYGS	CDRL 1 (IMGT)
92	RTSQYGS LA	CDRL 1 (Chothia)
93	SGSTRAA	CDRL 2 (Kabat)
94	SGS	CDRL 2 (IMGT)
95	SGSTRAA	CDRL 2 (Chothia)
96	QQYEF	CDRL 3 (Kabat)
97	QQYEF	CDRL 3

[0063]

		(IMGT)
98	QQYEF	CDRL 3 (Chothia)
99	RTSQYGS LA	m2 CDRL 1
100	RTSEHGDLA	SAP10 CDRL 1
101	RTSEYGD LA	SAP3 CDRL 1
102	RTSDHGSLA	SAP8 CDRL 1
	변이체의 대표적인 뉴클레오타이드 서열	
103	CAAGTGC GACTGTCG CAGTCTGGAGGTCAGATGAAGAAGC CTGGCGAGTCGATGAGACTTTCTGTCGGGCTTCCGGATAT GAATTTCTGAATTGTCCAATAAATTGGATTTCGCCTGGCCCC CGGAAGACGGCCTGAGTGGATGGGATGGCTGAAGCCTAGG GGAGGGGCCGTCAATTACGCACGTAAATTTTCAGGGCAGAG TGACCATGACTCGAGACGTGTATTCCGACACAGCCTTTTGT GAGTTGCGCTCCTTGACATCAGACGACACGGCCGTCTATTT TTGTACTAGGGGAAAATATTGTACTGCGCGCGACTATTATA ATTGGGACTTCGAACACTGGGGCCGGGGTGCCCCGGTCAC CGTCTCATCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGTGA CGGTCTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA	NIH45-46 HC

[0064]

104	CAAGTGC GACTGTCGCAGTCTGGAGGTCAGATGAAGAAGC CTGGCGAGTCGATGAGACTTTCCTGTCGGGCTTCCGGATAT GAATTTCTGAATTGTCCAATAAATTGGATTCGCCTGGCCCC CGGAAGACGGCCTGAGTGGATGGGATGGCTGAAGCCTAGG TGGGGGGCCGTCAATTACGCACGTAAATTTTCAGGGCAGAG TGACCATGACTCGAGACGTGTATTCCGACACAGCCTTTTTG GAGTTGCGCTCCTTGACATCAGACGACACGGCCGTCTATTT TTGTA CTAGGGGAAAATATTGTA CTGCGCGCGACTATTATA ATTGGGACTTCGAACACTGGGGCCGGGGTGCCCCGGTCAC CGTCTCATCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGTGA CGGTCTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG TG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA	NIH45-46 G54W HC
-----	--	---------------------

[0065]

105	CAAGTGC GACTGT CGCAGTCTGGAGGTCAGATGAAGAAGC CTGGCGAGTCGATGAGACTTTCCTGTCGGGCTTCCGGATAT GAATTTCTGAATTGTCCAATAAATTGGATTGCGCTGGCCCCC GGAAGACGGCCTGAGTGGATGGGATGGCTGAAGCCTAGGT GGGGGGCCGTCAATTACGCACGTAAATTTTCAGGGCAGAGTG GACATGACTCGAGACGTGTATTCCGACACAGCCTTTTTGGA GTTGCGCTCCTTGACATCAGACGACACGGCCGTCTATTTTG TACTAGGGGAAAATATTGTACTGCGCGCGACTATTATAATTG GGACTTCGAACACTGGGGCCGGGGTGCCCCGGTCACCGTC TCATCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCTGTGACGGT CTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTC ACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG ACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC GTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA	HC1 HC (T68D 를 갖는 NIH45-46 G54W HC)
106	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTCGGACCAGTGAGC ATGGTGACTTAGCCTGGTATCAACAGAGGCCCCGGCCAGGCC CCCAGGCTCGTCATCTATTCCGGTTCTACTCGGGCCGCTGGC ATCCCAGACAGGTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACT ACAATCTCAGCATCAGCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTGGT GTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGCCAGGGGACC AAGGTCCAGGTCGACATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA	SAP10 LC (Q27E, S28H, 및 S30D 를 갖는 NIH45-46 LC)

[0066]

	AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT	
107	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTGCGGACCAGTGAGC ATGGTGACTTAGCCTGGTATCAACAGAGGCCCCGCCAGGCC CCCAGGCTCGTCATCTATTTCGGGTTCTACTCGGGCCGCTGGC ATCCCAGACAGGTTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACT ACAATCTCAGCATCAcCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTGGT GTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGGCCAGGGGACC AAGGTCCAGGTGCGACATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT	SAP10T LC (Q27E, S28H, S30D, 및 S74T 를 갖는 NIH45-46 LC)
108	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTGCGGACCAGTGAGT ATGGTGACTTAGCCTGGTATCAACAGAGGCCCCGCCAGGCC CCCAGGCTCGTCATCTATTTCGGGTTCTACTCGGGCCGCTGGC ATCCCAGACAGGTTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACT ACAATCTCAGCATCAGCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTGGT GTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGGCCAGGGGACC AAGGTCCAGGTGCGACATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT	SAP3 LC (Q27E, S28Y, 및 S30D 를 갖는 NIH45-46 LC)
109	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAACAGCCATCATCTCTTGTGCGGACCAGTGATC ATGGTTCCTTAGCCTGGTATCAACAGAGGCCCCGCCAGGCC CCCAGGCTCGTCATCTATTTCGGGTTCTACTCGGGCCGCTGGC ATCCCAGACAGGTTTCAGCGGCAGTCGGTGGGGGGCAGACT ACAATCTCAGCATCAGCAACCTGGAGTCGGGAGATTTTGGT GTTTATTATTGTCAGCAGTATGAATTTTTTGGCCAGGGGACC AAGGTCCAGGTGCGACATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT	SAP8 LC (Q27D, S28H 를 갖는 NIH45-46 LC)

[0067]

[0068]

[0069]

일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 변이체 Fc 불변 영역을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항체는 단클론 항체이다. 일부 실시 형태에서, 항체는 키메라 항체, 사람화 항체, 또는 사람화 단클론 항체이다. 항체는 단일쇄 항체, 1가 항체, 단일쇄 가변 단편 (scFv), scFv-Fc 융합체, 미니바디, Fab, 또는 F(ab')₂, 단편이다.

[0070]

일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 독소, 치료제, 중합체 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜

(PEG)), 수용체, 효소 또는 수용체 리간드에 검출 가능하게 표지되거나 접합될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 항체는 독소 (예를 들어, 과산화물 독소)에 커플링될 수 있다.

[0071] 또 다른 예에서, 본 발명의 항체는 검출 가능한 태그에 커플링될 수 있다. 이러한 항체는 사람과 같은 동물이 HIV-1에 감염되었는지 여부를 결정하기 위한 진단 검정 내에서 사용될 수 있다. 검출 가능한 태그의 예는 다음을 포함한다: 형광 단백질 (즉, 녹색 형광 단백질, 적색 형광 단백질, 황색 형광 단백질), 형광 마커 (즉, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 텍사스 레드), 방사성 표지 (즉, 3H, 32P, 125I), 효소 (즉, β -갈락토시다제, 양고추냉이 펩티다제, β -글루쿠로니다제, 알칼리성 포스파타제) 또는 친화성 태그 (즉, 아비딘, 비오틴, 스트렙타비딘, Fc). 검출 가능한 태그에 항체를 커플링시키는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다[Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, page 319 (Cold Spring Harbor Pub. 1988)].

[0072] **b. 단편**

[0073] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 단일쇄 Fv (scFv) 단편, 및 아래에 기술된 기타 단편, 예를 들어, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 및 단일 도메인 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 문헌[Hudson *et al.*, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)]을 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Pluckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)]; 또한 WO 93/16185; 및 미국 특허 US 5,571,894 및 US 5,587,458을 참조한다. 셀비지 수용체 (salvage receptor) 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의에 대해서는, 미국 특허 US 5,869,046을 참조한다.

[0074] 디아바디는 2가 또는 이중 특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위가 있는 항체 단편이다. 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; 문헌[Hudson *et al.*, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); and Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)]를 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디는 또한 문헌[Hudson *et al.*, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)]에 기술되어 있다.

[0075] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 일부 실시 형태에서, 단일 도메인 항체는 사람 단일 도메인 항체이다 (DOMANTIS, Inc., Waltham, Mass.; 예를 들어 미국 특허 US 6,248,516 참조).

[0076] 항체 단편은 본 출원에 기술된 바와 같이 온전한 항체의 단백질 분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포 (예를 들어, 대장균 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0077] **c. 키메라 및 사람화 항체**

[0078] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는, 예를 들어, 미국 특허 US 4,816,567; 및 문헌[Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)]에 기술되어 있다. 하나의 예에서, 키메라 항체는 비-사람 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 또는 비-사람 영장류, 예를 들어 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 사람 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 클래스 또는 하위 클래스가 모 항체의 것으로부터 변경된 "클래스 전환된" 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0079] 일부 실시 형태에서, 키메라 항체는 사람화 항체이다. 전형적으로, 비-사람 항체는 모 비-사람 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서 사람에 대한 면역원성을 감소시키도록 사람화된다. 일반적으로, 사람화 항체는 HVR, 예를 들어 CDR (또는 이의 일부)이 비-사람 항체로부터 유래되고 FR (또는 이의 일부)이 사람 항체 서열로부터 유래되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 사람화 항체는 임의로 또한 사람 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 일부 실시 형태에서, 사람화 항체의 일부 FR 잔기는 예를 들어 항체 특이성 또는 친화성을 회복 또는 개선하기 위해 비-사람 항체 (예를 들어, HVR 잔기가 유래되는 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.

[0080] 사람화 항체 및 이의 제조방법은, 예를 들어, 문헌[Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), and are further described, *e.g.*, in Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); Queen *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); U.S. Pat. Nos. 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, and 7,087,409; Kashmiri *et al.*, *Methods* 36:25-34 (2005) (describing specificity determining region (SDR) grafting); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (describing "resurfacing"); Dall'Acqua *et al.*, *Methods* 36:43-60 (2005) (describing "FR shuffling"); and Osbourn *et al.*, *Methods* 36:61-68 (2005) and

Klimka *et al.*, Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (describing the "guided selection" approach to FR shuffling)]에 검토되어 있다.

[0081] 사람화에 사용될 수 있는 사람 프레임워크 영역은 "최적-적합 (best-fit)" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (예를 들어, 참조; Sims *et al.* J. Immunol. 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위 그룹의 사람 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 참조; Carter *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); and Presta *et al.* J. Immunol., 151:2623 (1993)); 사람 성숙 (체세포 돌연변이) 프레임워크 영역 또는 사람 생식선 프레임워크 영역 (예를 들어, 참조; Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 참조; Baca *et al.*, J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) and Rosok *et al.*, J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0082] d. 사람 항체

[0083] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 제공된 항체는 사람 항체이다. 사람 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하거나 본 출원에 기재된 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 사람 항체는 일반적으로 문헌[van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) and Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)]에 기술되어 있다.

[0084] 사람 항체는 항원 공격 (antigenic challenge)에 반응하여 온전한 사람 항체 또는 사람 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생산하도록 변형된 유전자이식 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이러한 동물은 전형적으로 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 염색체외에 존재하거나 동물의 염색체에 무작위로 통합되는 사람 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유한다. 이러한 유전자이식 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적으로 비활성화되었다. 유전자이식 동물로부터 사람 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 문헌[Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)]을 참조한다. 또한, 예를 들어, XENOMOUSE 기술을 설명하는 미국 특허 US 6,075,181 및 US 6,150,584; HUMAB 기술을 설명한 미국 특허 US 5,770,429; K-M MOUSE 기술을 설명한 미국 특허 US 7,041,870, 및 VELOCIMOUSE 기술을 설명한 미국 특허 출원 공개 US 2007/0061900을 참조한다. 이러한 동물에 의해 생성된 온전한 항체로부터의 사람 가변 영역은, 예를 들어, 상이한 사람 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0085] 사람 항체는 또한 하이브리도마 기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 사람 단클론 항체의 생산을 위한 사람 골수종 및 마우스-사람 이중골수종 세포주가 기술되어 있다. (예를 들어, 참조; Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); and Boerner *et al.*, J. Immunol., 147: 86 (1991).) 사람 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 사람 항체가 또한 문헌[Li *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)]에 기술되어 있다. 추가의 방법은, 예를 들면, (하이브리도마 세포주로부터의 단클론 사람 IgM 항체의 생산을 기술하는) 미국 특허 US 7,189,826 및 (사람-사람 하이브리도마를 기술하는) 문헌[Ni, Xiandai Mianyixue, 26 (4):265-268 (2006)]에 기술된 것들을 포함한다. 사람 하이브리도마 기술 (Trioma technology)이 또한 문헌[Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20 (3):927-937 (2005) and Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27 (3):185-91 (2005)]에 기술되어 있다.

[0086] 사람 항체는 또한 사람 유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 그후 이러한 가변 도메인 서열은 원하는 사람 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 사람 항체를 선택하는 기술은 아래에 기술되어 있다.

[0087] 본 발명의 항체는 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대한 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 원하는 결합 특성을 갖는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은, 예를 들어, 문헌[Hoogenboom *et al.*, in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2001)]에 검토되어 있고, 예를 들어, 문헌[McCafferty *et al.*, Nature 348:552-554; Clackson *et al.*, Nature 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003); Sidhu *et al.*, J. Mol. Biol. 338 (2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, J. Mol. Biol. 340 (5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101 (34): 12467-12472 (2004); and Lee *et al.*, J. Immunol.

Methods 284 (1-2): 119-132 (2004)]에 추가로 기술되어 있다.

[0088] 특정 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응 (PCR)에 의해 개별적으로 클로닝되고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합된 다음 문헌[Winter *et al.*, Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)]에 기술된 바와 같이 항원 결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다. 파지는 전형적으로 항체 단편을 scFv 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 표시한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 천연 레퍼토리는 문헌[Griffiths *et al.*, EMBO J, 12: 725-734 (1993)]에 기술된 바와 같이 어떠한 면역화 없이 광범위한 비-자가 및 또한 자가-항원에 대한 단일 항체 공급원을 제공하기 위해 (예를 들어, 사람으로부터) 클로닝될 수 있다. 마지막으로, 천연 라이브러리는 또한 문헌[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)]에 기술된 바와 같이 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 세그먼트를 클로닝하고 무작위 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용하여 고도로 가변적인 CDR3 영역을 암호화하고 시험관내 재배열을 수행함으로써 합성에 의해 제조될 수 있다. 사람 항체 파지 라이브러리를 설명하는 특허 공보는, 예를 들면, 미국 특허 US 5,750,373, 및 미국 특허 공개 US 2005/0079574, US 2005/0119455, US 2005/0266000, US 2007/0117126, US 2007/0160598, US 2007/0237764, US 2007/0292936 및 US 2009/0002360을 포함한다. 사람 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본 출원에서 사람 항체 또는 사람 항체 단편으로 간주된다.

[0089] e. 변이체

[0090] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들면, 항체의 결합 친화도 및/또는 기타 생물학적 특성 (예를 들어, 감소된 다중 반응성, 증가된 반감기 등)을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들면, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 최종 작제물이 원하는 특성, 예를 들어 항원 결합을 보유한다면, 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 최종 작제물에 도달하도록 이루어질 수 있다.

[0091] 치환, 삽입, 및 결실 변이체

[0092] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발에 대한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환이 본 출원에 정의되어 있다. 아미노산 치환을 관심 항체에 도입하고 원하는 활성, 예를 들어 유지/향상된 항원 결합, 감소된 면역원성 또는 개선된 항체 의존성 세포 매개 세포독성 (ADCC) 및 보체 의존성 세포독성 (CDC)에 대해 생성물을 스크리닝할 수 있다.

[0093] 따라서, 본 발명의 항체는 본 출원에 기술된 CDR, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역의 하나 이상의 보존적 변형을 포함할 수 있다. 본 발명에 개시된 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질의 보존적 변형 또는 기능적 등가물은 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질의 폴리펩타이드 유도체, 예를 들어, 하나 이상의 점 돌연변이, 삽입, 결실, 절단을 갖는 단백질, 융합 단백질, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 이것은 모 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질 (예를 들어 본 발명에 개시된 것들)의 활성을 실질적으로 유지한다. 일반적으로, 보존적 변형 또는 기능적 등가물은 모체와 적어도 60% (예를 들어, 60%와 100%를 포함한 그 사이의 임의의 숫자, 예를 들어, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 및 99%) 동일하다. 따라서, 하나 이상의 점 돌연변이, 삽입, 결실, 절단, 융합 단백질, 또는 이들의 조합을 갖는 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 뿐만 아니라 변이체 영역을 갖는 항체가 본 발명의 범위 내에 있다.

[0094] 본 출원에 사용된 바와 같이, 두 아미노산 서열 사이의 상동성 퍼센트는 두 서열 사이의 동일성 퍼센트와 동일하다. 두 서열 사이의 동일성 퍼센트는 두 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수와 각 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100). 서열의 비교 및 두 서열 간의 동일성 퍼센트의 결정은 하기 비제한적인 실시예에 기술된 바와 같은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.

[0095] 두 아미노산 서열 사이의 동일성 퍼센트는 PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 통합된 E. Meyers 및 W. Miller의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 또한, 두 아미노산 서열 간의 동일성 퍼센트는 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지 (www.gcg.com에서 이용 가능함)에서 GAP 프로그램에 통합된 Needleman 및 Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)) 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0096] 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 단백질 서열은, 예를 들면, 관련 서열을 식별하기 위해 공개 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열 (query sequence)"로서 추가로 사용될 수 있다. 이러한 검색은 Altschul 등의 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다 (Altschul, *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10). BLAST 단백질 검색은 본 발명의 항체 분자와 상동성인 아미노산 서열을 수득하기 위해 XBLAST 프로그램, 스코어=50, 단어 길이=3으로 수행될 수 있다. 비교 목적으로 겹 정렬을 수득하기 위해, 문헌 [Altschul *et al.*, (1997) Nucleic Acids Res. 25 (17):3389-3402]에 기술된 바와 같은 Gapped BLAST가 사용될 수 있다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 사용하는 경우, 각 프로그램의 기본 매개변수 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)가 사용될 수 있다. (www.ncbi.nlm.nih.gov 참조).

[0097] 본 출원에 사용된 용어 "보존적 변형" 또는 "보존적 치환"은 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특성에 유의한 영향을 미치지거나 변경하지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 추가 및 결실을 포함한다. 변형은 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발과 같은 당해 분야에 공지된 표준 기술에 의해 본 발명의 항체에 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계열은 당해 분야에 정의되어 있다. 이러한 계열은 (i) 염기성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), (ii) 산성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), (iii) 비하전된 극성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 시스테인, 트립토판), (iv) 비극성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), (v) 베타-분지된 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신), 및 (vi) 방향족 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[0098] 대안적으로, 보존적 아미노산은 아래에 제시된 바와 같이 문헌 (Lehninger, [Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY, N.Y. (1975), pp. 71-77])에 기술된 바와 같이 그룹화될 수 있다:

보존적 치환	
측쇄 특성	아미노산
비극성 (소수성)	
A. 지방족:	A L I V P
B. 방향족:	F W
C. 황-함유:	M
D. 경계선:	G
비하전된 극성	
A. 하이드록실:	S T Y
B. 아미드:	N Q
C. 설프하이드릴:	C
D. 경계선:	G
양으로 하전됨 (염기성):	K R H
음으로 하전됨 (산성):	D E

[0099]

[0100] 여전히 또 다른 대안으로서, 예시적인 보존적 치환이 아래에 제시되어 있다:

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

[0101]

[0102] 기존 치환의 보존적 치환은 치환 잔기의 보존적 치환을 지칭한다. 예를 들면, 잔기 G54 (또는 위치 54)에서 Trp의 보존적 치환은 위치 54에서 Trp의 보존적 치환, 즉 Tyr (Y)을 지칭한다. 마찬가지로, 잔기 S30 (또는 위치 30)에서 Tyr의 보존적 치환은 위치 30에서 Tyr의 보존적 치환, 즉 Trp, Phe, Thr, Ser을 지칭한다.

[0103] 비-보존적 치환은 이러한 클래스 중 하나의 구성원을 다른 클래스로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0104] 예시적인 치환 변이체는, 예를 들어, 문헌[Hoogenboom *et al.*, in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, N.J., (2001))]에 기술된 것과 같은 파지 디스플레이 기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 편리하게 생성될 수 있는 친화도 성숙 항체이다. 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기에서 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드에 이르는 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 (예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩타이드에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 융합체를 포함한다.

[0105] 글리코실화 변이체

[0106] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 추가 또는 결실은 하나 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0107] 예를 들면, 글리코실화되지 않은 항체가 만들어질 수 있다 (즉, 항체에 글리코실화가 없음). 글리코실화는, 예를 들면, 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키기 위해 변경될 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들면, 항체 서열 내 글리코실화의 하나 이상의 부위를 변경함으로써 달성될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위를 제거하여 그 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이

이루어질 수 있다. 이러한 비글리코실화 (aglycosylation)는 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시킬 수 있다. 이러한 접근법은 Co 등에 의해 미국 특허 US 5,714,350 및 US 6,350,861에 더욱 상세하게 기술되어 있다. N297 상의 불변 영역의 글리코실화는 N297 잔기를 다른 잔기, 예를 들어 N297A로 돌연변이시키므로써 및/또는 인접한 아미노산, 예를 들어 298을 돌연변이시켜 N297 상의 글리코실화를 감소시키므로써 방지될 수 있다.

[0108] 추가로 또는 대안적으로, 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖는 하이포푸코실화된 항체 또는 증가된 이등분 GlcNac 구조를 갖는 항체와 같이 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 항체가 제조될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증되었다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들면, 변경된 글리코실화 기구를 갖는 숙주 세포에서 항체를 발현함으로써 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기구를 갖는 세포는 당해 분야에 기술되어 있으며, 본 출원에 기술된 재조합 항체를 발현하여 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생성하는 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들면, Hanai 등의 EP 1,176,195는 기능적으로 파괴된 FUT8 유전자를 가진 세포주를 기술하며, 이것은 푸코실트랜스퍼라제를 암호화하여 이러한 세포주에서 발현된 항체가 하이포푸코실화를 나타내도록 한다. Presta에 의한 PCT 공개 WO 03/035835는 Asn (297)-연결 탄수화물에 푸코스를 부착하는 능력이 감소하여 그 숙주 세포에서 발현된 항체의 하이포푸코실화를 초래하는 변이체 중국 햄스터 난소 세포주인 Led 3 세포를 기술한다 (참조; Shields, R.L. *et al.* (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740). Umana 등에 의한 PCT 공개 WO 99/54342는 조작된 세포주에서 발현된 항체가 증가된 이등분 GlcNac 구조를 나타내어 항체의 ADCC 활성을 증가시키도록 당단백질-변형 글리코실트랜스퍼라제 (예를 들어, 베타 (1,4)-N-아세틸 글루코사미닐트랜스퍼라제 III (GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기술한다 (참조; Umana *et al.* (1999) Nat. Biotech. 17: 176-180).

[0109] Fc 영역 변이체

[0110] 본 출원에 기술된 항체의 가변 영역은 Fc, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc에 연결 (예를 들어, 공유 연결 또는 융합)될 수 있으며, 이것은 임의의 알로타입 또는 이소알로타입, 예를 들어, IgG1의 경우: G1m, G1m1(a), G1m2(x), G1m3(f), G1m17(z); IgG2의 경우: G2m, G2m23(n); IgG3의 경우: G3m, G3m21(g1), G3m28(g5), G3m11(b0), G3m5(b1), G3m13(b3), G3m14(b4), G3m10(b5), G3m15(s), G3m16(t), G3m6(c3), G3m24(c5), G3m26(u), G3m27(v); 및 K의 경우: Km, Km1, Km2, Km3일 수 있다 (예를 들어, 참조; Jefferies *et al.* (2009) mAbs 1:1). 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 가변 영역은 하나 이상의 활성화 Fc 수용체 (Fcγ I, Fcγ IIa 또는 Fcγ IIIa)에 결합하여 ADCC를 자극하고 T 세포 고갈을 유발할 수 있는 Fc에 연결된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 가변 영역은 고갈을 유발하는 Fc에 연결된다.

[0111] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 가변 영역은 전형적으로 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항원 의존성 세포 독성과 같은 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위해 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc에 연결될 수 있다. 또한, 본 출원에 기술된 항체는 화학적으로 변형되거나 (예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음) 이의 글리코실화를 변경하도록 변형되어 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경할 수 있다. Fc 영역의 잔기의 넘버링은 Kabat의 EU 인덱스 넘버링이다.

[0112] Fc 영역은 불변 영역의 단편, 유사체, 변이체, 돌연변이체 또는 유도체를 포함하는 면역글로불린, 바람직하게는 사람 면역글로불린의 불변 영역으로부터 유래된 도메인을 포함한다. 적합한 면역글로불린은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 및 IgA, IgD, IgE 및 IgM과 같은 기타 클래스를 포함한다. 면역글로불린의 불변 영역은 면역글로불린 C-말단 영역과 상동성인 자연 발생 또는 합성에 의해 생성된 폴리펩타이드로서 정의되며, CH1 도메인, 힌지, CH2 도메인, CH3 도메인, 또는 CH4 도메인을 별도로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 야생형 IgA1 이외의 Fc 영역을 갖는다. 항체는 IgG (예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4) 또는 IgA2, IgD, IgE 및 IgM과 같은 기타 클래스의 것으로부터의 Fc 영역을 가질 수 있다. Fc는 IgA1의 돌연변이 형태일 수 있다.

[0113] 면역글로불린의 불변 영역은 Fc 수용체 (FcR) 결합 및 보체 고정을 포함한 많은 중요한 항체 기능을 담당한다. IgA, IgG, IgD, IgE, IgM으로 분류되는 중쇄 불변 영역의 5가지 주요 클래스가 있으며, 각각은 이소타입으로 지정된 특징적인 효과기 기능을 갖는다. 예를 들면, IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 알려진 4개의 하위 클래스로 분리된다.

[0114] Ig 분자는 여러 클래스의 세포 수용체와 상호작용한다. 예를 들면, IgG 분자는 항체의 IgG 클래스, 즉 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII에 대해 특이적인 3가지 클래스의 Fcγ 수용체 (FcγR)와 상호작용한다. FcγR 수용체에 대한 IgG의 결합을 위한 중요한 서열은 CH2 및 CH3 도메인에 위치하는 것으로 보고되었다. 항체의 혈청 반감기는 그 항체가 FcR에 결합하는 능력에 의해 영향을 받는다.

- [0115] 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 변이체 Fc 영역, 예를 들어 원하는 구조적 특징 및/또는 생물학적 활성을 제공하기 위해 모 Fc 서열 (예를 들어, 변이체를 생성하기 위해 후속적으로 변형되는 비변형된 Fc 폴리펩타이드)에 비해 (예를 들어, 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입에 의해) 변형된 Fc 서열이다. 예를 들면, 모체 Fc에 비해 (a) 증가되거나 감소된 ADCC, (b) 증가되거나 감소된 CDC, (c) C1q에 대한 증가되거나 감소된 친화도 및/또는 (d) Fc 수용체에 대한 증가되거나 감소된 친화도를 갖는 Fc 변이체를 생성하기 위해 Fc 영역에 변형을 만들 수 있다. 이러한 Fc 영역 변이체는 일반적으로 Fc 영역에 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함할 것이다. 아미노산 변형을 조합하는 것이 특히 바람직한 것으로 생각된다. 예를 들면, 변이체 Fc 영역은 예를 들어 본 출원에 서 확인된 특정 Fc 영역 위치의 2개, 3개, 4개, 5개 등의 치환을 그 안에 포함할 수 있다.
- [0116] 변이체 Fc 영역은 또한 이황화 결합 형성에 관여하는 아미노산이 제거되거나 다른 아미노산으로 대체되는 서열 변형을 포함할 수 있다. 이러한 제거는 본 출원에 기술된 항체를 생산하는데 사용되는 숙주 세포에 존재하는 다른 시스테인-함유 단백질과의 반응을 피할 수 있다. 시스테인 잔기가 제거되더라도, 단일 쇠 Fc 도메인은 여전히 비공유적으로 함께 유지되는 이량체 Fc 도메인을 형성할 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, Fc 영역은 선택된 숙주 세포와 더 적합하도록 변형될 수 있다. 예를 들면, 프롤린 이미노펩티다제와 같은 대장균의 소화 효소에 의해 인식될 수 있는 전형적인 천연 Fc 영역의 N-말단 근처의 PA 서열을 제거할 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, Fc 도메인 내의 하나 이상의 글리코실화 부위가 제거될 수 있다. 전형적으로 글리코실화된 잔기 (예를 들어, 아스파라긴)는 세포용해 반응을 부여할 수 있다. 이러한 잔기는 결실되거나 글리코실화되지 않은 잔기 (예를 들어, 알라닌)로 치환될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, C1q 결합 부위와 같은 보체와의 상호작용에 관여하는 부위는 Fc 영역으로부터 제거될 수 있다. 예를 들면, 사람 IgG1의 EKK 서열을 결실하거나 치환할 수 있다. 일부 실시 형태에서, Fc 수용체에 대한 결합에 영향을 미치는 부위, 바람직하게는 샬비지 수용체 결합 부위 이외의 부위가 제거될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, Fc 영역은 ADCC 부위를 제거하도록 변형될 수 있다. ADCC 부위는 당해 분야에 공지되어 있으며; 예를 들면, IgG1의 ADCC 부위에 관해서는 문헌[Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992)]을 참조한다. 변이체 Fc 도메인의 구체적인 예는, 예를 들면, WO 97/34631 및 WO 96/32478에 개시되어 있다.
- [0117] 하나의 실시 형태에서, Fc의 힌지 영역은 힌지 영역의 시스테인 잔기의 수가 변경, 예를 들어 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이러한 접근법은 Bodmer 등의 미국 특허 US 5,677,425에 추가로 기술되어 있다. Fc의 힌지 영역에서 시스테인 잔기의 수는, 예를 들면, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하거나 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 변경된다. 하나의 실시 형태에서, 항체의 Fc 힌지 영역은 항체의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 포도상구균 단백질 A (SpA) 결합을 갖도록 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역으로 도입된다. 이러한 접근법은 Ward 등의 미국 특허 US 6,165,745에 더욱 상세하게 기술되어 있다.
- [0118] 또 다른 실시 형태에서, Fc 영역은 항체의 효과기 기능(들)을 변경하기 위해 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들면, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화성을 갖지만 모 항체의 항원 결합 능력을 유지하도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는, 예를 들면, Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 Winter 등의 미국 특허 US 5,624,821 및 US 5,648,260에 더욱 상세하게 기술되어 있다.
- [0119] 또 다른 예에서, 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 항체가 변경된 C1q 결합 및/또는 감소되거나 폐지된 CDC를 갖도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이러한 접근법은 Idusogie 등의 미국 특허 US 6,194,551에 더욱 상세하게 기술되어 있다.
- [0120] 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 변경되어 보체를 고정하는 항체의 능력을 변경한다. 이러한 접근법은 Bodmer 등의 PCT 공개 WO 94/29351에 추가로 기술되어 있다.
- [0121] 또 다른 예에서, Fc 영역은 하기 위치에서 하나 이상의 아미노산을 변형함으로써 ADCC를 증가시키고/시키거나 Fc γ 수용체에 대한 친화성을 증가시키도록 변형될 수 있다: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 또는 439. 예시적인 치환은 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D, 및 332E를 포함한다. 예시적인 변이체는 239D/332E,

236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T, 및 267E/268F/324T를 포함한다. Fc γ R 및 보체 상호작용을 향상시키기 위한 다른 변형은 치환 298A, 333A, 334A, 326A, 247I, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 305I, 및 396L을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이들 및 기타 변형은 문헌[Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에 검토되어 있다.

[0122] Fc γ 수용체에 대한 결합을 증가시키는 Fc 변형은 Fc 영역의 아미노산 위치 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 3338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439 중 하나 이상에 아미노산 변형을 포함하며, 여기서 Fc 영역의 잔기 넘버링은 Kabat에서와 같은 EU 인덱스의 넘버링이다 (WO 00/42072).

[0123] Fc에 대해 이루어질 수 있는 또 다른 Fc 변형은 Fc γ R 및/또는 보체 단백질에 대한 결합을 감소 또는 제거하여 ADCC, 항체 의존성 세포 식세포 작용 (ADCP) 및 CDC와 같은 Fc 매개 효과기 기능을 감소 또는 제거하기 위한 변형이다. 예시적인 변형은 위치 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 및 328에서의 치환, 삽입 및 결실을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 넘버링은 EU 인덱스에 따른다. 예시적인 치환은 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L, 및 328R을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 넘버링은 EU 인덱스에 따른다. Fc 변이체는 236R/328R을 포함할 수 있다. Fc γ R 및 보체 상호작용을 감소시키기 위한 또 다른 변형은 치환 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, 및 234V 뿐만 아니라 돌연변이적 또는 효소적 수단에 의한 또는 단백질을 글리코실화하지 않는 박테리아와 같은 유기체에서의 생산에 의한 위치 297에서의 글리코실화의 제거를 포함한다. 이들 및 기타 변형은 문헌[Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에 검토되어 있다.

[0124] 임의로, Fc 영역은 당해 분야의 통상의 기술자에게 공지된 추가 및/또는 대체 위치에 비천연 아미노산 잔기를 포함할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 US 5,624,821; US 6,277,375; US 6,737,056; US 6,194,551; US 7,317,091; US 8,101,720; WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 및 WO 06/020114 참조).

[0125] 억제 수용체 Fc γ RIIb에 대한 친화도를 향상시키는 Fc 변이체가 또한 사용될 수 있다. 이러한 변이체는, 예를 들면, B 세포 및 단핵구를 포함하는 Fc γ RIIb 세포와 관련된 면역 조절 활성을 갖는 Fc 융합 단백질을 제공할 수 있다. 하나의 실시 형태에서, Fc 변이체는 하나 이상의 활성화 수용체에 비해 Fc γ RIIb에 대해 선택적으로 향상된 친화도를 제공한다. Fc γ RIIb에 대한 결합을 변경하기 위한 변형은 EU 인덱스에 따라 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 및 332로 이루어진 그룹으로부터 선택된 위치에서 하나 이상의 변형을 포함한다. Fc γ RIIb 친화도를 향상시키기 위한 예시적인 치환은 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 및 332E를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 치환은 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W, 및 328Y를 포함한다. Fc γ RIIb에 대한 결합을 향상시키기 위한 또 다른 Fc 변이체는 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E, 및 267E/328F를 포함한다.

[0126] 리간드에 대한 Fc 영역의 친화도 및 결합 특성은 평형 방법 (예를 들어, ELISA 또는 방사 면역 검정), 또는 동력학 (예를 들어, BIACORE 분석), 및 간접 결합 검정, 경쟁적 억제 검정, 형광 공명 에너지 전달 (FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피 (예를 들어, 겔 여과)와 같은 기타 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 당해 분야에 공지된 다양한 시험관내 검정 방법 (생화학적 또는 면역학적 기반 검정)에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 기타 방법은 검사되는 성분들 중의 하나 이상에 대한 표지를 활용하고/하거나 발색, 형광, 발광 또는 동위원소 표지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 검출 방법을 사용할 수 있다. 결합 친화도 및 동력학에 대한 상세한 설명은 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞춘 문헌[Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)]에서 찾아볼 수 있다.

[0127] 일부 실시 형태에서, 항체는 이의 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들면, 이것은 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합 친화성을 증가시킴으로써 수행될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 US 6,277,375에 기술된 바와 같이 다음 잔기들 중 하나 이상이 돌연변이될 수 있다: 252, 254, 256, 433, 435, 436. 특정 예시적인 치환은 다음 중 하나 이상을 포함한다: T252L, T254S, 및/또는 T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 Presta 등에 의한 미국 특허 US 5,869,046 및 US 6,121,022에 기술된 바와 같이 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취한 셀비지 수용체 결합 에피토프를 함유하도록

CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다. FcRn에 대한 결합을 증가시키고/시키거나 약동학적 특성을 개선하는 또 다른 예시적인 변이체는 예를 들면 259I, 308F, 428L, 428M, 434S, 434H, 434F, 434Y, 및 434M을 포함하여 위치 259, 308, 428, 및 434에서의 치환을 포함한다. FcRn에 대한 Fc 결합을 증가시키는 또 다른 변이체는 다음을 포함한다: 250E, 250Q, 428L, 428F, 250Q/428L (Hinton et al., 2004, J. Biol. Chem. 279 (8): 6213-6216, Hinton et al. 2006 Journal of Immunology 176:346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 311A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields et al, Journal of Biological Chemistry, 2001, 276 (9):6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 311S, 433R, 433S, 433I, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall'Acqua et al. Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua et al., 2006, Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524). FcRn 결합을 조절하기 위한 또 다른 변형이 문헌[Yeung et al., 2010, J Immunol, 182:7663-7671]에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 특정 생물학적 특성을 가진 하이브리드 IgG 이소타입이 사용될 수 있다. 예를 들면, IgG1/IgG3 하이브리드 변이체는 CH2 및/또는 CH3 영역의 IgG 1 위치를 2개의 이소타입이 상이한 위치의 IgG3으로부터의 아미노산으로 치환함으로써 작제될 수 있다. 따라서 하나 이상의 치환, 예를 들어, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 422I, 435R, 및 436F를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 작제될 수 있다. 본 출원에 기술된 또 다른 실시 형태에서, IgG1/IgG2 하이브리드 변이체는 CH2 및/또는 CH3 영역의 IgG2 위치를 2개의 이소타입이 상이한 위치의 IgG1로부터의 아미노산으로 치환함으로써 작제될 수 있다. 따라서, 하나 이상의 치환, 예를 들어 하기 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 작제될 수 있다: 233E, 234L, 235L, 236G (위치 236에서의 글리신의 삽입을 지칭함), 및 321h.

[0128] 또한, FcγR1, FcγR2, FcγR3 및 FcRn에 대한 사람 IgG1의 결합 부위가 매핑되었고 개선된 결합을 갖는 변이체가 기술되었다 (참조; Shields, R.L. et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604). 위치 256, 290, 298, 333, 334 및 339에서의 특정 돌연변이는 FcγR3에 대한 결합을 개선시키는 것으로 나타났다. 또한, 다음 조합 돌연변이체가 FcγR3 결합을 개선하는 것으로 나타났다: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A, 및 S298A/E333A/K334A, 이것은 향상된 FcγR3a 결합 및 ADCC 활성을 나타내는 것으로 나타났다 (Shields et al., 2001). S239D/I332E 및 S239D/I332E/A330L 돌연변이를 갖는 변이체를 포함하여 FcγR3a에 대한 결합이 강하게 향상된 또 다른 IgG1 변이체가 확인되었으며, 이것은 사이노몰구스 원숭이에서 FcγR3a에 대한 친화도의 가장 큰 증가, FcγR3b 결합의 감소, 및 강력한 세포독성 활성을 나타내었다 (Lazar et al., 2006). 알렘 투주맵 (CD52-특이적), 트라스투주맵 (HER2/neu-특이적), 리투시맵 (CD20-특이적) 및 세툽시맵 (EGFR-특이적)과 같은 항체에 삼중 돌연변이를 도입하면 시험관내 크게 향상된 ADCC 활성으로 번역되고, S239D/I332E 변이체는 원숭이에서 B 세포를 고갈시키는 향상된 능력을 보여주었다 (Lazar et al., 2006). 또한, B 세포 악성종양 및 유방암 모델에서 사람 FcγR3a를 발현하는 유전자이식 마우스에서 FcγR3a에 대한 향상된 결합 및 부수적으로 향상된 ADCC 활성을 나타내는 L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L 돌연변이를 함유하는 IgG1 돌연변이체가 확인되었다 (Stavenhagen et al., 2007; Nordstrom et al., 2011). 사용될 수 있는 또 다른 Fc 돌연변이체는 다음을 포함한다: S298A/E333A/L334A, S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L, 및 M428L/N434S.

[0129] 일부 실시 형태에서, FcγR에 대한 결합이 감소된 Fc가 선택된다. FcγR 결합이 감소된 예시적인 Fc, 예를 들어, IgG1 Fc는 하기 3개의 아미노산 치환을 포함한다: L234A, L235E, 및 G237A.

[0130] 일부 실시 형태에서, 보체 고정에 감소된 Fc가 선택된다. 보체 고정이 감소된 예시적인 Fc, 예를 들어, IgG1 Fc는 다음 2개의 아미노산 치환을 갖는다: A330S 및 P331S.

[0131] 일부 실시 형태에서, 본질적으로 효과기 기능이 없는 Fc가 선택되며, 즉, 이것은 FcγR에 대한 결합이 감소되고 보체 고정이 감소된다. 효과기 기능이 없는 예시적인 Fc, 예를 들어, IgG1 Fc는 하기 5개 돌연변이를 포함한다: L234A, L235E, G237A, A330S, 및 P331S.

[0132] IgG4 불변 도메인을 사용할 때, 통상적으로 IgG1의 힌지 서열을 모방하여 IgG4 분자를 안정화시키는 치환 S228P를 포함하는 것이 바람직하다.

[0133] 혈청 반감기를 증가시키는 Fc 돌연변이

[0134] 일부 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 항-결합 분자의 혈청 반감기 증가를 촉진하는 아미노산 변형을 포함한다. 항체의 반감기를 증가시키는 돌연변이가 기술된 바 있다. 하나의 실시 형태에서, CD3-표적화 중쇄 및 HIV 항원-표적화 중쇄 중 하나 또는 둘 다의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 위치 252

에서 메티오닌에서 타이로신으로의 치환 (EU 넘버링), 위치 254에서 세린에서 트레오닌으로의 치환 (EU 넘버링), 및 위치 256에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환 (EU 넘버링)을 포함한다. 예를 들어, 미국 특허 US 7,658,921을 참조한다. "YTE 돌연변이체"로 지정된 이러한 유형의 돌연변이체는 동일한 항체의 야생형 버전에 비해 4배 증가된 반감기를 나타낸다 (Dall'Acqua, *et al.*, J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006); Robbie, *et al.*, Antimicrob Agents Chemotherap., 57 (12):6147-6153 (2013)). 특정 실시 형태에서, CD3-표적화 중쇄 및 HIV 항원-표적화 중쇄 중 하나 또는 둘 다의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 위치 251-257, 285-290, 308-314, 385-389, 및 428-436 (EU 넘버링)에서 아미노산 잔기의 1, 2, 3개 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함한다. 대안적으로, M428L 및 N434S ("LS") 치환은 다중-특이적 항원 결합 분자의 약동학적 반감기를 증가시킬 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, CD3-표적화 중쇄 및 HIV 항원-표적화 중쇄 중 하나 또는 둘 다의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 M428L 및 N434S 치환 (EU 넘버링)을 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, CD3-표적화 중쇄 및 HIV 항원-표적화 중쇄 중 하나 또는 둘 다의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 T250Q 및 M428L (EU 넘버링) 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, CD3-표적화 중쇄 및 HIV 항원-표적화 중쇄 중 하나 또는 둘 다의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 H433K 및 N434F (EU 넘버링) 돌연변이를 포함한다.

[0135] 효과기 활성을 향상시키는 Fc 돌연변이

[0136] 일부 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 효과기 활성을 증가시키는, 예를 들어 개선된 Fc γ IIIa 결합 및 증가된 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC)을 갖는 번역후 및/또는 아미노산 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 Fc 영역에 DE 변형 (즉, EU 넘버링에 의한 S239D 및 I332E)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 Fc 영역에 DEL 변형 (즉, EU 넘버링에 의한 S239D, I332E 및 A330L)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 Fc 영역에 DEA 변형 (즉, EU 넘버링에 의한 S239D, I332E 및 G236A)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 Fc 영역에 DEAL 변형 (즉, EU 넘버링에 의한 S239D, I332E, G236A 및 A330L)을 포함한다. 예를 들어, 미국 특허 US 7,317,091; US 7,662,925; US 8,039,592; US 8,093,357; US 8,093,359; US 8,383,109; US 8,388,955; US 8,735,545; US 8,858,937; US 8,937,158; US 9,040,041; US 9,353,187; US 10,184,000; 및 US 10,584,176을 참조한다. 효과기 활성을 증가시키는, 예를 들어 개선된 Fc γ IIIa 결합 및 증가된 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC)을 갖는 추가 아미노산 변형은 제한 없이 (EU 넘버링) 제1 Fc 도메인에 F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L; S298A/E333A/K334A; 또는 L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A 및 제2 Fc 도메인에 D270E/K326D/A330M/K334E를 포함한다. C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 증가시키는 아미노산 돌연변이는 제한 없이 (EU 넘버링) S267E/H268F/S324T 또는 K326W/E333S를 포함한다. 효과기 활성을 향상시키는 Fc 영역 돌연변이는, 예를 들어, 문헌[Wang, *et al.*, Protein Cell (2018) 9 (1): 63-73; and Saunders, Front Immunol. (2019) 10:1296]]에 검토되어 있다.

[0137] 또 다른 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어, 번역 후 또는 유전 공학을 통해 도입될 수 있는 변형된 글리코실화를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 항-HIV gp120 지시 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 존재하는 글리코실화 부위에서 비푸코실화된다. 대부분의 승인된 단클론 항체는 IgG1 이소타입이며, 여기서 2개의 N-연결된 바이안테나리 복합형 올리고당이 Fc 영역에 결합된다. Fc 영역은 Fc γ R 계열의 백혈구 수용체와의 상호작용을 통해 ADCC의 효과기 기능을 실행한다. 비푸코실화 단클론 항체는 항체의 Fc 영역에 있는 올리고당이 푸코스 당 단위를 갖지 않도록 조작된 단클론 항체이다.

[0138] **f. 다가 항체**

[0139] 하나의 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 1가 또는 다가 (예를 들어, 2가, 3가 등)일 수 있다. 본 출원에 사용된 용어 "원자가"는 항체와 관련된 잠재적인 표적 결합 부위의 수를 지칭한다. 각각의 표적 결합 부위는 하나의 표적 분자 또는 표적 분자 상의 특정 위치 또는 유전자좌에 특이적으로 결합한다. 항체가 1가인 경우, 분자의 각 결합 부위는 단일 항원 위치 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 것이다. 항체가 하나 이상의 표적 결합 부위 (다가)를 포함하는 경우, 각 표적 결합 부위는 동일하거나 상이한 분자에 특이적으로 결합할 수 있다 (예를 들어, 상이한 리간드 또는 상이한 항원, 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프 또는 위치에 결합할 수 있다). 예를 들면, U.S.P.N. 2009/0130105를 참조한다. 각각의 경우에, 결합 부위 중 적어도 하나는 DLL3 이소형과 관련된 에피토프, 모티프 또는 도메인을 포함할 것이다.

[0140] 하나의 실시 형태에서, 항체는 문헌[Millstein *et al.*, 1983, Nature, 305:537-539]에 기술된 바와 같이 두 개

의쇄가 상이한 특이성을 갖는 이중 특이적 항체이다. 또 다른 실시 형태는 삼중 특이적 항체와 같은 추가의 특이성을 갖는 항체를 포함한다. 기타 보다 정교한 상용성 다중 특이적 작제물 및 이들의 제조 방법은 U.S.P.N. 2009/0155255 뿐만 아니라 WO 94/04690; 문헌[Suresh *et al.*, 1986, Methods in Enzymology, 121:210]; 및 WO 96/27011에 제시되어 있다.

[0141] 상기 언급된 바와 같이, 다가 항체는 원하는 표적 분자의 상이한 에피토프에 면역특이적으로 결합할 수 있거나 표적 분자 뿐만 아니라 이중 폴리펩타이드 또는 고체 지지체 물질과 같은 이중 에피토프 둘 다에 면역특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 다가 항체는 이중 특이적 항체 또는 삼중 특이적 항체를 포함할 수 있다.

[0142] 이중 특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 항체이다. 예시적인 이중 특이적 항체는 단일 항원의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 또 다른 이러한 항체는 제1 항원 결합 부위를 제2 항원에 대한 결합 부위와 조합할 수 있다. 대안적으로, 항-HIV 아암은 T 세포 수용체 분자 (예를 들면, CD3) 또는 Fc 감마 RI (CD64), Fc 감마 RII (CD32) 및 Fc 감마 RIII (CD16)과 같은 IgG에 대한 Fc 수용체 (Fc 감마 R)와 같은 백혈구 상의 촉발 분자 (triggering molecule)에 결합하는 아암과 조합되어 감염된 세포에 세포 방어 메커니즘을 집중시키고 국소화할 수 있다. 이중 특이적 항체는 또한 감염된 세포에 세포독성제를 국소화하는데 사용될 수 있다. 이중 특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들면, F(ab')₂ 이중 특이적 항체)으로서 제조될 수 있다. 예를 들면, WO 96/16673은 이중 특이적 항-ErbB2/항-Fc 감마 RIII 항체를 기술하고 미국 특허 US 5,837,234는 이중 특이적 항-ErbB2/항-Fc 감마 RI 항체를 개시한다. 예를 들면, 이중 특이적 항-ErbB2/Fc 알파 항체는 WO 98/02463에 보고되어 있으며; 미국 특허 US 5,821,337은 이중 특이적 항-ErbB2/항-CD3 항체를 교시한다. 또한, 예를 들면, 문헌[Mouquet *et al.*, Polyreactivity Increases The Apparent Affinity Of Anti-HIV Antibodies By Heterologation. *NATURE*. 467, 591-5 (2010)]을 참조한다.

[0143] 이중 특이적 항체는 또한 가교결합된 또는 "이중접합체" 항체를 포함한다. 예를 들면, 이중접합체에서 항체 중 하나는 아비딘에 결합되고, 다른 하나는 비오틴에 결합될 수 있다. 이러한 항체는, 예를 들면, 면역계 세포를 원치 않는 세포에 표적화하기 위해 (미국 특허 US 4,676,980), HIV 감염의 치료를 위해 (WO 91/00360, WO 92/200373 및 EP 03089) 제안되었다. 이중접합체 항체는 임의의 편리한 가교-결합 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 적합한 가교-결합제는 당해 분야에 잘 알려져 있으며 다수의 가교-결합 기술과 함께 미국 특허 US 4,676,980에 개시되어 있다.

[0144] 이중 특이적 항체를 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 전장 이중 특이적 항체의 전통적인 생산은 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 동시-발현을 기반으로 하며, 여기서 2개의쇄는 상이한 특이성을 갖는다 (예를 들면, 참조; Millstein *et al.*, *Nature*, 305:537-539 (1983)). 유사한 과정이, 예를 들면, WO 93/08829, 문헌[Trautnecker *et al.*, *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991)]에 개시되어 있으며, 또한 [Mouquet *et al.*, Polyreactivity Increases The Apparent Affinity Of Anti-HIV Antibodies By Heterologation. *NATURE*. 467, 591-5 (2010)]을 참조한다.

[0145] 대안적으로, 원하는 결합 특이성을 갖는 항체 가변 영역 (항체-항원 결합 부위)은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 융합체는 힌지, CH2 및 CH3 영역의 적어도 일부를 포함하는 Ig 중쇄 불변 도메인과의 융합체이다. 일부 실시 형태에 따르면, 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역 (CH1)은 융합체 중 적어도 하나에 존재한다. 면역글로불린 중쇄 융합체 및 원하는 경우 면역글로불린 경쇄를 암호화하는 DNA는 별도의 발현 벡터에 삽입되고, 적합한 숙주 세포에 공동-형질감염된다. 이것은 작제에 사용된 3개의 폴리펩타이드쇄의 비균등한 비율이 원하는 이중 특이적 항체의 최적 수율을 제공하는 경우 실시 형태에서 3개의 폴리펩타이드 단편의 상호 비율을 조정하는데 더 큰 유연성을 제공한다. 그러나, 동일한 비율의 적어도 2개의 폴리펩타이드쇄의 발현이 높은 수율을 야기하는 경우 또는 비율이 원하는쇄 조합의 수율에 유의한 영향을 미치지 않는 경우 2개 또는 3개의 모든 폴리펩타이드쇄에 대한 코딩 서열을 단일 발현 벡터에 삽입하는 것이 가능하다.

[0146] 항체 단편으로부터 이중 특이적 항체를 생성하는 기술도 문헌에 기술되어 있다. 예를 들면, 이중 특이적 항체는 화학적 연결을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Brennan *et al.*, *Science*, 229: 81 (1985)]은 온전한 항체가 단백질 분해로 절단되어 F(ab')₂ 단편을 생성하는 과정을 기술한다. 이러한 단편은 디티올 착화제인 아비산나트륨의 존재하에서 환원되어 인접 디티올을 안정화시키고 분자간 이황화물 형성을 방지한다. 그 후 생성된 Fab' 단편은 티오니트로벤조에이트 (TNB) 유도체로 전환된다. 그 후 Fab'-TNB 유도체 중 하나는 머캅토에틸아민을 사용한 환원에 의해 Fab'-티올로 재전환되고 등몰량의 다른 Fab'-TNB 유도체와 혼합되어 이중 특이적 항체를 형성한다. 생성된 이중 특이적 항체는 효소의 선택적 고정화를 위한 제제로서 사용될 수 있다.

- [0147] 항체의 또 다른 변형이 본 출원에서 고려된다. 예를 들면, 항체는 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들면, 폴리 에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시알킬렌, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중 합체 중 하나에 연결될 수 있다. 항체는 또한 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포솜, 알부민 미소 구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐)에서, 또는 매크로에멀전에서, 예를 들면, 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합 (예를 들면, 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리- (메틸메타 실레이트)마이크로캡슐)에 의해 제조된 마이크로캡슐에 포획될 수 있다. 이러한 기술은, 예를 들면, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980)]에 개시되어 있다.
- [0148] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 이중 특이적 항체는 제1 항원 (예를 들어, gp120)에 결합하는 제1 항원 결합 아 암 및 제2 항원에 결합하는 제2 항원 결합 아암을 포함하고, 여기서 제1 항원 및 제2 항원은 상이하다.
- [0149] 일부 실시 형태에서, 제1 항원 결합 아암은 (a) 각각 서열 번호 11-16에 제시된 VH CDR 1-3 및 VL CDR 1-3; 또 는 (b) 각각 서열 번호 3 및 2; 서열 번호 3 및 6; 서열 번호 3 및 7; 서열 번호 3 및 8; 서열 번호 3 및 9; 서열 번호 3 및 10; 서열 번호 1 및 5; 서열 번호 1 및 8; 또는 서열 번호 1 및 9에 제시된 HC 및 LC를 포함한 다.
- [0150] 일부 실시 형태에서, 제2 항원은 CD3, Fc γ RI (CD64), Fc γ R II (CD32), Fc γ R III (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수 용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRD1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRK1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 NKp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계 열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100), CD 160 (NK1), 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0151] **g. 항체 유도체**
- [0152] 본 출원에서 제공된 항체는 당해 분야에 공지되고 용이하게 이용 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하 도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하지만 이에 제한되 지 않는다.
- [0153] 수용성 중합체의 비제한적인 예는 PEG, 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로오스, 텍 스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/무수 말레산 공 중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리 (n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 폴리에 틸렌 글리콜 프로피온알데히드는 물에서의 안정성으로 인해 제조상 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분 자량을 가질 수 있고 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있으며, 하나 이상의 중합체가 부착된 경우, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선하고자 하는 항체의 특정 특성 또는 기능, 항체 유도체가 정의된 조건하에서 요법에 사용될 것인지 여부 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고려사항에 기반하여 결정될 수 있다.
- [0154] 또 다른 실시 형태에서, 방사선예의 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 모이어티의 접 합체가 제공된다. 하나의 실시 형태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (Kam *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있고, 일반 세포에 해를 끼치지 않지 만 항체-비단백질성 모이어티에 인접한 세포가 사멸되는 온도까지 비단백질성 모이어티를 가열하는 파장을 포함 하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0155] 본 출원에 기술된 항체의 또 다른 변형은 폐길화이다. 항체는, 예를 들면, 항체의 생물학적 (예를 들어, 혈청)

반감기를 증가시키기 위해 폐길화될 수 있다. 항체를 폐길화하기 위해, 항체 또는 이의 단편은 전형적으로 하나 이상의 PEG 그룹이 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건하에 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 같은 PEG와 반응한다. 바람직하게는, 폐길화는 반응성 PEG 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본 출원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드와 같은 다른 단백질을 유도체화하는데 사용된 PEG의 임의의 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시 형태에서, 폐길화될 항체는 비글리코실화된 항체이다. 단백질을 폐길화하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며 본 출원에 기술된 항체에 적용될 수 있다. 예를 들면, Nishimura 등의 EP 0 154 316 및 Ishikawa 등의 EP 0 401 384를 참조한다.

[0156] 본 발명은 또한 치료제, 중합체, 검출 가능한 표지 또는 효소에 접합된 본 출원에 기술된 사람 단클론 항체를 포함한다. 하나의 실시 형태에서, 치료제는 세포독성제이다. 하나의 실시 형태에서, 중합체는 PEG이다.

[0157] **h. 핵산, 발현 카세트, 및 벡터**

[0158] 본 발명은 본 발명의 폴리펩타이드, 펩타이드 단편, 및 커플링된 단백질을 암호화하는 단리된 핵산 세그먼트를 제공한다. 본 발명의 핵산 세그먼트는 또한 유전 암호의 퇴화로 인해 동일한 아미노산을 암호화하는 세그먼트를 포함한다. 예를 들면, 아미노산 트레오닌은 ACU, ACC, ACA 및 ACG에 의해 암호화되므로 퇴화된다. 본 발명은 동일한 아미노산을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 세그먼트의 모든 변이를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 돌연변이는 당해 분야에 공지되어 있다 (Watson *et al.*, Molecular Biology of the Gene, Benjamin Cummings 1987). 돌연변이는 또한 보존적 아미노산 변화, 예를 들면, 이소류신을 류신으로 치환 등을 암호화하기 위한 핵산 세그먼트의 변형을 포함한다. 이러한 돌연변이는 또한 당해 분야에 공지되어 있다. 따라서, 본 발명의 유전자 및 뉴클레오타이드 서열은 자연 발생 서열 뿐만 아니라 돌연변이 형태 둘 다를 포함한다.

[0159] 본 발명의 핵산 세그먼트는 벡터 내에 포함될 수 있다. 벡터는 플라스미드, 파지미드, F-인자, 바이러스, 코스미드, 또는 자가 전달 또는 이동 가능하거나 그렇지 않을 수 있는 이중- 또는 단일-가닥 선형 또는 원형 형태의 과지를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 벡터는 또한 세포 계놈으로의 통합에 의해 원핵 또는 진핵 숙주를 형질전환시키거나 염색체외에 존재할 수 있다 (예를 들어, 복제 기점을 갖는 자율 복제 플라스미드).

[0160] 바람직하게는 벡터 내의 핵산 세그먼트는 *시험관내에서* 또는 숙주 세포, 예를 들어 진핵 세포 또는 미생물, 예를 들어 박테리아에서 전사를 위한 적절한 프로모터 또는 다른 조절 요소의 제어하에 있고 이에 작동 가능하게 연결되어 있다. 벡터는 다중 숙주에서 기능하는 서를 벡터일 수 있다. 벡터는 또한 외래 DNA 서열이 결정가능한 방식으로 삽입될 수 있는 하나 또는 소수의 제한 엔도뉴클레아제 인식 부위를 전형적으로 함유하는 클로닝 벡터일 수 있다. 이러한 삽입은 클로닝 벡터의 필수적인 생물학적 기능의 손실 없이 발생할 수 있다. 클로닝 벡터는 또한 클로닝 벡터로 형질전환된 세포의 식별 및 선택에 사용하기에 적합한 마커 유전자를 함유할 수 있다. 마커 유전자의 예는 테트라사이클린 내성 또는 암피실린 내성이다. 많은 클로닝 벡터가 상업적으로 이용 가능하다 (Stratagene, New England Biolabs, Clontech).

[0161] 본 발명의 핵산 세그먼트는 또한 발현 벡터에 삽입될 수 있다. 전형적으로 발현 벡터는 박테리아 숙주에서 발현 벡터의 증폭 및 선택을 제공하기 위해 박테리아 복제 기점 및 항생제 내성 유전자를 코딩하는 원핵생물 DNA 요소; 프로모터와 같은 전사의 개시를 제어하는 조절 요소; 및 인트론, 또는 전사 종결/폴리아데닐화 서열과 같은 전사체의 처리를 제어하는 DNA 요소를 함유한다.

[0162] 핵산 세그먼트를 벡터에 도입하는 방법은 당해 분야에서 이용 가능하다 (Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)). 간단히 말해서, 핵산 세그먼트가 삽입될 벡터는 하나 이상의 제한 효소 (제한 엔도뉴클레아제)로 처리되어 평활 말단, 5' 또는 3' 돌출부가 있는 "접착" 말단 또는 상기의 임의의 조합을 갖는 선형화된 벡터를 생성한다. 벡터는 또한 제한 효소로 처리되고 이어서 폴리머라제, 엑소뉴클레아제, 포스파타제 또는 키나제와 같은 다른 변형 효소로 처리되어 핵산 세그먼트를 벡터에 결합하는데 유용한 특성을 가진 선형화된 벡터를 생성할 수 있다. 벡터에 삽입될 핵산 세그먼트는 하나 이상의 제한 효소로 처리되어 평활 말단, 5' 또는 3' 돌출부가 있는 "접착" 말단, 또는 상기의 임의의 조합을 갖는 선형화된 세그먼트를 생성한다. 핵산 세그먼트는 또한 제한 효소로 처리되고 후속적으로 또 다른 DNA 변형 효소로 처리될 수 있다. 이러한 DNA 변형 효소는 핵산 세그먼트를 벡터 내로 결합하는데 유용한 특성을 갖는 핵산 세그먼트를 생성하기 위한 폴리머라제, 엑소뉴클레아제, 포스파타제 또는 키나제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0163] 처리된 벡터 및 핵산 세그먼트는 그후 당해 분야에서 이용 가능한 방법에 따라 핵산 세그먼트를 함유하는 작제

물을 형성하기 위해 함께 결합된다 (Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)). 간단히 말해서, 처리된 핵산 단편 및 처리된 벡터는 적합한 완충액 및 리가제의 존재하에 조합된다. 그후, 혼합물은 리가제가 핵산 단편을 벡터에 결합할 수 있도록 하는 적절한 조건하에서 배양된다.

[0164] 본 발명은 또한 *시험관내*에서 또는 숙주 세포에서 본 발명의 특정 핵산 세그먼트의 발현을 지시할 수 있는 핵산 서열을 함유하는 발현 카세트를 제공한다. 또한, 본 발명의 핵산 세그먼트는 안티센스 메시지가 생성되도록 발현 카세트에 삽입될 수 있다. 발현 카세트는 발현 카세트가 선형 형태일 수 있고 *시험관내* 전사 및 번역 검정을 위해 기능적일 수 있도록 단리 가능한 단위이다. 이러한 검정을 수행하기 위한 재료 및 절차는 Promega Corp. (Madison, WI)로부터 상업적으로 이용 가능하다. 예를 들면, *시험관내* 전사체는 T7 프로모터의 제어하에 핵산 서열을 배치한 다음 T7 RNA 중합효소를 사용하여 *시험관내* 전사체를 생성함으로써 생성될 수 있다. 이 전사체는 토끼 망상적혈구 용해물의 사용을 통해 *시험관내*에서 번역될 수 있다. 대안적으로, 발현 카세트는 숙주 세포 내의 발현 카세트의 복제 및 증폭 또는 또한 핵산 세그먼트의 *시험관내* 전사 및 번역을 허용하는 벡터 내로 통합될 수 있다.

[0165] 이러한 발현 카세트는 조절 서열의 조절하에 핵산 세그먼트의 배치를 허용하는 하나 또는 다수의 제한 부위를 함유할 수 있다. 발현 카세트는 또한 핵산 세그먼트의 적절한 번역에 필요한 조절 서열 뿐만 아니라 핵산 세그먼트에 작동 가능하게 연결된 종결 신호를 함유할 수 있다. 핵산 세그먼트를 함유하는 발현 카세트는 키메라일 수 있으며, 이는 이의 구성요소 중 적어도 하나가 이의 다른 구성요소 중 적어도 하나에 대해 이중성임을 의미한다. 발현 카세트는 또한 자연적으로 발생하지만 이중 발현에 유용한 재조합체 형태로 수득된 것일 수 있다. 발현 카세트에서 핵산 세그먼트의 발현은 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터의 제어하에 있을 수 있으며, 이것은 숙주 세포가 일부 특정 외부 자극에 노출될 때에만 전사를 개시한다.

[0166] 발현 카세트는 전사의 5'-3' 방향으로, 전사 및 번역 개시 영역, 핵산 세그먼트 및 *생체내* 및/또는 *시험관내*에서 기능하는 전사 및 번역 종결 영역을 포함할 수 있다. 종결 영역은 전사 개시 영역에서 천연일 수 있거나, 핵산 세그먼트에서 천연일 수 있거나, 다른 공급원으로부터 유래될 수 있다.

[0167] 조절 서열은 코딩 서열의 상류 (5' 비코딩 서열), 내부 또는 하류 (3' 비코딩 서열)에 위치한 폴리뉴클레오타이드 서열일 수 있으며, 이것은 연관된 코딩 서열의 전사, RNA 처리 또는 안정성, 또는 번역에 영향을 미친다. 조절 서열은 인핸서, 프로모터, 억제인자 결합 부위, 번역 리더 서열, 인트론, 및 폴리아데닐화 신호 서열을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 이들은 천연 및 합성 서열을 포함할 수 있을 뿐만 아니라 합성 및 천연 서열의 조합일 수 있다. 조절 서열은 프로모터로 제한되지 않지만, 일부 유용한 조절 서열은 구성적 프로모터, 유도성 프로모터, 조절된 프로모터, 조직-특이적 프로모터, 바이러스 프로모터, 및 합성 프로모터를 포함한다.

[0168] 프로모터는 적절한 전사에 필요한 RNA 중합효소 및 기타 인자에 대한 인식을 제공함으로써 코딩 서열의 발현을 제어하는 뉴클레오타이드 서열이다. 프로모터는 TATA-박스 및/또는 TATA-박스 및 발현의 제어를 위해 조절 요소가 추가되는 전사 개시 부위를 특징하는 역할을 하는 기타 서열로 구성된 짧은 DNA 서열인 개시체와 같은 전사 개시에 필요한 모든 기본 요소로만 구성된 최소 프로모터를 포함한다. 프로모터는 전적으로 천연 유전자로부터 유래될 수 있거나, 자연에서 발견되는 상이한 프로모터로부터 유래된 상이한 요소로 구성되거나, 심지어 합성 DNA 세그먼트로 구성될 수 있다. 프로모터는 생리학적 또는 발달적 조건에 대한 반응으로 전사 개시의 효과를 제어하는 단백질 인자의 결합에 관여하는 DNA 서열을 함유할 수 있다.

[0169] 본 발명은 또한 벡터 및 발현 카세트를 함유하는 작제물을 제공한다. 벡터는 이전에 기술된 임의의 벡터로부터 선택될 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 이 벡터 내로 당해 분야에 공지되고 이전에 기술된 방법을 통해 발현 카세트가 삽입될 수 있다 (Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)). 하나의 실시 형태에서, 발현 카세트의 조절 서열은 발현 카세트가 삽입된 벡터 이외의 공급원으로부터 유래될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 벡터 및 발현 카세트를 함유하는 작제물은 본 발명의 핵산 세그먼트를 자체가 조절 서열을 함유하는 벡터에 삽입시 형성된다. 따라서, 발현 카세트는 핵산 세그먼트를 벡터에 삽입시 형성된다. 조절 서열을 함유하는 벡터는 상업적으로 이용 가능하며, 이들의 사용 방법은 당해 분야에 공지되어 있다 (Clontech, Promega, Stratagene).

[0170] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 또한 (i) 상기한 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 핵산 분자; (ii) 상기한 바와 같은 핵산 분자를 포함하는 벡터; 및 (iii) 상기한 바와 같은 벡터를 포함하는 배양된 숙주 세포를 제공한다. 또한, (a) 기술된 바와 같은 배양된 숙주 세포를 수득하는 단계; (b) 벡터

에 의해 암호화된 폴리펩타이드의 발현 및 항체 또는 이의 단편의 조립을 허용하는 조건하에 배지에서 배양된 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 (c) 배양된 세포 또는 세포의 배지로부터 항체 또는 단편을 정제하는 단계를 포함하여, 폴리펩타이드를 제조하는 방법이 제공된다.

[0171] i. 생산 방법

[0172] 항체는, 예를 들어, 미국 특허 US 4,816,567에 기술된 바와 같은 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생산될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화할 수 있다. 추가 실시 형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 실시 형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 하나의 실시 형태에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다 (예를 들어, 이것으로 형질전환되었다). 하나의 실시 형태에서, 숙주 세포는 진핵생물, 예를 들어 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프성 세포 (예를 들어, YO, NSO, Sp20 세포)이다. 하나의 실시 형태에서, 항체의 발현에 적합한 조건하에 상기 제공된 바와 같은 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 임의로 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함하여, 항체를 제조하는 방법이 제공된다.

[0173] 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들어 상기 기술된 바와 같은 항체를 암호화하는 핵산이 단리되고, 숙주 세포에서의 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 절차를 사용하여 (예를 들면, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여) 쉽게 단리되고 서열분석될 수 있다.

[0174] 항체-암호화 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본 출원에 기술된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 대해서는, 예를 들어, 미국 특허 US 5,648,237, US 5,789,199 및 US 5,840,523을 참조한다. (또한 대장균에서 항체 단편의 발현을 기술하는 문헌[Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254]을 참조함.) 발현 후, 항체는 박테리아 세포 페이스트로부터 가용성 분획으로 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.

[0175] 원핵생물에 더하여, 사상균 또는 효모와 같은 진핵 미생물이, 글리코실화 경로가 "사람화"되어 부분적으로 또는 완전한 사람 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생산하는 진균 및 효모 균주를 포함한 항체-암호화 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 문헌[Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), and Li *et al.*, Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)]을 참조한다.

[0176] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 특히 스포도프테라 프루기페르다 (Spodoptera frugiperda) 세포의 형질감염을 위해 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 수많은 바클로바이러스 균주가 확인되었다.

[0177] 식물 세포 배양물도 숙주로서 활용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 US 5,959,177, US 6,040,498, US 6,420,548, US 7,125,978 및 US 6,417,429를 참조한다 (유전자이식 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES 기술을 설명함).

[0178] 척추동물 세포도 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 또 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7); 사람 배아 신장 세포주 (예를 들어, 문헌[Graham *et al.*, J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 기술된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들어, 문헌[Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)]에 기술된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 사람 자궁경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK); 버팔로 쥐 간 세포 (BRL 3A); 사람 폐 세포 (W138); 사람 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들어 문헌[Mather *et al.*, Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]에 기술된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이

다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포를 포함하는 CHO 세포 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 YO, NS0 및 Sp2/0과 같은 골수종 세포주를 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해서는, 예를 들어, 문헌[Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)]을 참조한다.

[0179] **B. 조성물 및 제형**

[0180] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 또한 (i) 상기한 바와 같은 적어도 하나의 항-HIV 항체, 또는 이의 항원 결합 부분, 핵산, 또는 벡터; 및 (ii) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0181] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 항바이러스제 또는 하나 이상의 추가 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 항체는 제2 항-HIV 항체 (예를 들어, 개시된 바와 같은 단리된 항-HIV bNab) 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 제3 항원에 결합하는 제3 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 항체는 CD3, Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRD1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRK1), 자연 세포독성 측발 수용체 3 (NCR3 또는 Nkp30), 자연 세포독성 측발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 측발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100), CD 160 (NK1), 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0182] 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 비뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 프로테아제 억제제, 진입 또는 융합 억제제, 및 인테그라제 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0183] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 백신으로서 (예를 들어, AAV-기반 백신으로서) 또는 예를 들면 다른 면역 자극제, 항바이러스제, 또는 백신 등과 병용 요법으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 1mg/ml, 5mg/ml, 10mg/ml, 50mg/ml, 100mg/ml, 150mg/ml, 200mg/ml, 1-300mg/ml, 또는 100-300mg/ml의 농도로 본 발명의 항체를 포함한다.

[0184] 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 항염증 약물 또는 항바이러스 화합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 화합물은 뉴클레오사이드 유사체, 펩티드, 올리고펩타이드, 폴리펩타이드, 프로테아제 억제제, 3C-유사 프로테아제 억제제, 과파인-유사 프로테아제 억제제, 또는 RNA 의존성 RNA 폴리머라제의 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 화합물은 아시클로비르, 간시클로비르, 비다라빈, 포스카넷, 시도포비르, 아만타딘, 리바비린, 트리플루오로티미딘, 지도부딘, 디다노신, 잘시타빈 또는 인터페론을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 인터페론은 인터페론- α 또는 인터페론- β 이다.

[0185] 또한 HIV-1 감염으로 인한 병태의 진단, 예방, 치료, 또는 이들의 조합을 위한 약제의 제조에 있어서의 약제학적 조성물의 용도가 본 개시 내용의 범위 내에 있다.

[0186] 약제학적 조성물은 임의의 수의 부형제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 담체, 표면 활성제, 증점제 또는 유화제, 고체 결합제, 분산 또는 현탁 보조제, 가용화제, 착색제, 방향제, 코팅, 봉해제, 윤활제, 감미제, 방부제, 등장제 및 이들의 조합을 포함한다. 적절한 부형제의 선택 및 사용은 문헌[Gennaro, ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2003)]에 교시되어 있으며, 이의 개시 내용은 본 출원에 참고로 포함된다.

[0187] 바람직하게는, 약제학적 조성물은 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의한)에 적합하다. 투여 경로에 따라, 활성 화합물을 물질로 코팅하여 활성 화합물을 비활성화할 수 있는 산 및 기타 자연 조건의 작용으로부터 보호할 수 있다. 본 출원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 장관 및 국소 투여 이외의 투여, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척

수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 대안적으로, 본 출원에 기술된 본 발명의 항체는 비경구 경로, 예를 들어, 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어 비강내, 경구, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여될 수 있다.

[0188] 본 발명의 약제학적 조성물은 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 수용액, 현탁액, 및 리포솜 및 기타 서방성 제형, 예를 들어 성형된 중합체 겔을 포함하는 다수의 형태로 제조될 수 있다. 경구 투여 형태는 항체가 위를 통과한 후 장으로 방출되도록 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 미국 특허 US 6,306,434 및 본 출원에 포함된 참고 문헌에 기술되어 있다.

[0189] 경구 액체 약제학적 조성물은, 예를 들면, 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 구성하기 위한 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액체 약제학적 조성물은 현탁제, 유화제, 비수성 비히클 (식용유를 포함할 수 있음) 또는 방부제와 같은 통상적인 첨가제를 함유할 수 있다.

[0190] 항체는 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고 (예를 들어, 주사, 예를 들면, 농축과 주사 또는 연속 주입에 의해), 방부제가 첨가된 앰플, 미리 채워진 주사기, 소용적 주입 용기 또는 다중-용량 용기에 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 단위 용량 좌제로서 제조될 수 있다. 적합한 담체는 염수 용액 및 당해 분야에서 일반적으로 사용되는 기타 물질을 포함한다.

[0191] 흡입에 의한 투여를 위해, 항체는 취입기, 분무기 또는 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스와 같은 적절한 추진제를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다.

[0192] 대안적으로, 흡입 또는 통기에 의한 투여를 위해, 항체는 건조 분말 조성물, 예를 들어 조절제 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 혼합물의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은, 예를 들면, 캡슐 또는 카트리지, 또는 예를 들어 분말이 흡입기 또는 취입기의 도움으로 투여될 수 있는 젤라틴 또는 블리스터 팩에 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 비강내 투여를 위해, 항체는 플라스틱 병 분무기와 같은 액체 스프레이를 통해 투여될 수 있다.

[0193] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 방향제, 착색제, 향미생물제 또는 방부제와 같은 다른 성분을 함유할 수 있다. 치료에 사용하기 위해 필요한 항체의 양은 선택된 특정 담체 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 상태의 특성 및 환자의 연령 및 상태에 따라 변할 것임을 인지할 것이다. 궁극적으로 담당 의료 제공자가 적절한 투여량을 결정할 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 단일 단위 투여 형태로서 제형화될 수 있다.

[0194] 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액의 형태일 수 있다. 이것은 또한 마이크로에멀전, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로 제형화될 수 있다.

[0195] 본 출원에 기술된 본 발명의 항체는 서방성 제형으로 투여될 수 있으며, 이 경우 덜 빈번한 투여가 요구된다. 투여량 및 빈도는 환자에서 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로 사람 항체가 가장 긴 반감기를 보이며, 사람화 항체, 키메라 항체, 및 비-사람 항체가 뒤를 따른다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적 또는 치료적인지에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서, 비교적 적은 투여량이 장기간에 걸쳐 비교적 드문 간격으로 투여된다. 일부 환자는 남은 평생 동안 계속 치료를 받는다. 치료적 적용에서, 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 및 바람직하게는 환자가 질환의 증상의 부분적 또는 완전한 개선을 보일 때까지 비교적 짧은 간격으로 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자는 예방적 섭생을 투여받을 수 있다.

[0196] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 대상체 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이고, 일반적으로 치료 효과를 생성하는 조성물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 약제학적으로 허용되는 담체와 조합하여 약 0.01% 내지 약 99%의 활성 성분, 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 1% 내지 약 30%의 활성 성분의 범위일 것이다.

[0197] 약제학적 조성물은 임플란트, 경피 패치 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형일 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Sustained and Controlled Release Drug Delivery

Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

- [0198] 치료 조성물은 (1) 바늘 없는 피하 주사 장치 (예를 들어, 미국 특허 US 5,399,163; US 5,383,851; US 5,312,335; US 5,064,413; US 4,941,880; US 4,790,824; 및 US 4,596,556); (2) 미세 주입 펌프 (미국 특허 US 4,487,603); (3) 경피 장치 (미국 특허 US 4,486,194); (4) 주입 장치 (미국 특허 US 4,447,233 및 US 4,447,224); 및 (5) 삼투 장치 (미국 특허 US 4,439,196 및 US 4,475,196)와 같은 의료 장치를 통해 투여될 수 있으며; 이들의 개시 내용은 본 출원에 참고로 포함된다.
- [0199] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 본 발명의 사람 단클론 항체는 *생체내에서* 적절한 분포를 보장하도록 제형화될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 치료 화합물이 혈뇌 장벽을 통과하도록 하기 위해, 이들은 리포솜으로 제형화될 수 있으며, 이것은 특정 세포 또는 기관으로의 선택적 수송을 향상시키기 위한 표적화 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 US 4,522,811; US 5,374,548; US 5,416,016; 및 US 5,399,331; 문헌[V.V. Ranade (1989) Clin. Pharmacol. 29:685; Umezawa *et al.*, (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038; Bloeman *et al.* (1995) FEBS Lett. 357:140; M. Owais *et al.* (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180; Briscoe *et al.* (1995) Am. Physiol. 1233:134; Schreier *et al.* (1994). Biol. Chem. 269:9090; Keinanen and Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; and Killion and Fidler (1994) Immunomethods 4:273]을 참조한다.
- [0200] 일부 실시 형태에서, 초기 용량에 이어 초기 용량과 거의 동일하거나 그보다 적을 수 있는 양으로 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 두 번째 또는 다수의 후속 용량의 투여가 뒤따를 수 있으며, 여기서 후속 용량은 적어도 1 일 내지 3일; 적어도 1주; 적어도 2주; 적어도 3주; 적어도 4주; 적어도 5주; 적어도 6주; 적어도 7주; 적어도 8주; 적어도 9주; 적어도 10주; 적어도 12주; 또는 적어도 14주의 간격을 두고 있다.
- [0201] 다양한 전달 시스템, 예를 들어 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 돌연변이 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체-매개 세포내이입은 공지되어 있으며 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들어, 참조; Wu *et al.* (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). 도입 방법은 피내, 경피, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들면 주입 또는 농축과 주사에 의해, 상피 또는 점막 피부 내층 (예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있으며, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 소포, 특히 리포솜으로 전달될 수 있다 (예를 들면, 참조; Langer (1990) Science 249: 1527-1533).
- [0202] 본 발명의 항체를 전달하기 위한 나노입자의 사용이 또한 본 출원에서 고려된다. 항체-접합된 나노입자는 치료 및 진단 용도 둘 다에 사용될 수 있다. 항체-접합된 나노입자 및 제조 및 사용 방법은 본 출원에 참고로 포함된 2009년 Arruebo, M. 등의 문헌에 상세히 기술되어 있다 ("Antibody-conjugated nanoparticles for biomedical applications" in J. Nanomat. Volume 2009, Article ID 439389). 나노입자는 개발될 수 있고 표적 세포에 대한 약제학적 조성물에 함유된 항체에 접합될 수 있다. 약물 전달을 위한 나노입자는 또한, 예를 들면, 미국 특허 US 8257740 또는 US 8246995에 기술되어 있으며, 각각은 전문이 본 출원에 포함된다.
- [0203] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 펌프가 사용될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적 부근에 배치될 수 있으며, 따라서 전신 용량의 일부만을 필요로 한다.
- [0204] 주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내, 두개내, 복강내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이러한 주사 가능한 제제는 공개적으로 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 주사 가능한 제제는, 예를 들어, 주사에 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 상기 기술된 항체 또는 이의 염을 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로는, 예를 들면 생리식염수, 글루코스 및 기타 보조제를 함유하는 등장액 등이 있으며, 이것은 알콜 (예를 들어, 에탄올), 다가알콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어, 폴리소르베이트 80, 수소화 피마자유의 HCO-50 (폴리옥시에틸렌 (50mol) 부가물)] 등과 같은 적절한 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로는, 예를 들어, 호마유, 대두유 등이 사용되며, 이들은 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 이렇게 제조된 주사제는 바람직하게는 적절한 앰플에 채워진다.
- [0205] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 바늘 및 주사기를 사용하여 피하 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치가 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는데 용이하게 적용된다. 이러한 펜

전달 장치는 재사용 가능하거나 일회용일 수 있다. 재사용 가능한 펜 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 교체 가능한 카트리지를 사용한다. 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되고 카트리지가 비면, 빈 카트리지는 쉽게 폐기되고 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그 후 펜 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는 교체 가능한 카트리지가 없다. 오히려, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유된 약제학적 조성물로 미리 채워진다. 저장소에서 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.

[0206] 다수의 재사용 가능한 펜 및 자동주사기 전달 장치가 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용된다. 예는 몇 가지만 언급하자면 AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜 (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜 (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, 및 OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)를 포함하지만, 물론 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용되는 일회용 펜 전달 장치의 예는 몇 가지만 언급하자면 SOLOSTAR™ 펜 (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), 및 KWIKPEN™ (Eli Lilly), SURECLICK™ 자동주사기 (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN (Dey, L.P.) 및 HUMIRA™ 펜 (Abbott Labs, Abbott Park, IL)을 포함하지만, 물론 이에 제한되지 않는다.

[0207] 유리하게는, 상기 기술된 경구 또는 비경구 용도를 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량에 맞는 단위 용량의 투여 형태로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여 형태는, 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제 (앰플), 좌제 등을 포함한다. 함유된 항체의 양은 일반적으로 단위 용량에서 투여 형태 당 약 5 내지 약 500mg이고; 특히 주사제 형태에서, 항체가 약 5 내지 약 300mg으로 함유되고, 기타 투여 형태의 경우 약 10 내지 약 300mg으로 함유되는 것이 바람직하다.

[0208] C. 방법 및 사용

[0209] a. 치료 방법

[0210] 또 다른 실시 형태에 따르면, 본 발명은 본 출원에 개시된 항-HIV 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 포유동물에게 투여함을 포함하여, 바이러스 (예를 들어, HIV) 감염으로 감염된 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 실시 형태에 따르면, HIV로 감염된 포유동물을 치료하는 방법은 본 발명의 항체 또는 이의 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 포유동물에게 투여함을 포함한다. 본 발명의 조성물은 개시된 특징을 갖는 하나 이상의 항체 (예를 들면, 복수의 항체 또는 풀)를 포함할 수 있다. 이것은 또한 당해 분야에 공지된 바와 같은 기타 HIV 중화 항체를 포함할 수 있지만, 예를 들면, GS-9722 (엘리포비맵), PGT-121, PGT-121.66, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 및 VRC29.03 (이들 모두는 V3-글리칸 영역에 결합함), 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 및 LN01 (이들 모두는 gp41의 MPER에 결합함); PG9, PG16, CH01-04 (이들 모두는 V1V2-글리칸에 결합함), 2G12 (이것은 외부 도메인 글리칸에 결합함), VRC01, PG9, 및 b12에 제한되지 않는다.

[0211] 일부 실시 형태에서, 본 개시 내용은 HIV 감염 또는 HIV-관련 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 이러한 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 단계, 및 (b) 상기한 바와 같은 치료학적 유효량의 적어도 하나의 항-HIV 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하는 제1 치료제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0212] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 항바이러스제 또는 하나 이상의 추가 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 항체는 제2 항-HIV 항체 (예를 들어, 개시된 바와 같은 단리된 항-HIV bNAbs) 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 제3 항원에 결합하는 제3 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 항원은 CD3, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD 16); CD89, CCR5, CD4, CD8, CD28, CD137, CTLA-4, gp41, 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2), 살해 세

포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2 (KLRC2), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3 (KLRC3), 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4 (KLRC4), 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1 (KLRC1), 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1 (KLRC1), 자연 세포독성 촉발 수용체 3 (NCR3 또는 NKp30), 자연 세포독성 촉발 수용체 2 (NCR2 또는 NK-p44), 자연 세포독성 촉발 수용체 1 (NCR1 또는 NK-p46), CD226 (DNAM-1), 세포독성 및 조절 T 세포 분자 (CRTAM 또는 CD355), 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), 림프구 항원 9 (LY9 또는 SLAMF3), CD244 (2B4 또는 SLAMF4), CD84 (SLAMF5), SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6 또는 NTB-A), SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7 또는 CRACC), CD27 (TNFRSF7), 세마포린 4D (SEMA4D 또는 CD 100), CD 160 (NK1), 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및 gp120의 제2 에피토프로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0213] 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 프로테아제 억제제, 진입 또는 융합 억제제, 및 인테그라제 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0214] 일부 실시 형태에서, 제1 치료제 또는 제2 치료제는 종양내, 정맥내, 피하, 골내, 경구, 경피 또는 설하로 환자에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제1 치료제는 제2 치료제 전에, 후에, 또는 동시에 환자에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예방적 또는 치료적으로 투여된다.

[0215] 수동 면역은 바이러스성 질환의 예방 및 치료를 위한 효과적이고 안전한 전략으로 판명되었다 (예를 들면, 참조; Keller *et al.*, Clin. Microbiol. Rev. 13:602-14 (2000); Casadevall, Nat. Biotechnol. 20:114 (2002); Shibata *et al.*, Nat. Med. 5:204-10 (1999); and Igarashi *et al.*, Nat. Med. 5:211-16 (1999), 이들 각각은 본 출원에 참고로 포함됨). 사람 단클론 항체를 사용한 수동 면역은 HIV의 응급 예방 및 치료를 위한 즉각적인 치료 전략을 제공한다. HIV-관련 질환 또는 장애의 위험이 있는 대상체는 감염된 사람과 접촉했거나 일부 다른 방식으로 HIV에 노출된 환자를 포함한다. 예방제의 투여는 질환 또는 장애가 예방되거나 대안적으로 진행이 지연될 수 있도록 HIV-관련 질환 또는 장애의 특징적인 증상의 징후가 나타나기 전에 일어날 수 있다.

[0216] 사람 및 비-사람 환자의 생체내 치료를 위해, 환자에게 본 발명의 HIV 항체를 포함하는 약제학적 제형이 투여되거나 제공된다. 생체내 요법에 사용되는 경우, 본 발명의 항체는 치료학적 유효량 (즉, 환자의 바이러스 부하를 제거하거나 감소시키는 양)으로 환자에게 투여된다. 항체는 공지된 방법에 따라, 예를 들어 정맥내 투여, 예를 들면 농축피로서 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입에 의해, 근육내, 복강내, 뇌척수강내, 피하, 관절내, 활막내, 경막내, 경구, 국소 또는 흡입 경로에 의해 사람 환자에게 투여된다. 항체는 비경구적으로, 가능한 경우 표적 세포 부위에, 또는 정맥내로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항체는 정맥내 또는 피하 투여에 의해 투여된다. 본 발명의 치료 조성물은 전신, 비경구 또는 국부적으로 환자 또는 대상체에게 투여될 수 있다. 질환의 성공적인 치료 및 개선을 평가하기 위한 상기 매개변수들은 의사에게 친숙한 일상적인 절차에 의해 쉽게 측정 가능하다.

[0217] 비경구 투여를 위해, 항체는 약제학적으로 허용되는 비경구 비히클과 함께 단위 투여 주사 가능한 형태 (용액, 현탁액, 에멀전)로 제형화될 수 있다. 이러한 비히클의 예는 물, 염수, 링거액, 텍스트로스 용액 및 5% 사람 혈청 알부민을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 비수성 비히클은 고정유 및 에틸 올레이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 리포솜은 담체로서 사용될 수 있다. 비히클은, 예를 들면, 완충제 및 방부제와 같이 등장성 및 화학적 안정성을 향상시키는 물질과 같은 소량의 첨가제를 함유할 수 있다. 항체는 이러한 비히클에서 약 1mg/ml 내지 10mg/ml의 농도로 제형화될 수 있다.

[0218] 용량 및 투여 섭생은 감염의 특성, 예를 들면, 이의 치료 지수, 환자 및 환자의 병력과 같이 의사에 의해 쉽게 결정되는 다양한 요인에 따라 좌우된다. 일반적으로, 치료학적 유효량의 항체가 환자에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 투여되는 항체의 양은 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg 환자 체중의 범위이다. 감염의 유형 및 중증도에 따라, 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg 체중 (예를 들면, 약 0.1-15mg/kg/용량)의 항체가, 예를 들면, 하나 이상의 별도의 투여에 의해서든, 또는 연속 주입에 의해서든, 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 투여량이다. 이 요법의 진행은 통상적인 방법 및 검정에 의해 그리고 의사 또는 기타 당해 분야의 통상의 기술자에게 공지된 기준에 기초하여 쉽게 모니터링된다. 질환의 성공적인 치료 및 개선을 평가하기 위한 상기 매개변수는 의사에게 친숙한 일상적인 절차에 의해 쉽게 측정 가능하다.

[0219] 다른 치료 섭생이 본 발명의 HIV 항체의 투여와 병용될 수 있다. 병용 투여는 별개의 제형 또는 단일 약제학적 제형을 사용하는 공동 투여, 및 임의의 순서의 연속 투여를 포함하며, 여기서 바람직하게는 두 (또는 모든) 활성제가 동시에 생물학적 활성을 발휘하는 기간이 있다. 이러한 병용 요법은 상승적인 치료 효과를 초래할 수

있다. 질환의 성공적인 치료 및 개선을 평가하기 위한 상기 매개변수는 의사에게 친숙한 일상적인 절차에 의해 쉽게 측정 가능하다.

[0220] **b. 바이러스 복제를 감소시키는 방법**

[0221] 대상체에서 HIV 바이러스 역가의 증가, 바이러스 복제, 바이러스 증식 또는 HIV 바이러스 단백질의 양을 감소시키는 방법이 추가로 제공된다. 또 다른 양태에 따르면, 상기 방법은 대상체에서 HIV 역가의 증가, 바이러스 복제 또는 하나 이상의 HIV 균주 또는 단리주의 HIV 단백질의 양을 감소시키는데 효과적인 HIV 항체의 양을 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0222] 또 다른 실시 형태에 따르면, 본 발명은 포유동물 세포를 항원성 에피토프, 예를 들어, gp120 상의 항원성 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 일부와 접촉시킴을 포함하여, 추가 숙주 세포 또는 조직으로의 HIV 감염의 바이러스 복제 또는 확산을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0223] **c. 병용 요법**

[0224] **(1) 2개 이상의 항-HIV 항체를 사용한 병용 요법**

[0225] 일부 실시 형태에서, 본 개시 내용은 HIV 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 사람 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 본 출원에 개시된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 이의 약제학적 조성물을 치료학적 유효량의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3개, 1 또는 2개, 또는 1 내지 3개)의 추가 치료제와 조합하여 사람 대상체에게 투여함을 포함한다. 하나의 실시 형태에서, 감염을 가질 위험이 있는 사람 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 본 출원에 개시된 항체 또는 항체들, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료학적 유효량의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3개, 1 또는 2개, 또는 1 내지 3개)의 추가 치료제와 조합하여 사람 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0226] **항체 병용 요법**

[0227] 일부 실시 형태에서, 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 항-HIV 항체와 공동 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 gp120의 에피토프 또는 영역에 결합하는 제2 항-HIV 항체와 공동 투여된다: (i) N332 올리고만노스 글리칸을 포함하는 제3 가변 루프 (V3) 및/또는 고 만노스 패치; (ii) 제2 가변 루프 (V2) 및/또는 Env 삼량체 정점; (iii) CD4 결합 부위 (CD4bs); (iv) gp120/gp41 인터페이스; 또는 (v) gp120의 침묵 표면 (silent face). 광범위 중화 항체에 의해 결합된 gp120의 상기 에피토프 또는 영역이, 예를 들어, 문헌[McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70; Sok and Burton, *Nat Immunol.* 2018 19 (11):1179-1188; Possas, *et al.*, *Expert Opin Ther Pat.* 2018 Jul;28 (7):551-560; and Stephenson and Barouch, *Curr HIV/AIDS Rep* (2016) 13:31-37]에 기술되어 있으며, 이들은 모든 목적을 위해 전문이 본 출원에 참고로 포함된다.

[0228] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 다른 항-HIV 광범위 중화 항체 또는 bNAb (즉, 다중 HIV-1 바이러스 변종을 중화시키는 중화 항체)의 공동 투여를 수반한다. 다양한 bNAb가 당해 분야에 공지되어 있으며 병용 치료제로서 사용될 수 있다. 사용하기 위한 추가 예시적인 bNAb는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 gp120의 에피토프 또는 영역에 결합하거나 이와 경쟁하는 VH 및 VL을 포함하는 것들을 포함한다: (i) N332 올리고만노스 글리칸을 포함하는 제3 가변 루프 (V3) 및/또는 고 만노스 패치; (ii) 제2 가변 루프 (V2) 및/또는 Env 삼량체 정점; (iii) CD4 결합 부위 (CD4bs); (iv) gp120/gp41 인터페이스; 또는 (v) gp120의 침묵 표면. 항-HIV 항체 병용 요법에서 사용하기 위한 예시적인 bNAb는 GS-9722 (엘리포비맵), PGT-121, PGT-121.66, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 및 VRC29.03 (이들 모두는 V3-글리칸 영역에 결합함), 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 및 LN01 (이들 모두는 gp41의 MPER에 결합함); PG9, PG16, CH01-04 (이들 모두는 V1V2-글리칸에 결합함), 2G12 (외부 도메인 글리칸에 결합함); b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, GS-9723, GS-5423, 3BNC117, 3BNC60, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N6LS (VRC-HIVMAB091-00-AB), N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 및 CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 및 N60P25 (이들 모두는 CD4 결합 부위에 결합함)에 결합하거나 이와 경쟁하는 VH 및 VL을 포함하는 것들을 포함한다.

[0229] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 N332 올리고만노스 글리칸을 포함하는 제3 가변 루프 (V3) 및/또는 고 만노스

패치에서 gp120의 에피토프 또는 영역에 결합하고 GS-9722 (엘리포비맵), PGT-121, PGT-121.66, PGT-121.414, PGT-122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-128, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, 10-1074, 10-1074-J, VRC24, 2G12, BG18, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, DH270.1, DH270.6, PGDM12, VRC41.01, PGDM21, PCDN-33A, BF520.1 및 VRC29.03으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체로부터의 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다. N332 올리고만노스 글리칸을 포함하는 제3 가변 루프 (V3) 및/또는 고 만노스 패치에서 gp120에 결합하고 본 출원에 기술된 다중 특이적 항원 결합 분자의 제2 항원 결합 도메인에서 사용될 수 있는 추가의 광범위 중화 항체가, 예를 들어, WO 2012/030904; WO 2014/063059; WO 2016/149698; WO 2017/106346; WO 2018/075564, WO 2018/125813; WO 2018/237148, WO 2019/226829, WO 2020/023827, WO 2020/056145 및 문헌 [Kerwin, *et al.*, *J Pharm Sci.* 2020 Jan;109 (1):233-246]에 기술되어 있으며, 이들은 모든 목적을 위해 전문이 본 출원에 참고로 포함된다.

[0230] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 CD4 결합 부위 (CD4bs)에서 gp120의 에피토프 또는 영역에 결합하고 b12, F105, VRC01, VRC07, VRC07-523, VRC03, VRC06, VRC06b01 VRC08, VRC0801, NIH45-46, 3BNC117, GS-9723, GS-5423, 3BNC60, VRC-PG04, PGV04; CH103, 44-VRC13.01, 1NC9, 12A12, N6, N49-P7, NC-Cow1, IOMA, CH235 및 CH235.12, N49P6, N49P7, N49P11, N49P9 및 N60P25로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체로부터의 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다. CD4 결합 부위 (CD4bs)에서 gp120에 결합하고 본 출원에 기술된 다중 특이적 항원 결합 분자의 제2 항원 결합 도메인에서 사용될 수 있는 추가의 광범위 중화 항체가, 예를 들어, WO 2011/038290; WO 2012/158948; WO 2013/016468; WO 2013/192589; WO 2013/086533; WO 2015/128846; WO 2016/149698; WO 2016/149695; WO 2018/075564; WO 2018/125813; WO 2018/237357, 및 미국 특허 US 9,493,549 및 US 9,879,068에 기술되어 있다. 본 발명의 항체와 조합되거나 공동 투여될 수 있는 CD4bs에서 gp120의 에피토프 또는 영역에 결합하는 추가 항체는, 예를 들어, 문헌[Schommers, *et al.*, *Cell* (2020) 180: 471-489; Freund, *et al.*, *Sci Transl Med* (2017) 9: eaal2144; Diskin, *et al.*, *J Exp Med* (2013) 210: 1235-49; and Scheid, *et al.*, *Science* (2011) 333: 1633-1637]에 기술되어 있다. 상기 간행물은 모든 목적을 위해 전문이 본 출원에 참고로 포함된다.

[0231] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 제2 가변 루프 (V2) 및/또는 Env 삼량체 정점에서 gp120의 에피토프 또는 영역에 결합하고 PG9, PG16, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145, CH01, CH59, PGDM1400, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E, 및 VRC38.01로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체로부터의 CDR 및/또는 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다.

[0232] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 gp120/gp41 인터페이스에서 gp120의 에피토프 또는 영역에 결합하고 PGT-151, CAP248-2B, 35022, 8ANC195, ACS202, VRC34 및 VRC34.01로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체의 CDR 및/또는 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다.

[0233] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 gp120 침묵 표면의 에피토프 또는 영역에 결합하고 항체 VRC-PG05로부터의 제2 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다.

[0234] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 막-근위 영역 (MPER)에서 gp41의 에피토프 또는 영역에 결합하고 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, 및 LN01로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체의 제2 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 막횡단 단백질 gp41의 불변 부위인 KLIC ("KLIC")의 에피토프 또는 영역에 결합하고 클론 3 사람 단클론 항체 (C13hmAb) (Protheragen)의 제2 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Vanini, *et al.*, *AIDS*, (1993) 7 (2):167-74]을 참조한다.

[0235] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 gp41 융합 펩타이드의 에피토프 또는 영역에 결합하고 VRC34 및 ACS202로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체의 제2 VH 및 VL 영역과 경쟁하거나 이를 포함하는 항체를 포함한다.

[0236] 일부 실시 형태에서, 병용 요법은 HIV 항원에 결합하는 다중특이, 예를 들어 이중 특이적 또는 삼중 특이적 항체를 포함한다. HIV 이중 특이적 및 삼중 특이적 항체의 예는 MGD014, B12BiTe, BiLA-SG, TMB-bispecific, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 및 10E8v4/PGT121-VRC01을 포함한다.

[0237] 투여 전에, bNAB는 향상된 약물-유사 특성, 감소된 면역원성, 향상된 ADCC 및 적합한 약동학적 특성을 갖도록 개선될 수 있다. 이러한 항체는 비리온 또는 감염된 세포의 표면에 발현된 HIV 외피 당단백질에 결합하고 바이러스의 직접적인 중화 뿐만 아니라 이들 세포의 강력한 NK, 단핵구 및 PBMC 사멸을 매개하는 것으로 나타났다.

이러한 속성은 항체가 바이러스를 중화시킴으로써 HIV 감염을 치료할 수 있도록 하고 감염된 개체에서 잠복적으로 HIV에 감염된 세포를 사멸 및 제거하여 잠재적으로 HIV에 대한 살균 치료 (sterilizing cure)를 야기할 수 있다.

[0238] 다양한 실시 형태에서, 병용 항-HIV 항체 요법에서 투여되는 모든 항체는 위에 기술된 바와 같이 혈청 반감기를 증가시키고/시키거나 효과기 활성을 향상시키는 Fc 및/또는 번역후 변형을 가질 수 있다.

[0239] 다양한 실시 형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편, 및 임의로 조합된 bNAb는 *생체내* 전달, 예를 들어 투여된 mRNA 또는 조작된 B-세포로부터 *생체내* 발현될 수 있다. *생체내* 전달된 bNAb의 예는 AAV8-VRC07; 항-HIV 항체 VRC01을 암호화하는 mRNA; 및 3BNC117을 암호화하는 조작된 B-세포를 포함한다 (Hartweiger *et al.*, *J. Exp. Med.* 2019, 1301).

[0240] (2) 다른 항-HIV 치료제와의 병용 요법

[0241] 일부 실시 형태에서, 치료학적 유효량의 본 출원에 개시된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 치료학적 유효량의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3개, 1 또는 2개, 또는 1 내지 3개)의 추가 치료제와 조합하여 사람에게 투여함을 포함하여, 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 사람에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 하나의 실시 형태에서, 치료학적 유효량의 본 출원에 개시된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 치료학적 유효량의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3개, 1 또는 2개, 또는 1 내지 3개)의 추가 치료제와 조합하여 사람에게 투여함을 포함하여, 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 사람에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0242] 하나의 실시 형태에서, 본 출원에 개시된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3개, 1 또는 2개, 또는 1 내지 3개)의 추가 치료제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0243] 일부 실시 형태에서, 치료학적 유효량의 본 출원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 HIV 감염을 치료하는데 적합한 치료학적 유효량의 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0244] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 추가 치료제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2개의 추가 치료제와 조합된다. 또 다른 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3개의 추가 치료제와 조합된다. 추가 실시 형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4개의 추가 치료제와 조합된다. 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 추가 치료제는 동일한 부류의 치료제 (예를 들어, 하나 이상의 항-HIV 광범위 중화 항체)로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/있거나 다양한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0245] HIV 병용 요법의 투여

[0246] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 추가 치료제와 공동 투여된다. 하나 이상의 추가 치료제와 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 공동 투여는 일반적으로 치료학적 유효량의 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편 및 하나 이상의 추가 치료제가 둘 다 환자의 신체에 존재하도록 하는 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편과 하나 이상의 추가 치료제의 동시 또는 순차 투여를 지칭한다. 순차적으로 투여되는 경우, 병용은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0247] 공동 투여는 동시 투여 및 하나 이상의 추가 치료제의 단위 투여량의 투여 전 또는 후에 본 출원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 단위 투여량의 투여를 포함한다. 예를 들면, 본 출원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 추가 치료제를 투여한지 몇 초, 몇 분, 몇 시간 또는 며칠 이내에 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 단위 용량이 먼저 투여된 다음 몇 초, 몇 분, 몇 시간 또는 며칠 이내에 하나 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 하나 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 다음 몇 초, 몇 분, 몇 시간 또는 며칠 이내에 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 단위 용량이 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 단위 용량이 먼저 투여된 다음 몇 시간 (예를 들어, 1-12시간, 1-24시간, 1-36시간, 1-48시간, 1-60시간, 1-72시간) 후에 하나 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 다음 몇 시간 (예를 들어, 1-12시간, 1-24시간, 1-36시간, 1-48시간, 1-60시간, 1-72시간) 후에 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 단위 용량이 투여된다.

[0248] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편은 환자에게 동시 투여를 위한 단일 투여 형태로, 예를 들어 경구, 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 위한 고체, 액체 또는 현탁액 투여 형태로 하나 이상의 추가 치료제와 조합된다.

[0249] 일부 실시 형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV를 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있는 액체 용액 또는 현탁액으로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 액체 용액 또는 현탁액은 HIV 치료를 위한 또 다른 활성 성분, 예를 들어 HIV 프로테아제 억제제, 역전사 효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 또는 비-뉴클레오타이드 억제제, 역전사 효소의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비축매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 이들의 조합을 함유할 수 있다.

[0250] 일부 실시 형태에서, 이러한 액체 용액 또는 현탁액은 1일 1회, 매주 1회 (즉, QW), 격주 1회 (즉, 격주 1회 또는 2주에 1회 또는 Q2W), 매달 1회 (즉, QM) 또는 격월로 1회 투여 (즉, 두 달에 한 번, 또는 2개월마다 1회 또는 Q2M) 투여 또는 투여 간격에 적합하다. 일부 실시 형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 1일 1회, 매주 1회 (즉, QW), 격주 1회 (즉, 2주에 한 번, 또는 2주마다 1회 또는 Q2W), 매월 1회 (즉, QM), 격월 1회 투여 (즉, 두 달에 한 번, 또는 2개월마다 1회 또는 Q2M), 3개월에 1회 (즉, Q3M), 4개월에 1회 (즉, Q4M) 투여된다.

[0251] HIV 병용 요법

[0252] 상기 실시 형태에서, 추가 치료제는 항-HIV 제제일 수 있다. HIV 프로테아제 억제제, 역전사 효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 또는 비-뉴클레오타이드 억제제, 역전사 효소의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-축매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, HIV 캡시드 억제제, HIV Tat 또는 Rev 억제제, 면역조절제, (예를 들어, 면역자극제), 면역치료제, 면역조절제, 면역치료제, 항체-약물 접합체, 유전자 개질제, 유전자 편집기 (예를 들어, CRISPR/Cas9, 징크 핑거 뉴클레아제, 귀소 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 요법 (예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포, CAR-T, 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T, 자가 T 세포 요법), 잠복 역전제 (latency reversing agent), HIV 캡시드를 표적으로 하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중 특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 기질 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스템 이성화효소 A 조절제, 단백질 이황화 이성화효소 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 지방산 합성효소 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제 (예를 들어, Nef 억제제), Hck 타이로신 키나제 조절제, 혼합 계통 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로사이클린 조절제, CDK-4 억제제, CDK-6 억제제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 포획 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 테옥시시딘 키나제 억제제, 사이클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 역전사 효소 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, mTOR 복합체 1 억제제, mTOR 복합체 2 억제제, P-당단백질 조절제, TAT 단백질 억제제, 프롤릴엔도펩티다제 억제제, 포스포리파제 A2 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법, TNF 알파 리간드 억제제, IFN 길항제, HIV 백신, 및 이들의 조합.

[0253] 일부 실시 형태에서, 추가 치료제는 HIV에 대한 병용 약물, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 역전사 효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비축매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 (융합) 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복 역전제, HIV 캡시드 억제제, HIV Tat 또는 Rev 억제제, 면역조절제 (예를 들어, 면역자극제), 면역치료제, 면역-기반 요법, PI3K 억제제, HIV 항체, 및 이중 특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0254] HIV 병용 약물

[0255] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 추가 항-HIV 치료제와 조합된다. 조합될 수 있는 예시적인 항-HIV 치료제는 제한 없이 ATRIPLA® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); COMPLERA® (EVIPLERA®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); STRIBILD® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); TRUVADA® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCovy® (테노포비르 알라펜아미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY® (테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 및 릴피비린); GENVOYA®

(테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 코비시스사트, 및 엘비테그라비르); BIKTARVY (빅테그라비르 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 알라펜아미드), 아데포비르; 아데포비르 디피복실; 코비시스사트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 알라펜아미드 및 엘비테그라비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라펜아미드; 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트; TRIUMEQ® (돌루테그라비르, 아바카비르, 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트, 및 라미부딘; 칼테그라비르; 페길화 칼테그라비르; 칼테그라비르 및 라미부딘; 마라비록; 테노포비르 + 엠트리시타빈 + 마라비록, 엔푸비르티드; ALUVIA® (KALETRA®; 로피나비르 및 리토나비르); COMBIVIR® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); TRIZIVIR® (아바카비르 설페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르 및 코비시스사트; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스사트; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 다루나비르 및 코비시스사트; 돌루테그라비르 및 릴피비린; 돌루테그라비르 및 릴피비린 하이드로클로라이드; 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트, 및 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀, 및 지도부딘; 칼테그라비르 및 라미부딘; 도라비린, 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실; 돌루테그라비르 + 라미부딘, 라미부딘 + 아바카비르 + 지도부딘, 라미부딘 + 아바카비르, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀, 로피나비르 + 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘, 로피나비르 + 리토나비르 + 지도부딘 + 라미부딘, 테노포비르 + 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 하이드로클로라이드, 로피나비르, 리토나비르, 지도부딘 및 라미부딘; 카보테그라비르 + 릴피비린; 엘피다 (엘솔파비린; VM-1500; VM-1500A); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스사트; 아타자나비르 및 코비시스사트; 다루나비르 및 코비시스사트; 아타자나비르; 아타자나비르 설페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포스암프레나비르; 포스암프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에파비렌즈, 라미부딘, 및 엠트리시타빈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 설페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108 (레셉톨); 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀, 및 지도부딘; 아바카비르; 및 아바카비르 설페이트를 포함한다.

[0256] **기타 HIV 약물**

[0257] 본 개시 내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV를 치료하기 위한 기타 약물의 예는 아스페르니그린 C, 아세만난, 알리스포리비르, 반렉, 테페리프론, 가미문, 메텐케팔린, 날트렉손, 프롤라스틴, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-디카페오일린산, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig 유전자 요법, MazF 유전자 요법, 블록에이드, 베비리마트 유도체, ABX-464, AG-1105, APH-0812, 브리오스타틴 유사체, BIT-225, CYT-107, CS-TATI-1, 플루오로-베타-D-아라비노스 핵산 (FANA)-개질된 안티센스 올리고뉴클레오타이드, FX-101, 그리피스신, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, 하이드록시클로로퀸, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, MK-8591 (이슬라트라비르), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, M1-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, 2-CLIPS 펩타이드, HRF-4467, 트롬보스폰딘 유사체, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, rfhsP-D, [¹⁸F]-MC-225, URM-099-C, RES-529, 및 VIR-576을 포함한다.

[0258] **HIV 프로테아제 억제제**

[0259] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 프로테아제 억제제와 조합된다. HIV 프로테아제 억제제의 예는 암프레나비르, 아타자나비르, 브레카나비르, 다루나비르, 포스암프레나비르, 포스암프레나비르 칼슘, 인디나비르, 인디나비르 설페이트, 로피나비르, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 리토나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 티프라나비르, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031, 및 TMC-310911을 포함한다.

[0260] **HIV 리보뉴클레아제 H 억제제**

[0261] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 리보뉴클레아제 H 억제제와 조합된다. 조합될 수 있는 HIV 리보뉴클레아제 H 억제제의 예는 NSC-727447을 포함한다.

[0262] **HIV Nef 억제제**

[0263] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV Nef 억제제와 조합된다. 조합될 수 있는 HIV Nef 억제제의 예는 FP-1을 포함한다.

[0264] **HIV 역전사 효소 억제제**

[0265] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 비-뉴클레오사이드 또는 비-뉴클레오타이드 억제제와 조합된다. 역전사 효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 또는 비-뉴클레오타이드 억제제의 예는 다피비린, 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, VM-1500A-LAI, PF-3450074, 엘술파비린 (서방출 경구, HIV 감염), 엘술파비린 (지효성 주사 가능한 나노현탁액, HIV 감염), 및 엘술파비린 (VM-1500)을 포함한다.

[0266] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제와 조합된다. 역전사 효소의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제의 예는 아테포비르, 아테포비르 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라펜아미드, 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 옥타데실옥시에틸 에스테르 (AGX-1009), 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, VIDEX® 및 VIDEX EC® (디다노신, ddI), 아바카비르, 아바카비르 셀레이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 쉐사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비르, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, 로바푸비르 에탈라펜아미드 (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500, 및 KP-1461을 포함한다.

[0267] **HIV 인테그라제 억제제**

[0268] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 인테그라제 억제제와 조합된다. HIV 인테그라제 억제제의 예는 엘비테그라비르, 엘비테그라비르 (서방형 마이크로캡슐), 커큐민, 커큐민의 유도체, 치코르산, 치코르산의 유도체, 3,5-디카페오일린산, 3,5-디카페오일린산의 유도체, 아우린트리카복실산, 아우린 트리카복실산의 유도체, 카펜산 페네틸 에스테르, 카펜산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 케르세틴, 케르세틴의 유도체, 랄테그라비르, 폐길화 랄테그라비르, 둘루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, 카보테그라비르 (지효성 주사제), 디케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레진, M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤디술포산, T-169, STP-0404, VM-3500, 및 카보테그라비르를 포함한다.

[0269] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제 (NCINI)와 조합된다. HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제 (NCINI)의 예는 CX-05045, CX-05168, 및 CX-14442를 포함한다.

[0270] **HIV 진입 억제제**

[0271] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 진입 억제제와 조합된다. HIV 진입 (융합) 억제제의 예는 AAR-501, LBT-5001, 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, gp120 억제제, gp160 억제제, 및 CXCR4 억제제를 포함한다.

[0272] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 CCR5 억제제와 조합된다. CCR5 억제제의 예는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 마라비록 (지효성 주사 가능한 나노에멀전), 세니크리비록, 레론리맵 (PRO-140), 아답타비르 (RAP-101), 니페비록 (TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중 특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리캡타이드 C25P, TD-0680, 티오라비록, 및 vMIP (Haimipu)를 포함한다.

[0273] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 CXCR4 억제제와 조합된다. CXCR4 억제제의 예는 플렉사포르, ALT-1188, N15 캡타이드, 및 vMIP (Haimipu)를 포함한다.

[0274] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 gp41 억제제와 조합된다. gp41 억제제의 예는 알부비르티드, 엔푸비르티드, 그리피스신 (gp41/gp120/gp160 억제제), BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오베터, 엔푸비르티드 바이오시밀러, HIV-1 융합 억제제 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, C13hmAb, PIE-12 삼량체, 및 시푸비르티드를 포함한다.

[0275] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 CD4 부착 억제제와 조합된다. CD4 부착 억

제제의 예는 이발리주압 및 CADA 유사체를 포함한다.

[0276] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 gp120 억제제와 조합된다. gp120 억제제의 예는 항-HIV 살미생물제, Radha-108 (레셉톨) 3B3-PE38, 반렉, 벤토나이트-기반 나노의약품, 포스탐사비르 트로메타민, IQP-0831, VVX-004, 및 BMS-663068을 포함한다.

[0277] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 gp160 억제제와 조합된다. 조합될 수 있는 gp160 억제제의 예는 팅키놀린을 포함한다.

[0278] HIV 성숙 억제제

[0279] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 성숙 억제제와 조합된다. HIV 성숙 억제제의 예는 BMS-955176, GSK-3640254, 및 GSK-2838232를 포함한다.

[0280] 잠복 역전제

[0281] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 잠복 역전제와 조합된다. 본 출원에 기술된 하나 이상의 다중-특이적 항원 결합 분자와 조합될 수 있는 잠복 역전제의 예는 IL-15 수용체 효능제 (예를 들어, ALT-803; 인터류킨-15/Fc 융합 단백질 (예를 들어, XmAb24306); 재조합 인터류킨-15 (예를 들어, AM0015, NIZ-985); 폐길화 IL-15 (예를 들어, NKTR-255)); 톨-유사 수용체 (TLR) 효능제 (TLR7 효능제, 예를 들어 GS-9620 및 TLR8 효능제, 예를 들어 GS-9688 포함), 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 프로테아좀 억제제, 예를 들어 벨케이드, 단백질 키나제 C (PKC) 활성화제, Smyd2 억제제, BET-브로모도메인 4 (BRD4) 억제제, 이오노마이신, IAP 길항제 (아포토시스 단백질의 억제제, 예를 들어 APG-1387, LBW-242), SMAC 모방체 (시아파비르, TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406 포함), Debio-1143, PMA, SAHA (수베라닐로하이드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드 및 하이드록삼산), NIZ-985, IL-15 조절 항체 (IL-15, IL-15 융합 단백질 및 IL-15 수용체 효능제, 예를 들어 ALT-803 포함), JQ1, 디설피람, 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 억제제, 예를 들어 라르가졸 유사체, APH-0812, 및 GSK-343을 포함한다. HDAC 억제제의 예는 로미덱신, 보리노스타트, 및 파노비노스타트를 포함한다. PKC 활성화제의 예는 인돌라탐, 프로스트라틴, 인제놀 B, 및 DAG-락톤을 포함한다.

[0282] 톨-유사 수용체 (TLR) 효능제

[0283] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 톨-유사 수용체 (TLR)의 효능제, 예를 들어 TLR1 (NCBI 유전자 ID: 7096), TLR2 (NCBI 유전자 ID: 7097), TLR3 (NCBI 유전자 ID: 7098), TLR4 (NCBI 유전자 ID: 7099), TLR5 (NCBI 유전자 ID: 7100), TLR6 (NCBI 유전자 ID: 10333), TLR7 (NCBI 유전자 ID: 51284), TLR8 (NCBI 유전자 ID: 51311), TLR9 (NCBI 유전자 ID: 54106), 및/또는 TLR10 (NCBI 유전자 ID: 81793)의 효능제와 조합된다. 본 출원에 기술된 하나 이상의 다중-특이적 항원 결합 분자와 공동 투여되거나 조합될 수 있는 예시적인 TLR7 효능제는 제한 없이 AL-034, DSP-0509, GS-9620 (베사톨리모드), 베사톨리모드 유사체, LHC-165, TMX-101 (이미퀴모드), GSK-2245035, 레시퀴모드, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, 림툽, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, 및 US 2010/0143301 (Gilead Sciences), US 2011/0098248 (Gilead Sciences) 및 US 2009/0047249 (Gilead Sciences), US 2014/0045849 (Janssen), US 2014/0073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), US 2014/0350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), US 2008/0234251 (Array Biopharma), US 2008/0306050 (Array Biopharma), US 2010/0029585 (Ventirx Pharma), US 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US 2011/0118235 (Ventirx Pharma), US 2012/0082658 (Ventirx Pharma), US 2012/0219615 (Ventirx Pharma), US 2014/0066432 (Ventirx Pharma), US 2014/0088085 (Ventirx Pharma), US 2014/0275167 (Novira Therapeutics) 및 US 2013/0251673 (Novira Therapeutics)에 기술된 화합물을 포함한다. 공동 투여될 수 있는 TLR7/TLR8 효능제는 NKTR-262, 텔라톨리모드 및 BDB-001이다. 본 출원에 기술된 하나 이상의 다중-특이적 항원 결합 분자와 공동 투여되거나 조합될 수 있는 TLR8 효능제의 예는 제한 없이 E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, 모톨리모드, 레시퀴모드, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, 및 US 2014/0045849 (Janssen), US 2014/0073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), US 2014/0350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), US 2008/0234251 (Array Biopharma), US 2008/0306050 (Array Biopharma), US 2010/0029585 (Ventirx Pharma), US 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US 2011/0118235 (Ventirx Pharma), US 2012/0082658 (Ventirx Pharma), US 2012/0219615 (Ventirx Pharma), US 2014/0066432 (Ventirx Pharma), US 2014/0088085 (Ventirx Pharma), US 2014/0275167 (Novira Therapeutics) 및 US 2013/0251673 (Novira Therapeutics)에 기술된 화합물을 포함한다.

다. 공동 투여될 수 있는 TLR9 효능제의 예는 제한 없이 AST-008, 코비톨리모드, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, 리테니모드, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레피톨리모드 (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, 텔소톨리모드 및 PUL-042를 포함한다. TLR3 효능제의 예는 린타톨리모드, 폴리-ICLC, RIBOXXON®, 아폭심, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, 및 ND-1.1을 포함한다. TLR4 효능제의 예는 G-100, 및 GSK-1795091을 포함한다.

[0284] 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제

[0285] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 히스톤 데아세틸라제, 예를 들어, 히스톤 데아세틸라제 1, 히스톤 데아세틸라제 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; 유전자 ID: 9734)의 억제제와 조합된다. HDAC 억제제의 예는 제한 없이 아벡시노스타트, ACY-241, AR-42, BEBT-908, 벨리노스타트, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CT-101, CUDC-907 (피메피노스타트), 엔티노스타트, 기비노스타트, 모세티노스타트, 파노비노스타트, 프라시노스타트, 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 레스미노스타트, 리콜리노스타트, 로미렙신, SHP-141, TMB-ADC, 발프로산 (VAL-001), 보리노스타트, 티노스타무스틴, 레메티노스타트 및 엔티노스타트를 포함한다.

[0286] 사이클린 의존성 키나제 (CDK) 억제제 또는 길항제

[0287] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 사이클린 의존성 키나제 (CDK), 예를 들어, 사이클린 의존성 키나제 4 (CDK4; NCBI 유전자 ID: 1019), 사이클린 의존성 키나제 6 (CDK6; NCBI 유전자 ID: 1021), 사이클린 의존성 키나제 9 (CDK9; NCBI 유전자 ID: 1025)의 억제제 또는 길항제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, CDK4/CDK6/CDK9 억제제 또는 길항제는 VS2-370으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0288] 인터페론 유전자 자극제 (STING) 효능제

[0289] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 인터페론 유전자 자극제 (STING)와 조합된다. 일부 실시 형태에서, STING 수용체 효능제 또는 활성제는 ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-디메틸크산테논-4-아세트산 (DMXAA), 사이클릭-GAMP (cGAMP), 및 사이클릭-디-AMP로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0290] RIG-I 효능제

[0291] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 DExD/H-box 헬리카제 58 (DDX58; *a.k.a.*, RIG-I, RIG1, RIGI, RLR-1, SGMRT2; NCBI 유전자 ID: 23586)의 효능제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 제제는 RIG-I 조절제, 예를 들어 RGT-100, 또는 NOD2 조절제, 예를 들어 SB-9200 (*a.k.a.*, GS 9992; 이나리기비르), 및 IR-103과 조합된다. 예시적인 RIG-I 효능제는 문헌[Hemann, *et al.*, J Immunol May 1, 2016, 196 (1 Supplement) 76.1]에 기술된 KIN1148이다. 추가 RIG-I 효능제는, 예를 들어, 문헌[Elion, *et al.*, Cancer Res. (2018) 78 (21):6183-6195; and Liu, *et al.*, J Virol. (2016) 90 (20):9406-19]에 기술되어 있다. RIG-I 효능제는, 예를 들어, Invivogen (invivogen.com)로부터 상업적으로 이용 가능하다.

[0292] LAG-3 및 TIM-3 억제제

[0293] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 항-TIM-3 (*a.k.a.*, A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 항체 (HAVCR2; NCBI 유전자 ID: 84868), 예를 들어 TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 항-LAG-3 (림프구 활성화) (NCBI 유전자 ID: 3902) 항체, 예를 들어 렐라틀리맵 (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385와 조합된다.

[0294] 캡시드 억제제

[0295] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 캡시드 억제제와 조합된다. 본 개시 내용의 제제와 조합될 수 있는 캡시드 억제제의 예는 캡시드 중합 억제제 또는 캡시드 교란 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7 (NCp7) 억제제, 예를 들어 아조디카본아미드, HIV p24 캡시드 단백질 억제제, GS-6207 (레나카파비르), GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, 및 AVI-CAN1-15 시리즈, PF-3450074, 및 국제 특허 공개 WO 2019/087016에 기술된 화합물을 포함한다.

[0296] 면역-기반 요법

[0297] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 면역-기반 요법과 조합된다. 면역-기반 요

법의 예는 톨-유사 수용체 (TLR) 조절제, 예를 들어 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, AND TLR13; 세포 예정사 단백질 1 (PD-1) 조절제; 예정사-리간드 1 (PD-L1) 조절제; IL-15 조절제 (예를 들어, IL-15 수용체 효능제 (예를 들어, ALT-803; 인터류킨-15/Fc 융합 단백질 (예를 들어, XmAb24306); 재조합 인터류킨-15 (예를 들어, AM0015, NIZ-985); 폐길화 IL-15 (예를 들어, NKTR-255)); 더마비르; 인터류킨-7; 플라케닐 (하이드록시클로로퀸); 프롤류킨 (알데스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; 폐길화된 인터페론 알파; 인터페론 감마; 하이드록시우레아; 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 이의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF); 리바비린; 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI); 게론; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 놀페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, RPI-MN, STING 조절제, RIG-I 조절제, NOD2 조절제, SB-9200, 및 IR-103을 포함한다.

[0298] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 TLR 효능제와 조합된다. TLR 효능제의 예는 제한 없이 다음을 포함한다: 베사톨리모드 (GS-9620), 레피톨리모드, 텔소톨리모드, 린타톨리모드, DSP-0509, AL-034, G-100, 코비톨리모드, AST-008, 모톨리모드, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, 텔라톨리모드.

[0299] CD47 표적화제

[0300] 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 SIRP α에 대한 CD47의 결합을 방해하는 제제, 예를 들어 CD47을 표적화하는 제제 또는 SIRP α를 표적화하는 제제와 조합된다. 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 CD47의 억제제 (IAP, MER6, OA3; NCBI 유전자 ID: 961)와 조합된다. CD47 억제제의 예는 제한 없이 항-CD47 mAbs (Vx-1004), 항-사람 CD47 mAbs (CNT0-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, 사람화 항-CD47 항체 (Hu5F9-G4; 마그롤리맵), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, 및 TTI-621을 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD47 억제제는 마그롤리맵이다.

[0301] 면역 체크포인트 수용체 단백질 조절제

[0302] 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 억제성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제 및/또는 하나 이상의 자극성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체의 하나 이상의 자극제, 활성화제 또는 효능제와 조합된다. 억제성 면역 체크포인트의 차단 또는 억제는 T 세포 또는 NK 세포 활성화를 긍정적으로 조절하고 감염된 세포의 면역 회피를 방지할 수 있다. 자극성 면역 체크포인트의 활성화 또는 자극은 감염 치료제에서 면역 체크포인트 억제제의 효과를 증대시킬 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체는 T 세포 반응을 조절한다 (예를 들어, 문헌[Xu, *et al.*, J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110]에 검토됨). 다양한 실시 형태에서, 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체는 NK 세포 반응을 조절한다 (예를 들어, 문헌[Davis, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:64-75 and Chiossone, *et al.*, Nat Rev Immunol. (2018) 18 (11):671-688]에 검토됨).

[0303] 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편과 조합될 수 있는 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체의 예는 제한 없이 CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1 (VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체 (VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 구성원 11 (IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포독성 수용체 3 리간드 1 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-결합 2 (HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동-자극제 (ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드 (ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 4 (TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 구성원 4 (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (B 및 T 림프구 관련 (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩타이드-관련 서열 A (MICA); MHC 클래스 I 폴리펩타이드-관련 서열 B (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 (PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); 폴리오마바이러스 수용체 (PVR) 세포 부착 분자 (PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유 (PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체 (TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4 (TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈렉틴 9 (LGALS9); 림프구 활성화 3 (LAG3, CD223); 신호 림프구성 활성화 분자 계열 구성원 1 (SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9 (LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 계열 구성원 6 (SLAMF6, CD352); SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1 (ULBP1); UL16 결합 단

백질 2 (ULBP2); UL16 결합 단백질 3 (ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E (RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G (RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L (RAET1L; ULBP6); 림프구 활성화 3 (CD223); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1 (KLRC1, NKG2D, CD314); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C3 (KLRC3, NKG2E); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C4 (KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1 (KLRD1); 및 SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7)을 포함한다.

[0304] 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 T 세포 억제성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제와 조합된다. 예시적인 T 세포 억제성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체는 제한 없이 CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 리간드 2 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1 (PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1 (VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체 (VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 구성원 11 (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEM); CD272 (B 및 T 림프구 관련 (BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유 (PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체 (TIGIT); 림프구 활성화 3 (LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9 (LGALS9); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3); 및 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1)을 포함한다. 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 T 세포 자극성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체의 하나 이상의 효능제 또는 활성화제와 조합된다. 예시적인 T-세포 자극성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체는 제한 없이 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공동자극제 (ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드 (ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 4 (TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 구성원 4 (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; 렉틴 세포 부착 분자 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), 폴리오바이러스 수용체 (PVR) 세포 부착 분자 (PVR, CD155)를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Xu, *et al.*, J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110]을 참조한다.

[0305] 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제와 조합된다. 예시적인 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체는 제한 없이 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2 (KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3 (KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1 (KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); 및 살해 세포 렉틴-유사 수용체 D1 (KLRD1, CD94)을 포함한다. 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체의 하나 이상의 효능제 또는 활성화제와 조합된다. 예시적인 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 억제제 또는 수용체는 제한 없이 CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1 (KLRC1, NKG2D, CD314); SLAM 계열 구성원 7 (SLAMF7)을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Davis, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:64-75; Fang, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:37-54; and Chiossone, *et al.*, Nat Rev Immunol. (2018) 18 (11):671-688]을 참조한다.

[0306] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) 또는 CTLA4의 단백질성 (예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 또는 항체 모방체) 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) 또는 CTLA4의 유기 소분자 억제제를 포함한다.

[0307] 공동 투여될 수 있는 CTLA4의 억제제의 예는 제한 없이 이필리무맙, 트레멜리무맙, BMS-986218, AGEN1181,

AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, 뿐만 아니라 다중-특이적 억제제 FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), 및 AK-104 (CTLA4/PD-1)를 포함한다.

[0308] 공동 투여될 수 있는 PD-L1 (CD274) 또는 PD-1 (PDCD1)의 억제제의 예는 제한 없이 펩티도리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 피딜리주맙, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), 스파르탈리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (티슬레리주맙), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (토리팔리주맙), JNJ-63723283, 제놀립주맙 (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (캄델리주맙), Sym-021, ABBV-181 (부디갈리주맙), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (도스타리주맙), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (신틸리주맙), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, 뿐만 아니라 다중-특이적 억제제 FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (PD-L1/TGF β -EC 도메인), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), 및 INBRX-105 (4-1BB/PDL1)를 포함한다.

[0309] 일부 실시 형태에서, CD274 또는 PDCD1의 소분자 억제제는 GS-4224, GS-4416, INCB086550, 및 MAX10181로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CTLA4의 소분자 억제제는 BPI-002를 포함한다.

[0310] 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편은 항-TIGIT 항체, 예를 들어 에티길리주맙, BMS-986207, 티라글루맙 (*a.k.a.*, MTIG-7192A; RG-6058; RO 7092284), AGEN1307, AGEN1327, AGEN1777, COM-902, IBI-939, AB154, MG1131 및 EOS884448 (EOS-448)와 조합된다.

[0311] TNF 수용체 수퍼패밀리 (TNFRSF) 구성원 효능제 또는 활성화제

[0312] 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 TNF 수용체 수퍼패밀리 (TNFRSF) 구성원의 효능제, 예를 들어 TNFRSF1A (NCBI 유전자 ID: 7132), TNFRSF1B (NCBI 유전자 ID: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; NCBI 유전자 ID: 7293), TNFRSF5 (CD40; NCBI 유전자 ID: 958), TNFRSF6 (FAS, NCBI 유전자 ID: 355), TNFRSF7 (CD27, NCBI 유전자 ID: 939), TNFRSF8 (CD30, NCBI 유전자 ID: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, NCBI 유전자 ID: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, NCBI 유전자 ID: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, NCBI 유전자 ID: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, NCBI 유전자 ID: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, NCBI 유전자 ID: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, NCBI 유전자 ID: 8792), TNFRSF11B (NCBI 유전자 ID: 4982), TNFRSF12A (CD266, NCBI 유전자 ID: 51330), TNFRSF13B (CD267, NCBI 유전자 ID: 23495), TNFRSF13C (CD268, NCBI 유전자 ID: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, NCBI 유전자 ID: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, NCBI 유전자 ID: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, NCBI 유전자 ID: 8784), TNFRSF19 (NCBI 유전자 ID: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, NCBI 유전자 ID: 27242), 및 TNFRSF25 (DR3, NCBI 유전자 ID: 8718) 중의 하나 이상의 효능제와 조합된다.

[0313] 공동 투여될 수 있는 항-TNFRSF4 (OX40) 항체의 예는 제한 없이 MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (타볼릭시주맙), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, 및 WO 2016/179517, WO 2017/096179, WO 2017/096182, WO 2017/096281 및 WO 2018/089628에 기술된 것들을 포함한다.

[0314] 공동 투여될 수 있는 항-TNFRSF5 (CD40) 항체의 예는 제한 없이 RG7876, SEA-CD40, APX-005M, 및 ABBV-428을 포함한다.

[0315] 일부 실시 형태에서, 항-TNFRSF7 (CD27) 항체 바릴루맙 (CDX-1127)이 공동 투여된다.

[0316] 공동 투여될 수 있는 항-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) 항체의 예는 제한 없이 우렐루맙, 우토밀루맙 (PF-05082566), AGEN2373, 및 ADG-106을 포함한다.

[0317] 공동 투여될 수 있는 항-TNFRSF18 (GITR) 항체의 예는 제한 없이 MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, 및 WO 2017/096179, WO 2017/096276, WO 2017/096189 및 WO 2018/089628에 기술된 것들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF4 (OX40) 및 TNFRSF18 (GITR)을 공동-표적화하는 항체 또는 이의 단편이 공동 투여된다. 이러한 항체는, 예를 들어, WO 2017/096179 및 WO 2018/089628에 기술되어 있다.

[0318] **인터류킨 수용체 효능제**

[0319] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 인터류킨 수용체 효능제, 예를 들어 IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12 효능제; IL-2 수용체 효능제, 예를 들어 프로류킨 (알데스류킨, IL-2); 폐길화 IL-2 (예를 들어, NKTR-214); IL-2의 개질된 변이체 (예를 들어, THOR-707), 벤페그알데스류킨, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, 네오-2/15; IL-15 수용체 효능제, 예를 들어 ALT-803, NKTR-255, 및 het IL-15, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, IL-15 신티린 (폐길화 IL-15), P-22339, 및 IL-15 -PD-1 융합 단백질 N-809의 예와 조합되고; IL-7의 예는 CYT-107을 포함한다.

[0320] 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편과 조합될 수 있는 추가 인터류킨 수용체 효능제의 예는 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; 폐길화된 인터페론 알파; 인터페론 감마; CDX-301과 같은 Flt3 효능제; 게론; 놉페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, RPI-MN을 포함한다.

[0321] **이중 특이적 및 삼중 특이적 자연 살해 (NK)-세포 관여항체**

[0322] 다양한 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 NK 세포 활성화 수용체, 예를 들어 CD16A, C형 력틴 수용체 (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H, 및 NKG2F), 자연 세포독성 수용체 (NKp30, NKp44, 및 NKp46), 살해 세포 C형 력틴-유사 수용체 (NKp65, NKp80), Fc 수용체 FcγR (항체 의존성 세포성 세포독성을 매개함), SLAM 계열 수용체 (예를 들어, 2B4, SLAMF6 및 SLAMF7), 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체 (KIR) (KIR-2DS 및 KIR-3DS), DNAM-1 및 CD137 (4-1BB)에 대한 이중 특이적 NK-세포 관여항체 (BiKE) 또는 삼중 특이적 NK-세포 관여항체 (TriKE) (예를 들어, Fc를 갖지 않음) 또는 이중 특이적 항체 (예를 들어, Fc를 가짐)와 조합된다. 공동 투여될 수 있는 예시적인 항-CD16 이중 특이적 항체, BiKE 또는 TriKE는 AFM26 (BCMA/CD16A) 및 AFM-13 (CD16/CD30)을 포함한다. 적절하게, 항-CD16 결합 이중 특이적 분자는 Fc를 가질 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. BiKE 및 TriKE는 예를 들어 문헌[Felices, *et al.*, Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346; Fang, *et al.*, Semin Immunol. (2017) 31:37-54]에 기술되어 있다. 삼중 특이적 NK 세포 관여항체 (TriKE)의 예는 OXS-3550, 및 CD16-IL-15-B7H3 TriKE를 포함한다.

[0323] **포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제**

[0324] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 PI3K 억제제와 조합된다. PI3K 억제제의 예는 이텔랄리십, 알펠리십, 부팔리십, CAI 오로테이트, 코판리십, 두벨리십, 게다톨리십, 네라티닙, 파놀리십, 페리포신, 픽틸리십, 필라랄리십, 푸퀴티닙 메실레이트, 리고세르티브, 리고세르티브 나트륨, 소놀리십, 타셀리십, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, 및 ZSTK-474를 포함한다.

[0325] **알파-4/베타-7 길항제**

[0326] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 알파-4/베타-7 길항제와 조합된다. 인테그린 알파-4/베타-7 길항제의 예는 PTG-100, TRK-170, 아브릴루맙, 에트룰리주맙, 카로테그라스트 메틸, 및 베돌리주맙을 포함한다.

[0327] **약동학적 인헨서**

[0328] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 약동학적 인헨서와 조합된다. 약동학적 인헨서의 예는 코비시스사트 및 리토나비르를 포함한다.

[0329] **추가 치료제**

[0330] 추가 치료제의 예는 WO 2004/096286 (Gilead Sciences); WO 2006/015261 (Gilead Sciences); WO 2006/110157 (Gilead Sciences); WO 2012/003497 (Gilead Sciences); WO 2012/003498 (Gilead Sciences); WO 2012/145728 (Gilead Sciences); WO 2013/006738 (Gilead Sciences); WO 2013/159064 (Gilead Sciences); WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco); WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim); WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim); WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 2010/0143301 (Gilead Sciences) 및 WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0331] **HIV 병용 요법**

- [0332] 특정 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 ATRIPLA® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); COMPLERA® (EVIPLERA®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); STRIBILD® (엘비테그라비르, 코비시스사트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); TRUVADA® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCOVY® (테노포비르 알라펜아미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY® (테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 및 릴피비린); GENVOYA® (테노포비르 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 코비시스사트, 및 엘비테그라비르); 아테포비르; 아테포비르 디피복실; 코비시스사트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라펜아미드; 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트; TRIUMEQ® (돌루테그라비르, 아바카비르, 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트, 및 라미부딘; 칼테그라비르; 칼테그라비르 및 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; ALUVIA® (KALETRA®; 로피나비르 및 리토나비르); COMBIVIR® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); TRIZIVIR® (아바카비르 설페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스사트; 아타자나비르 및 코비시스사트; 다루나비르 및 코비시스사트; 아타자나비르; 아타자나비르 설페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포스암프레나비르; 포스암프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 설페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 텔라비르딘; 텔라비르딘 메실레이트; Radha-108 (레셉톨); 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀, 및 지도부딘; 아바카비르; 및 아바카비르 설페이트로부터 선택된 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 추가 치료제와 조합된다.
- [0333] 상기 열거된 추가 치료제가 상기 열거된 부류 중 하나 이상에 포함될 수 있다는 것이 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 것이다. 특정 부류는 해당 부류에 나열된 화합물의 기능을 제한하기 위한 것이 아니다.
- [0334] 특정 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 역전사 효소의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제 및 역전사 효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 억제제와 조합된다. 또 다른 특정 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 역전사 효소의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제, 역전사 효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 억제제, 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 역전사 효소의 적어도 하나의 HIV 뉴클레오사이드 억제제, 인테그라제 억제제, 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 또 다른 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 역전사 효소의 2개의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제와 조합된다.
- [0335] 특정 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 또는 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트와 조합된다.
- [0336] 특정 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 또는 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트와 조합된다.
- [0337] 특정 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 및 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제1 추가 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제2 추가 치료제와 조합된다.
- [0338] 특정 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드, 및 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제1 추가 치료제, 및 제2 추가 치료제와 조합되고, 여기서 제2 추가 치료제는 엠트리시타빈이다.
- [0339] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은, 예를 들어, 1mg 내지 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 1000mg 또는 1500mg 범위의 항체 또는 항원 결합 단편의 치료학적 유효량으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합

단편은, 예를 들어, 약 0.1mg/kg 내지 약 0.5mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg, 8mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg 또는 50mg/kg 범위의 항체 또는 항원 결합 단편의 치료학적 유효량으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은, 예를 들어, 약 5mg 내지 약 10mg, 20mg, 25mg, 50mg, 100mg, 125mg, 150mg, 250mg, 300mg, 500mg, 1000mg 또는 1500mg 범위의 항체 또는 항원 결합 단편의 치료학적 유효량으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합된다.

[0340] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 5-30mg 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라펜아미드, 및 200mg 엠트리시타빈과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, 또는 10-30mg 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라펜아미드, 및 200mg 엠트리시타빈과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 10mg 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라펜아미드, 및 200mg 엠트리시타빈과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 25mg 테노포비르 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비르 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라펜아미드, 및 200mg 엠트리시타빈과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 투여량의 각 조합이 구체적이고 개별적으로 나열된 것과 같이 항체 또는 항원 결합 단편의 임의의 투여량 (예를 들어, 본 출원에 기술된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편 1mg 내지 500mg)으로 본 출원에 제공된 제제와 조합된다.

[0341] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 200-400mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200mg 엠트리시타빈과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, 또는 250-400mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200mg 엠트리시타빈과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 300mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실, 및 200mg 엠트리시타빈과 조합된다. 항체 또는 항원 결합 단편은 투여량의 각 조합이 구체적이고 개별적으로 나열된 것과 같이 임의의 투여량 (예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편 1mg 내지 500mg)으로 본 출원에 제공된 제제와 조합된다.

[0342] 지효성 HIV 억제제

[0343] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 지효성 HIV 억제제와 공동 투여될 수 있다. 지효성 HIV 억제제로서 개발되고 있는 약물의 예는 제한 없이 다음을 포함한다: 카보테그라비르 LA, 릴피비린 LA, 임의의 인테그라제 LA, VM-1500 LAI, 마라비록 (LAI), 테노포비르 임플란트, MK-8591 임플란트, 지효성 돌루테그라비르.

[0344] 하나의 실시 형태에서, 키트는 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편을 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3개, 1 또는 2개, 또는 1 내지 3개)의 추가 치료제와 조합하여 포함한다.

[0345] HIV 백신

[0346] 일부 실시 형태에서, 본 출원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 HIV 백신과 조합된다. HIV 백신의 예는 웹타이드 백신, 재조합 소단위 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, HIV MAG DNA 백신, CD4-유래 웹타이드 백신, 백신 조합, 아데노바이러스 벡터 백신 (예를 들어, Ad5, Ad26 또는 Ad35), 시미안 아데노바이러스 (침팬지, 고릴라, 레서스, 즉 rhAd), 아데노-관련 바이러스 벡터 백신, 침팬지 아데노바이러스 백신 (예를 들어, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), 콕사키바이러스 기반 백신, 장 바이러스 기반 백신, 고릴라 아데노바이러스 백신, 렌티바이러스 벡터 기반 백신, 2분할 또는 3분할 아레나바이러스 기반 백신 (예를 들어, LCMV, 피신테), 삼량체 기반 HIV-1 백신, 홍역 바이러스 기반 백신, 폴라비바이러스 벡터 기반 백신, 담배 모자이크 바이러스 벡터 기반 백신, 수두-대상포진 바이러스 기반 백신, 사람 과라인플루엔자 바이러스 3 (PIV3) 기반 백신, 폭스바이러스 기반 백신 (변형된 백신니아 바이러스 Ankara (MVA), 오르토폭스바이러스-유래 NYVAC, 및 아비포크스바이러스-유래 ALVAC (카나리포크스 바이러스) 균주); 계두 바이러스 기반 백신, 람도바이러스 기반 백신, 예를 들어 수포성 구내염 바이러스 (VSV) 및 마라바바이러스; 재조합 사람 CMV (rhCMV) 기반 백신, 알파바이러스-기반 백신, 예를 들어 쉐리키 삼립열 바이러스, 베네수엘라 말 뇌염 바이러스 및 신드비스 바이러스 (예를 들어, 참조; Lauer, et al., Clin Vaccine Immunol. (2017) 24

(1): e00298-16); LNP 제형화된 mRNA 기반 치료 백신; 및 LNP 제형화된 자가 복제 RNA/자가 증폭 RNA 백신을 포함한다.

[0347] HIV 백신의 예는 제한 없이 항-CD40.Env-gp140 백신, Ad4-EnvC150, BG505 SOSIP.664 gp140 보조용 백신, BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 보조용 백신, Chimigen HIV 백신, ConM SOSIP.v7 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), 단량체성 gp120 HIV-1 하위유형 C 백신, MPER-656 리포솜 하위단위 백신, 리문, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 몰티클라드 DNA 재조합 아데노바이러스-5 (rAd5), rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, 펜박스-G, 펜박스-GP, 펜박스-G/MVA-CMDR, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보조용 백신, 타트이문, GTU-멀티HIV (FIT-06), ChAdV63.HIVcons, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 개그 백신, SeV-EnvF, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-그린/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, N123-VRC-34.01 유도성 에피토프-기반 HIV 백신, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, DNA 및 SCaVII, rcAD26.MOS1.HIV-Env를 암호화하는 Sev 수용체 백신, Ad26.Mod.HIV 백신, Ad26.Mod.HIV + MVA 모자이크 백신 + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신, 예를 들어 슈도비리온 백신, CombiVICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합체 폴리펩타이드 백신, 수지상 세포 백신, gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신 (PIKA 보조제), I i-key/MHC 클래스 II 에피토프 하이브리드 펩타이드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, Pennvax-GP, pp71-결핍 HCMV 백터 HIV gag 백신, 재조합 펩타이드 백신 (HIV 감염), NCI, rgp160 HIV 백신, RNaActive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, 치료 HIV 백신, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미덱신, 변이체 gp120 폴리펩타이드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, DNA.HTI 및 MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; eOD-GT8 60mer 기반 백신, PD-201401, env (A, B, C, A/E)/gag (C) DNA 백신, gp120 (A,B,C,A/E) 단백질 백신, PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs HIV-1 백신 (GLA-SE 보조제), HIV p24gag 프라임-부스트 플라스미드 DNA 백신, HIV-1 ig1b12 중화 VRC-01 항체-자극 항-CD4 백신, MVA-BN HIV-1 백신 접생, UBI HIV gp120, mRNA 기반 예방 백신, VPI-211, 및 TBL-1203HI을 포함한다.

[0348] D. 키트

[0349] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 본 발명의 항체, 폴리펩타이드, 및 핵산을 사용하여 진단 및 예후 검정을 수행하는데 유용한 키트를 추가로 제공한다. 본 발명의 키트는 표지되거나 표지되지 않은 형태의 본 발명의 HIV 항체, 폴리펩타이드 또는 핵산을 포함하는 적합한 용기를 포함한다. 또한, 항체, 폴리펩타이드 또는 핵산이 간접 결합 검정에 적합한 표지된 형태로 공급되는 경우, 키트는 적절한 간접 검정을 수행하기 위한 시약을 추가로 포함한다. 예를 들면, 키트는 표지의 특성에 따라 효소 기질 또는 유도체화제를 포함하는 하나 이상의 적합한 용기를 포함할 수 있다. 대조 샘플 및/또는 지침서가 또한 포함될 수 있다. 본 발명은 또한 PCR 또는 질량 분석에 의해 생물학적 샘플에서 본 발명의 HIV 항체 또는 HIV 항체의 뉴클레오타이드 서열의 존재를 검출하기 위한 키트를 제공한다.

[0350] 일부 실시 형태에서, 키트는 약제학적 유효량의 항-HIV 제제의 약제학적으로 허용되는 용량 단위를 추가로 포함한다. 2개의 약제학적으로 허용되는 용량 단위는 임의로 단일 약제학적으로 허용되는 용량 단위의 형태를 취할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항-HIV 제제는 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 프로테아제 억제제, 진입 또는 융합 억제제, 및 인테그라제 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것이다.

[0351] 일부 실시 형태에서, 키트는 또한 조성물 및 임의로 정보 자료를 함유하는 용기를 포함한다. 정보 자료는 설명, 교육, 마케팅 또는 본 출원에 기술된 방법 및/또는 치료 효과를 위한 제제의 사용과 관련된 기타 자료일 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 키트는 또한 상기 기술된 바와 같은 추가 치료제를 포함한다. 예를 들면, 키트는 조성물을 함유하는 제1 용기 및 추가 치료제를 위한 제2 용기를 포함한다.

[0352] 키트의 정보 자료는 이의 형태에 있어 제한되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 정보 자료는 조성물의 생산, 농도, 만료 날짜, 배치 또는 생산 현장 정보 등에 대한 정보를 포함할 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 정보 자료는 이를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위해, 예를 들어 적절한 용량, 투여 형태 또는 투여 방식 (예를 들어, 본 출원에 기술된 용량, 투여 형태 또는 투여 방식)으로 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 하나의

실시 형태에서, 지침서는 투여 섭생, 투여 일정, 및/또는 조성물 또는 추가 치료제의 투여 경로를 제공한다. 정보는 인쇄된 텍스트, 컴퓨터-판독 가능 자료, 비디오 녹음, 또는 오디오 녹음, 또는 실질적인 자료에 대한 링크나 주소가 포함된 정보를 포함한 다양한 형식으로 제공될 수 있다.

[0353] 키트는 조성물을 위한 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 키트는 조성물 및 정보 자료에 대한 별도의 용기, 칸막이 또는 구획을 함유한다. 예를 들면, 조성물은 병 또는 바이알에 함유될 수 있고, 정보 자료는 플라스틱 슬리브 또는 패킷에 함유될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 키트의 개별 요소는 분리되지 않은 단일 용기에 함유되어 있다. 예를 들면, 조성물은 라벨 형태로 정보 자료가 부착된 병 또는 바이알에 함유된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 각각이 제제의 하나 이상의 단위 투여 형태 (예를 들어, 본 출원에 기술된 투여 형태)를 함유하는 복수의 개별 용기 (예를 들어, 팩)를 포함한다.

[0354] 키트는 조성물의 투여에 적합한 장치 또는 다른 적합한 전달 장치를 임의로 포함한다. 장치는 제제 중 하나 또는 둘 다가 미리 부하되어 제공될 수 있거나 비어 있지만 부하하기에 적합할 수 있다. 이러한 키트는 키트 내에 함유된 항체를 사람과 같은 동물에게 주사할 수 있도록 하는 주사기를 임의로 함유할 수 있다.

[0355] E. 정의

[0356] 본 개시 내용에 따른 조성물 및 방법의 상세한 설명을 이해하는 것을 돕기 위해, 본 개시 내용의 다양한 양태의 명확한 개시를 용이하게 하기 위해 몇 가지 명시적 정의가 제공된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시 내용이 속하는 기술 분야의 통상의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0357] 본 출원에 사용된 용어 "항체" (Ab)는 단클론 항체, 다클론 항체, 다중 특이적 항체 (예를 들면, 이중 특이적 항체 및 다중 반응성 항체), 및 항체 단편을 포함한다. 따라서, 본 명세서 내에 임의의 문맥에서 사용된 용어 "항체"는 임의의 특이적 결합 구성원, 면역글로불린 부류 및/또는 이소형 (예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA, IgD, IgE 및 IgM); 및 Fab, F(ab')₂, Fv, 및 scFv (단일쇄 또는 관련 엔티티)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 생물학적으로 관련된 단편 또는 이의 특이적 결합 구성원을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 항체는 이항화 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L), 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하는 당단백질인 것으로 당해 분야에서 이해된다. 중쇄는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 중쇄 불변 영역 (CH1, CH2 및 CH3)으로 구성된다. 경쇄는 경쇄 가변 영역 (VL) 및 경쇄 불변 영역 (CL)으로 구성된다. 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 영역은 프레임워크 영역 (FWR) 및 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 4개의 FWR 영역은 상대적으로 보존되는 반면 CDR 영역 (CDR1, CDR2 및 CDR3)은 초가변 영역을 나타내며 NH2 말단에서 COOH 말단으로 다음과 같이 배열된다: FWR1, CDR1, FWR2, CDR2, FWR3, CDR3, FWR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유하는 반면, 이소형에 따라, 불변 영역(들)은 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0358] 또한 본 출원에 사용된 "항체"의 정의에는 키메라 항체, 사람화 항체 및 재조합 항체, 유전자식 비-사람 동물로부터 생성된 사람 항체, 뿐만 아니라 통상의 기술자에게 이용 가능한 농축 기술을 사용하여 라이브러리로부터 선택된 항체가 포함된다.

[0359] "중화 항체"는 시험관내 숙주 및/또는 표적 세포에서 감염을 개시 및/또는 존속시키는 HIV의 능력을 중화시키는 것이다. 본 개시 내용은 중화 사람 단클론 항체를 제공하며, 여기서 항체는 HIV로부터의 항원, 예를 들어 gp120 폴리펩타이드를 인식한다. 일부 실시 형태에서, "중화 항체"는 중화 지수 >1.5 또는 >2.0으로 HIV-1 바이러스, 예를 들어 SF162 및/또는 JR-CSF의 진입을 억제할 수 있다 (Kostrikis LG *et al.*, J. Virol., 70 (1): 445-458 (1996)).

[0360] 일부 실시 형태에서, 중화 항체는 HIV-L을 표적으로 하는 광범위 중화 항체 (예를 들어, 단클론)이다. 용어 "광범위 중화 항체"는 중화 검정에서 하나 이상의 HIV-1 바이러스 종 (다양한 클레이드 및 클레이드 내의 상이한 균주로부터)을 중화시키는 항체를 지칭한다. 광범위 중화 항체는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상의 상이한 HIV-1 균주, 즉 동일하거나 상이한 클레이드에 속하는 균주를 중화할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 광범위 중화 항체는 적어도 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 상이한 클레이드에 속하는 다중 HIV-1 종을 중화할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항체의 억제 농도는 중화 검정에서 투입 바이러스의 약 50%를 중화하기 위해 약 0.0001pg/mL 미만, 약 0.001pg/mL 미만, 약 0.01pg/mL 미만, 약 0.1pg/mL 미만, 약 0.5pg/mL 미만, 약 1.0pg/mL 미만, 약 5pg/mL 미만, 약 10pg/mL 미만, 약 25pg/mL 미만, 약 50pg/mL 미만, 또는 약 100pg/mL 미만 일 수 있다.

- [0361] "항체 단편"은 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역과 같은 온전한 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체 (예를 들면, 참조; 미국 특허 US 5,641,870; Zapata *et al.*, Protein Eng. 8 (10): 1057-1062 [1995]); 단일-쇄 항체 분자; 단일-쇄 가변 단편; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0362] 용어 "가변"은 가변 (V) 도메인의 특정 세그먼트가 항체 사이에서 서열이 광범위하게 다르다는 사실을 지칭한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나, 가변성은 가변 영역의 110개-아미노산 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신, V 영역은 각각 9-12개 아미노산 길이인 "초가변 영역"이라고 하는 극도의 가변성의 더 짧은 영역으로 분리된 15-30개 아미노산의 프레임워크 영역 (FR)이라고 하는 상대적 불변 스트레치로 구성된다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 4개의 FR을 포함하며, 주로 베타 시트 구성을 채택하고, 루프 연결을 형성하고 일부 경우에는 베타 시트 구조의 일부를 형성하는 3개의 초가변 영역으로 연결된다. 각 쇠의 초가변 영역은 FR에 의해 밀접하게 함께 유지되고, 다른 쇠로부터의 초가변 영역과 함께 항체의 항원 결합 부위 형성에 기여한다 (예를 들면, 참조; Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).
- [0363] 본 출원에 사용된 용어 "초가변 영역"은 항원 결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 일반적으로 "상보성 결정 영역" ("CDR")으로부터의 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0364] 본 출원에 사용된 용어 "단클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 용어 "다클론 항체"는 상이한 결정인자 ("에피토프")에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 제제를 지칭한다.
- [0365] 본 출원에 사용된 바와 같이, "대상체"는 사람 및 비-사람 동물을 지칭한다. 비-사람 동물의 예는 모든 척추동물, 예를 들어 비-사람 포유동물, 비-사람 영장류 (특히 고등 영장류), 개, 설치류 (예를 들어, 마우스 또는 래트), 기니피그, 고양이, 및 토끼와 같은 포유동물, 및 조류, 양서류, 파충류 등과 같은 비포유동물을 포함한다. 하나의 실시 형태에서, 대상체는 사람이다. 또 다른 실시 형태에서, 대상체는 실험 동물 또는 질병 모델로 적합한 동물이다.
- [0366] 용어 "폴리펩타이드"는 통상적인 의미로, 즉 아미노산의 서열로서 사용된다. 폴리펩타이드는 생성물의 특정 길이에 제한되지 않는다. 펩타이드, 올리고펩타이드 및 단백질은 폴리펩타이드의 정의 내에 포함되며, 이러한 용어는 달리 구체적으로 지시되지 않는 한 본 출원에서 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 이 용어는 또한 폴리펩타이드의 발현후 변형, 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, 인산화 등, 뿐만 아니라 자연 발생 및 비-자연 발생 둘 다의 당해 분야에 공지된 다른 변형을 포함한다. 폴리펩타이드는 전체 단백질 또는 이의 하위서열일 수 있다. 본 발명의 맥락에서 특정 관심 폴리펩타이드는 항원 또는 HIV-감염 세포에 결합할 수 있는 CDR, VH 및 VL을 포함하는 아미노산 하위서열이다.
- [0367] 폴리펩타이드 "변이체"는, 이 용어가 본 출원에 사용되는 바와 같이, 전형적으로 하나 이상의 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입에 있어서 본 출원에 구체적으로 개시된 폴리펩타이드와는 상이한 폴리펩타이드이다. 이러한 변이체는 자연 발생적일 수 있거나, 예를 들면, 본 발명의 상기 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 변형하고 본 출원에 기술된 바와 같은 폴리펩타이드의 하나 이상의 생물학적 활성을 평가하고/하거나 당해 분야에 잘 알려진 다수의 기술을 사용함으로써 합성적으로 생성될 수 있다.
- [0368] "상동성" 또는 "서열 동일성"은 최대 상동성 퍼센트를 달성하기 위해 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입한 후 비-변이체 서열과 동일한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열 변이체의 잔기 백분율을 지칭한다. 특정 실시 형태에서, 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 변이체는 본 출원에 기술된 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드와 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 상동성을 갖는다.
- [0369] 이러한 변이체 폴리펩타이드 서열은 본 출원에 인용된 서열과 70% 이상 (즉, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상)의 서열 동일성을 공유할 것이다. 추가 실시 형태에서, 기술된 발명은 본 출원에 개시된 아미노산 서열의 다양한 길이의 연속적인 스트레치를 포함하는 폴리펩타이드 단편을 제공한다. 예를 들면, 하나 이상의 본 출원에 개시된 서열의 적어도 약 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150개 또는 그 이상의 연속 펩타이드 뿐만 아니라 이들 사이의 모든 중간 길이를 포함하는 펩타이드 서열이 본 발명에 의해 제공된다.

- [0370] 용어 "핵산" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 단일 가닥 또는 이중 가닥 RNA, DNA, 또는 혼합 중합체를 지칭하기 위해 본 출원에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 폴리뉴클레오타이드는 게놈 서열, 게놈의 및 플라스미드 서열, 및 폴리펩타이드를 발현하거나 발현하도록 조정될 수 있는 더 작은 조각된 유전자 세그먼트를 포함할 수 있다.
- [0371] "단리된 핵산"은 자연적으로 천연 서열을 수반하는 리보솜 및 폴리머라제와 같은 단백질 또는 복합체 뿐만 아니라 다른 게놈 DNA 서열로부터 실질적으로 분리된 핵산이다. 이 용어는 이의 자연 발생 환경으로부터 제거된 핵산 서열을 포함하며 재조합 또는 복제된 DNA 단리물 및 화학적으로 합성된 유사체 또는 이중 시스템에 의해 생물학적으로 합성된 유사체를 포함한다. 실질적으로 순수한 핵산은 단리된 형태의 핵산을 포함한다. 따라서, 이것은 원래 단리된 대로의 핵산을 지칭하며 단리된 핵산에 사람의 손에 의해 나중에 추가되는 유전자 또는 서열을 배제하지 않는다.
- [0372] 폴리뉴클레오타이드 "변이체"는, 이 용어가 본 출원에 사용되는 바와 같이, 전형적으로 하나 이상의 치환, 결실, 추가 및/또는 삽입에 있어서 본 출원에 구체적으로 개시된 폴리펩타이드와는 상이한 폴리뉴클레오타이드이다. 이러한 변이체는 자연 발생적일 수 있거나, 예를 들면, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 변형하고 본 출원에 기술된 바와 같은 암호화된 폴리펩타이드의 하나 이상의 생물학적 활성을 평가하고/하거나 당해 분야에 잘 알려진 다수의 기술을 사용함으로써 합성적으로 생성될 수 있다.
- [0373] 본 출원에 사용된 용어 "세포"는 포유동물 세포 또는 사람 세포와 같지만 이에 제한되지 않는 진핵생물, 다세포종 (예를 들어, 단세포 효모 세포와 대조적으로)의 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 세포일 수 있다. 세포는 단일 엔터티로 존재할 수 있거나 세포의 더 큰 집합체의 일부일 수 있다. 이러한 "세포의 더 큰 집합체"는, 예를 들면, 세포 배양물 (혼합 또는 순수), 조직 (예를 들면, 내피, 상피, 점막 또는 기타 조직), 기관 (예를 들면, 폐, 간, 근육 및 기타 기관), 기관계 (예를 들면, 순환계, 호흡계, 위장계, 비뇨계, 신경계, 외피계 또는 기타 기관계), 또는 유기체 (예를 들어, 조류, 포유동물 등)를 포함할 수 있다.
- [0374] 본 출원에 사용된 "표지"는 "표지된" 항체를 생성하도록 항체에 직접 또는 간접적으로 접합되는 검출 가능한 화합물 또는 구성물을 지칭한다. 표지는 또한 본 출원에 개시된 폴리펩타이드 및/또는 핵산 서열에 접합될 수 있다. 표지는 그 자체로 검출 가능하거나 (예를 들면, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지), 효소 표지의 경우, 검출 가능한 기질 화합물 또는 조성의 화학적 변형을 촉매할 수 있다. 기술된 발명의 항체 및 폴리펩타이드는 또한 예를 들면 정제 또는 진단 적용에 사용하기 위해 에피토프 태그 또는 표지를 포함하도록 변형될 수 있다. 적합한 검출 수단은 방사성 뉴클레오타이드, 효소, 조효소, 형광제, 화학발광제, 발색제, 효소 기질 또는 보조인자, 효소 억제제, 보결 분자단 복합체, 자유 라디칼, 입자, 염료 등과 같지만 이에 제한되지 않는 표지의 사용을 포함한다.
- [0375] 용어 "평가 (assessing)"는 임의의 형태의 측정을 포함하며, 요소가 존재하는지 그렇지 않은지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 용어 "결정 (determining)", "측정 (measuring)", "평가 (evaluating)", "평가 (assessing)" 및 "검정 (assaying)"은 상호 교환 가능하게 사용되며 정량적 및 정성적 결정을 포함한다. 평가는 상대적이거나 절대적일 수 있다. "존재 여부 평가"는 존재하는 것의 양을 결정하는 것 및/또는 존재하는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 본 출원에 사용된 용어 "결정", "측정", "평가" 및 "검정"은 상호 교환 가능하게 사용되며 정량적 및 정성적 결정 둘 다를 포함한다.
- [0376] 용어 "치료하는" 또는 "치료" 또는 "경감"은 상호 교환 가능하게 사용되며 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 지칭하고; 여기서 목적은 표적화된 병리학적 상태 또는 장애를 예방하거나 늦추는 것 (경감)이다. 치료를 필요로 하는 사람들은 이미 장애가 있는 사람들 뿐만 아니라 장애를 가질 경향이 있는 사람들 또는 장애가 예방되어야 하는 사람들을 포함한다. 대상체 또는 포유동물은 본 발명의 방법에 따른 치료량의 항체를 제공 받은 후 환자가 다음 중 하나 이상의 관찰 가능하고/하거나 측정 가능한 감소 또는 부재를 보이는 경우 감염에 대해 성공적으로 "치료된다": 감염된 세포의 수 감소 또는 감염된 세포의 부재; 감염된 전체 세포의 퍼센트 감소; 및/또는 특정 감염과 관련된 하나 이상의 증상의 어느 정도의 완화; 이환율 및 사망률 감소, 및 삶의 질 문제 개선. 질환의 성공적인 치료 및 개선을 평가하기 위한 상기 매개변수는 의사에게 친숙한 일상적인 절차에 의해 쉽게 측정 가능하다.
- [0377] "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 치료되는 대상체에서 의학적으로 바람직한 결과를 생성할 수 있는 화합물 또는 제제의 양을 지칭한다. 치료 방법은 생체내 또는 생체외에서 단독으로 또는 다른 약물 또는 요법과 함께 수행될 수 있다. 치료학적 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있고 특정 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

- [0378] 본 출원에 사용된 용어 "질환"은 일반적으로 "장애" 및 "상태" (의학적 상태에서와 같이)라는 용어와, 모두가 정상적인 기능을 손상시키는 사람 또는 동물 신체 또는 이의 부분 중 하나의 비정상적인 상태를 반영하고, 전형적으로 징후와 증상을 구별함으로써 나타나며 사람 또는 동물의 감소된 수명 또는 삶의 질을 갖게 한다는 점에서, 동의어로 의도되었으며 상호 교환 가능하게 사용된다.
- [0379] 용어 "감소하다 (decrease)", "감소된 (reduced)", "감소 (reduction)", "감소하다 (decrease)", 또는 "억제하다 (inhibit)"는 모두 통계적으로 유의한 양의 감소를 의미하기 위해 일반적으로 본 출원에서 사용된다. 그러나, 의심을 피하기 위해, "감소된 (reduced)", "감소 (reduction)", 또는 "감소하다 (decrease)", 또는 "억제하다 (inhibit)"는 기준 수준과 비교하여 적어도 10% 감소, 예를 들면, 기준 수준과 비교하여 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 감소 또는 최대 및 포함 100% 감소 (예를 들어, 기준 샘플과 비교하여 수준이 부재함)까지의 감소, 또는 10-100% 사이의 임의의 감소를 의미한다.
- [0380] 본 출원에 사용된 용어 "조절한다"는 생물학적 상태의 임의의 변화, 즉 증가, 감소 등을 지칭하는 것을 의미한다.
- [0381] 용어 "증가된 (increased)", "증가하다 (increase)", 또는 "향상하다 (enhance)" 또는 "활성화하다 (activate)"는 모두 통계적으로 유의한 양의 증가를 의미하기 위해 일반적으로 본 출원에서 사용되며; 의심을 피하기 위해, 용어 "증가된 (increased)", "증가하다 (increase)", 또는 "향상하다 (enhance)" 또는 "활성화하다 (activate)"는 기준 수준과 비교하여 적어도 10% 증가, 예를 들면, 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 증가 또는 최대 및 포함 100% 증가 또는 10-100% 사이의 임의의 증가, 또는 기준 수준과 비교하여 적어도 약 2배, 또는 적어도 약 3배, 또는 적어도 약 4배, 또는 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 증가, 또는 2배 내지 10배 또는 그 이상의 임의의 증가를 의미한다.
- [0382] 용어 "유효량 (effective amount)", "유효 용량 (effective dose)", 또는 "유효 투여량 (effective dosage)"은 원하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로서 정의된다. 약물 또는 치료제의 "치료학적 유효량 (therapeutically effective amount)" 또는 "치료학적 유효 투여량 (therapeutically effective dosage)"은, 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 때, 질환 증상의 증정도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 기간 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 약물의 "예방학적 유효량 (prophylactically effective amount)" 또는 예방학적 유효 투여량 (prophylactically effective dosage)"은, 질환이 발병할 위험이 있거나 질환의 재발을 겪을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여되는 경우, 질환의 발병 또는 재발을 억제하는 약물의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하거나 질환의 발병 또는 재발을 억제하는 치료제 또는 예방제의 능력은 임상 시험 중 사람 대상체에서, 사람에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 제제의 활성을 검정함으로써와 같이 숙련된 의사에게 공지된 다양한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0383] 용량은 종종 체중과 관련하여 표현된다. 따라서, [g, mg 또는 기타 단위]/kg (또는 g, mg 등)으로 표현되는 용량은, 용어 "체중"이 명시적으로 언급되지 않은 경우에도, 통상적으로 "체중 kg (또는 g, mg 등) 당" [g, mg 또는 기타 단위]를 지칭한다.
- [0384] 용어 "제제"는 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자 (예를 들어, 핵산, 항체, 단백질 또는 이의 일부, 예를 들어 펩타이드), 또는 박테리아, 식물, 균류 또는 동물 (특히 포유동물) 세포 또는 조직과 같은 생물학적 물질로부터 만들어진 추출물을 나타내기 위해 본 출원에서 사용된다. 이러한 제제의 활성은 이들을 대상체에서 국소적으로 또는 전신적으로 작용하는 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 활성 물질 (또는 물질들)인 "치료제"로 적합하게 만들 수 있다.
- [0385] 용어 "치료제 (therapeutic agent)", "치료제 (therapeutic capable agent)" 또는 "치료제 (treatment agent)"는 상호 교환 가능하게 사용되며 대상체에게 투여시 일부 유의한 효과를 부여하는 분자 또는 화합물을 지칭한다. 유의한 효과는 진단 결정의 실시가능성; 질환, 증상, 장애 또는 병리학적 상태의 개선; 질환, 증상, 장애 또는 상태의 발병을 감소 또는 예방하는 것; 및 일반적으로 질환, 증상, 장애 또는 병리학적 상태를 중화하는 것을 포함한다.
- [0386] "병용" 요법은, 본 출원에서 사용되는 바와 같이, 문맥상 달리 명백하지 않는 한, 조정된 방식으로 2개 이상의 치료제의 투여를 포함하는 것을 의미하며, 동시 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 병용

요법은 공동 투여 (예를 들어, 공동-제형의 투여 또는 별도의 치료 조성물의 동시 투여) 및 연속 또는 순차 투여 둘 다를 포함하며, 단 한 치료제의 투여는 다른 치료제의 투여에 어떤 식으로든 영향을 받는다. 예를 들면, 하나의 치료제는 다른 치료제가 투여되어 규정된 기간 동안 작용하도록 허용된 후에만 투여될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kohrt *et al.* (2011) *Blood* 117:2423]을 참조한다. 하나 이상의 추가 치료제"와 조합한" 투여는 동시 (동시) 및 임의의 순서로 연속 투여를 포함한다.

[0387] "샘플", "시험 샘플", 및 "환자 샘플"은 본 출원에서 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 샘플은 혈청, 소변, 혈장, 양수, 뇌척수액, 세포 (예를 들어, 항체 생산 세포) 또는 조직의 샘플일 수 있다. 이러한 샘플은 환자로 부터 수득된 대로 직접 사용될 수 있거나, 본 출원에 논의된 바와 같이 또는 달리 당해 분야에 공지된 바와 같이 일부 방식으로 샘플의 특성을 개질하기 위해 여과, 증류, 추출, 농축, 원심분리, 간접 성분의 비활성화, 시약의 첨가 등에 의해서와 같이 전처리될 수 있다. 본 출원에 사용된 용어 "샘플" 및 "생물학적 샘플"은 일반적으로 항체와 같은 관심 분석물에 대해 시험되고/되거나 이를 함유하는 것으로 의심되는 생물학적 물질을 지칭한다. 샘플은 대상체로부터의 임의의 조직 샘플일 수 있다. 샘플은 대상체로부터의 단백질을 포함할 수 있다.

[0388] 본 출원에 사용된 용어 "억제하다" 및 "길항시키다"는 분자, 반응, 상호작용, 유전자, mRNA 및/또는 단백질의 발현, 안정성, 기능 또는 활성을 측정 가능한 양만큼 감소시키거나 완전히 방지하는 것을 의미한다. 억제제는 예를 들어 단백질, 유전자, 및 mRNA 안정성, 발현, 기능 및 활성에 결합하거나, 부분적으로 또는 전체적으로 자극을 차단하거나, 감소시키거나, 예방하거나, 활성화를 지연시키거나, 불활성화하거나, 탈감작화하거나, 하향-조절하는 화합물, 예를 들어, 길항제이다.

[0389] 조성물의 "비경구" 투여는, 예를 들어, 피하 (s.c.), 정맥내 (i.v.), 근육내 (i.m.), 또는 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.

[0390] 본 출원에 사용된 용어 "약제학적 조성물"은 본 발명 내에서 유용한 적어도 하나의 화합물과 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제와 같은 다른 화학 성분과의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체로의 화합물의 투여를 용이하게 한다.

[0391] 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과, 폐 및 국소 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 화합물을 투여하는 여러 기술이 당해 분야에 존재한다.

[0392] 본 출원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 조성물의 생물학적 활성 또는 특성을 저해하지 않고 비교적 무독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭하며, 즉 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않거나 그것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에게 투여될 수 있다.

[0393] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 의도된 기능을 수행할 수 있도록 대상체 내에서 또는 대상체로 본 발명의 화합물(들)을 운반하거나 수송하는데 관여하는 약제학적으로 허용되는 염, 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예를 들어 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 전형적으로, 이러한 화합물은 하나의 기관 또는 신체의 일부에서 다른 기관 또는 신체의 일부로 운반되거나 수송된다. 각 염 또는 담체는 제형의 다른 성분과 상용성일 수 있고 대상체에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말상 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 호마유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 피로젠-비함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜; 인산염 완충액; 희석제; 과립화제; 윤활제; 결합제; 봉해제; 습윤제; 유화제; 착색제; 이형제; 코팅제; 감미제; 향미제; 방향제; 방부제; 항산화제; 가스제; 젤화제; 증점제; 경화제; 유착제; 현탁제; 계면활성제; 보습제; 담체; 안정제; 및 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성 상용성 물질, 또는 이들의 조합. 본 출원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 담체"는 또한 화합물의 활성과 양립할 수 있고 대상체에게 생리학적으로 허용되는 임의의 및 모든 코팅제, 향균제 및 향진균제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0394] 본 출원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 염"이라는 표현은 무기산, 유기산, 용매화물, 수화물 또는 포접물을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 무독성 산으로부터 제조된 투여되는 화합물의 염을 지칭한다.

[0395] 본 출원에 사용된 용어 "시험관내"는 다세포 유기체 내가 아닌 인공 환경에서, 예를 들어, 시험관 또는 반응 용

기에서, 세포 배양물 등에서 발생하는 사건을 지칭한다.

- [0396] 본 출원에 사용된 용어 "생체내"는 비-사람 동물과 같은 다세포 유기체 내에서 발생하는 사건을 지칭한다.
- [0397] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다는 것을 주지한다.
- [0398] 용어 "~을 포함하는 (including)", "~을 포함하는 (comprising)", "~을 함유하는 (containing)" 또는 "~을 갖는" 및 이들의 변형은 달리 주지되지 않는 한 이후에 나열된 항목 및 이의 등가물 뿐만 아니라 추가 주제를 포괄하는 것을 의미한다.
- [0399] "하나의 실시 형태에서", "다양한 실시 형태에서", "일부 실시 형태에서" 등의 문구는 반복적으로 사용된다. 이러한 문구는 반드시 동일한 실시 형태를 지칭하는 것은 아니지만, 문맥에서 달리 지시하지 않는 한 그럴 수 있다.
- [0400] 용어 "및/또는" 또는 "/"는 항목 중 어느 하나, 항목의 임의의 조합, 또는 이 용어와 관련된 모든 항목을 의미한다.
- [0401] "실질적으로"라는 단어는 "완전히"를 배제하지 않으며, 예를 들어 Y를 "실질적으로 함유하지 않는" 조성물은 Y를 완전히 함유하지 않을 수 있다. 필요한 경우, "실질적으로"라는 단어는 본 발명의 정의에서 생략될 수 있다.
- [0402] 본 출원에 사용된 바와 같이, 하나 이상의 관심 값에 적용되는 "대략" 또는 "약"이라는 용어는 명시된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 명시되지 않거나 문맥상 명백하지 않는 한 (해당 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외) 명시된 기준 값의 어느 방향 (이상 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 미만에 속하는 값의 범위를 지칭한다. 본 출원에 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약"은 개별 성분, 조성물, 또는 실시 형태의 기능성 양태에서 등가인 인용된 범위에 근접한 값, 예를 들어 중량 퍼센트를 포함하도록 의도된다.
- [0403] 값 및 범위가 본 출원에 제공된 경우, 이들 값 및 범위에 포함되는 모든 값 및 범위는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 이들 범위 내에 속하는 모든 값 뿐만 아니라 값 범위의 상한 또는 하한이 또한 본 출원에 의해 고려된다.
- [0404] 본 출원에 사용된 바와 같이, 항목의 집합과 관련하여 사용될 때 "각각"이라는 용어는 집합의 개별 항목을 식별하기 위한 것이지만 반드시 집합의 모든 항목을 지칭하는 것은 아니다. 명시적 개시 내용 또는 문맥이 달리 명백히 지시하는 경우 예외가 발생할 수 있다.
- [0405] 본 출원에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 예시하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 명세서의 어떤 언어도 본 발명의 실행에 필수적인 것으로 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0406] 본 출원에 기술된 모든 방법은 본 출원에 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적절한 순서로 수행된다. 제공된 방법 중 어느 것과 관련하여, 방법의 단계는 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 방법의 단계가 순차적으로 발생할 때, 달리 주지되지 않는 한, 단계는 임의의 순서로 발생할 수 있다.
- [0407] 방법이 단계의 조합을 포함하는 경우에, 단계의 각각 및 모든 조합 또는 하위-조합은 본 출원에 달리 주지되지 않는 한 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다.
- [0408] 본 출원에 인용된 각 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 본 개시 내용과 모순되지 않는 정도까지 전문이 참고로 포함된다. 본 출원에 개시된 간행물은 본 발명의 출원일 이전에 공개될 목적으로만 제공된다. 본 출원의 어떤 것도 본 발명이 선행 발명으로 인해 이러한 공개보다 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 또한, 제공된 공개일은 실제 공개일과 다를 수 있으며, 이것은 독립적으로 확인해야 할 수 있다.
- [0409] 본 출원에 기술된 실시예 및 실시 형태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 이에 비추어 다양한 수정 또는 변경이 당해 분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이며 본 출원의 사상 및 범위와 첨부된 청구항의 범위내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다.

[0410] **F. 실시예**

[0411] 실시예 1

[0412] 당해 실시예는 아래의 후속 실시예에서 사용된 재료 및 방법을 기술한다.

[0413] **다중 반응성 검정:** 다중 반응성 검정은 기술된 바와 같이 바콜로바이러스 추출물에 대한 비특이적 결합의 ELISA 검출을 사용하여 수행하였다 (Hotzel et al. 2012, mAbs, 4:6, 753-760). 간단히 말해서, Tecan Freedom Evo 액체 처리 로봇을 사용하여 384-웰 ELISA 플레이트 (Nunc Maxisorp)의 웰에 100mM 중탄산나트륨 완충액 pH 9.6 중의 1% 바콜로바이러스 입자의 용액을 흡수시키고, 플레이트를 4℃에서 밤새 배양하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 PBS 중 0.5% BSA로 차단하였다. 정제된 IgG (PBS, 0.5% BSA에서 1μg/mL로 희석됨)를 차단된 검정 플레이트에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 배양하였다. 결합된 IgG는 HRP-접합된 항-사람 IgG (H&L) 2차 항체 (Genscript) 및 SuperSignal ELISA Femto 최대 감도 기질 (Thermo Fisher Scientific)을 사용하여 425nm에서의 발광 신호로서 검출되었다.

[0414] **중화 검정:** HIV 중화 효능은 루시페라제-기반 TZM-bl 검정을 사용하여 이전에 기술된 바와 같이 결정하였다 (Montefiori, D. C. 1019, Methods Mol. Biol. 485, 395-405).

[0415] **비-사람 영양류 반감기:** 마카크 (macaque)에서의 반감기는 기술된 바와 같이 결정하였다 (Shingai, M. et al., 2014, J. Exp. Med. 211, 2061-74). 간단히 말해서, 마카크에게 10mg/kg의 정제된 IgG를 투여하고 ELISA 및/또는 중화 활성에 의해 70일에 걸쳐 혈청에서 항체를 검출하였다. 반감기는 8-70일로부터의 데이터를 피팅하여 결정하였다.

[0416] **마우스 약동학:** 조작된 시약을 iodogen 방법을 사용하여 ¹²⁵I로 방사성 표지하고 SEC에 의해 정제하였다 (Yazaki PJ et al., 2008, Nucl Med Biol., 35 (2), 151-8). 마우스 반감기 및 조직 분포는 이전에 기술된 바와 같이 결정하였다 (Yazaki PJ et al., 2013, PEDS 26 (3), 187-193). 간단히 말해서, NSG 마우스에 마우스 IVIG (4시간 전)를 주사한 다음 꼬리 정맥 주사 (~3-6 마이크로큐리)를 통해 ~3ug의 표지된 Ab를 주사하였다. 혈액 샘플을 채취하여 방사성 표지 단백질을 계수하였다. 이러한 데이터는 혈액 클리어런스 (blood clearance)에 대한 시간의 함수로 플롯팅된다. 마우스를 96시간에 희생시키고 장기 및 사체를 칭량하고 계수하고 계수를 중량에 대해 정규화하고 플롯팅하였다.

[0417] 실시예 2

[0418] 모 항체 NIH45-46 G54W는 NIH45-46 LC와 쌍을 이루는 G54W 돌연변이를 갖는 NIH45-46 HC로 구성된다. 신규 항체 변이체는 이러한 쌍 중 하나 또는 둘 다에 돌연변이를 갖는다.

[0419] 신규 항체 변이체가 작제되는 단일 쌍은 다음과 같다:

[0420] 쌍 이름 설명 (표준 Kabat 넘버링으로 나열된 돌연변이)

HC1 HC	T68D 를 갖는 NIH45-46 G54W HC
SAP10 LC	Q27E, S28H 및 S30D 를 갖는 NIH45-46 LC
SAP10T LC	Q27E, S28H S30D, 및 S74T 를 갖는 NIH45-46 LC
SAP10T-LS LC	Q27E, S28H, S30D, S74T, M428L 및 N434S 를 갖는 NIH45-46 LC
SAP3 LC	Q27E, S28Y 및 S30D 를 갖는 NIH45-46 LC
SAP8 LC	Q27D 및 S28H 를 갖는 NIH45-46 LC
m2 LC	S28Y 를 갖는 NIH45-46 LC

[0421]

- [0422] 신규 항체 시약은 다음의 HC/LC 쌍으로 구성된다 (LS는 Fc 영역에 이전에 기술된 돌연변이, 예를 들어, M428L/N434S를 나타냄):
- [0423] HC1/SAP10
- [0424] HC1/SAP10-LS
- [0425] HC1/SAP10T
- [0426] HC1/SAP10T-LS
- [0427] HC1/SAP8
- [0428] HC1/SAP3
- [0429] HC1/NIH45-46 LC
- [0430] HC1/m2
- [0431] NIH45-46 G54W/SAP10
- [0432] NIH45-46 G54W/SAP3
- [0433] NIH45-46 G54W/SAP8
- [0434] NIH45-46의 G54W 돌연변이체 (NIH45-46 G54W 및 NIH45-46 m2 포함)는 짧은 생체내 반감기를 갖는다 (Shingai, M. *et al.*, 2014, *J. Exp. Med.* 211, 2061-74). 짧은 반감기는 높은 수준의 다중 반응성과 상관 관계가 있다 (Hotzel, I., *et al.*, 2012, *mAbs* 4, 753-760). 본 발명자들의 신규 조작된 변이체 HC1/SAP10은 감소된 다중 반응성을 보이며 (도 2) 효능을 유지한다 (도 1, 표 1 및 2). HC1/SAP10의 중화 효능은 NIH45-46 G54W 및 NIH45-46 m2에 비해 약간 감소하지만, 여전히 N6 및 3BNC117과 같은 다른 항-HIV bNab와 비교하면 유리하다 (도 1).
- [0435] 비-사람 영장류 (NHP)에서 bNab NIH45-46 m2의 반감기는 빠른 클리어런스로 인해 결정할 수 없다 (Shingai, M. *et al.*, 2014, *J. Exp. Med.* 211, 2061-74). 대조적으로, 본 발명자들의 신규 변이체 HC1/SAP10-LS는 마우스에서 3BNC117과 유사한 반감기 및 조직 분포를 갖고 (도 3) NHP에서 8.4일의 반감기를 갖는다.
- [0436] 신규 시약에 대한 중화 데이터는 표 1에 나타내어져 있고 표 2에 요약되어 있다.

[0437] [표 1] TZM-b1 검증에서 NIH45-46 변이체의 중화 IC50 (μg/mL)

[표 1]

바이러스 ID	클레이드	NIH45-46 G54W	NIH45-46 m2	HC1/SAP3	HC1/SAP8	HC1/SAP10
6535.3	B	0.041	0.033	0.17	0.113	0.111
QH0692.42	B	0.233	0.279	0.961	0.345	0.286
SC422661.8	B	0.013	0.013	0.064	0.027	0.028
PVO.4	B	0.06	0.044	0.216	0.109	0.082
TRO.11	B	0.027	0.026	0.057	0.083	0.052
AC10.0.29	B	0.184	0.102	0.222	0.155	0.154
RHPA4259.7	B	0.007	0.006	0.028	0.011	0.011
THRO4156.18	B	0.434	0.53	1.008	0.495	0.456
REJO4541.67	B	0.004	0.003	0.012	0.01	0.015
TRJO4551.58	B	0.019	0.018	0.038	0.016	0.009
WITO4160.33	B	0.021	0.011	0.036	0.045	0.038
CAAN5342.A2	B	0.129	0.148	0.759	0.338	0.373
WEAU_d15_410_787	B (T/F)	0.006	0.005	0.027	0.007	0.006
1006_11_C3_1601	B (T/F)	0.009	0.004	0.02	0.017	0.01
1054_07_TC4_1499	B (T/F)	0.079	0.051	0.613	0.206	0.256
1056_10_TA11_1826	B (T/F)	0.055	0.018	0.108	0.118	0.057
1012_11_TC21_3257	B (T/F)	0.005	0.003	0.03	0.013	0.014
6240_08_TA5_4622	B (T/F)	0.126	0.129	0.508	0.215	0.121
6244_13_B5_4576	B (T/F)	0.032	0.032	0.18	0.051	0.054
62357_14_D3_4589	B (T/F)	0.024	0.013	0.041	0.033	0.024
SC05_8C11_2344	B (T/F)	0.06	0.059	0.449	0.12	0.112
Du156.12	C	0.009	0.01	0.064	0.022	0.021
Du172.17	C	2.101	0.023	0.06	0.79	0.15
Du422.1	C	43.262	3.332	50	50	50
ZM197M.PB7	C	0.072	0.083	0.26	0.065	0.077
ZM214M.PL15	C	0.04	0.021	0.063	0.074	0.076
ZM233M.PB6	C	0.04	0.017	0.146	0.128	0.082
ZM249M.PL1	C	0.012	0.012	0.044	0.022	0.017
ZM53M.PB12	C	0.076	0.098	0.332	0.132	0.09

[0438]

ZM109F.PB4	C	0.047	0.06	0.292	0.136	0.081
ZM135M.PL10a	C	0.011	0.01	0.038	0.02	0.015
CAP45.2.00.G3	C	8.359	0.014	0.021	5.09	0.332
CAP210.2.00.E8	C	21.882	1.802	6.761	50	26.231
HIV-001428-2.42	C	0.002	0.002	0.005	0.002	0.002
HIV-0013095-2.11	C	0.01	0.011	0.053	0.014	0.018
HIV-16055-2.3	C	0.01	0.011	0.058	0.019	0.016
HIV-16845-2.22	C	0.244	0.16	0.836	0.395	0.263
Ce1086_B2	C (T/F)	0.007	0.011	0.063	0.047	0.022
Ce0393_C3	C (T/F)	0.03	0.024	0.091	0.098	0.062
Ce1176_A3	C (T/F)	0.094	0.094	0.398	0.142	0.15
Ce2010_F5	C (T/F)	0.039	0.035	0.074	0.05	0.04
Ce0682_E4	C (T/F)	0.014	0.008	0.045	0.022	0.025
Ce1172_H1	C (T/F)	50	NT	50	50	50
Ce2060_G9	C (T/F)	0.015	0.016	0.062	0.035	0.04
Ce703010054_2A2	C (T/F)	0.022	0.019	0.073	0.028	0.029
BF1266.431a	C (T/F)	0.005	0.004	0.029	0.01	0.008
246F C1G	C (T/F)	0.608	0.107	0.408	2.276	0.685
249M B10	C (T/F)	0.011	0.01	0.043	0.014	0.015
ZM247v1(Rev-)	C (T/F)	0.31	0.009	0.047	0.537	0.101
7030102001E5(Rev-)	C (T/F)	0.047	0.047	0.24	0.085	0.079
1394C9G1(Rev-)	C (T/F)	0.008	0.009	0.074	0.025	0.016
Ce704809221_1B3	C (T/F)	0.061	0.073	0.195	0.098	0.095
CNE19	BC	0.014	0.015	0.04	0.019	0.016
CNE20	BC	0.026	0.007	0.039	0.044	0.027
CNE21	BC	0.015	0.01	0.067	0.056	0.03
CNE17	BC	0.042	0.052	0.181	0.061	0.042
CNE30	BC	0.095	0.105	0.401	0.215	0.135
CNE52	BC	0.007	0.007	0.017	0.014	0.009
CNE53	BC	0.005	0.007	0.02	0.007	0.006
CNE58	BC	0.014	0.013	0.034	0.022	0.016

[0439]

[표 1] (계속).

바이러스 ID	클레이드	NIH45-46 G54W	NIH45-46 m2	HC1/SAP3	HC1/SAP8	HC1/SAP10
MS208.A1	A	0.023	0.026	0.061	0.042	0.045
Q23.17	A	0.007	0.004	0.015	0.013	0.01
Q461.e2	A	0.055	0.05	0.283	0.08	0.103
Q769.d22	A	0.009	0.005	0.009	0.008	0.009
Q259.d2.17	A	0.007	0.006	0.051	0.019	0.02
Q842.d12	A	0.009	0.007	0.028	0.013	0.013
0260.v5.c36	A	0.072	0.086	0.376	0.159	0.134
3415.v1.c1	A	0.012	0.018	0.086	0.029	0.024
3365.v2.c2	A	0.013	0.015	0.057	0.024	0.017
191955_A11	A (T/F)	0.027	0.02	0.109	0.046	0.04
191084 B7-19	A (T/F)	0.011	0.013	0.038	0.015	0.01
9004SS_A3_4	A (T/F)	0.017	0.025	0.073	0.047	0.023
T257-31	CRF02_AG	0.056	0.109	0.484	0.122	0.082
928-28	CRF02_AG	0.036	0.042	0.133	0.089	0.056
263-8	CRF02_AG	0.021	0.023	0.085	0.039	0.019
T250-4	CRF02_AG	3.465	2.094	5.888	50	50
T251-18	CRF02_AG	0.161	0.144	0.811	0.333	0.315
T278-50	CRF02_AG	50	NT	50	50	50
T255-34	CRF02_AG	0.033	0.051	0.132	0.08	0.027
211-9	CRF02_AG	12.214	0.245	0.806	>50	6.753
235-47	CRF02_AG	0.009	0.01	0.04	0.02	0.015
620345.c01	CRF01_AE	50	NT	50	50	50
CNE8	CRF01_AE	0.031	0.053	0.228	0.051	0.049
C1080.c03	CRF01_AE	0.11	0.086	0.348	0.205	0.212
R2184.c04	CRF01_AE	0.024	0.021	0.047	0.024	0.015
R1166.c01	CRF01_AE	0.268	0.249	0.843	0.368	0.262
C2101.c01	CRF01_AE	0.034	0.018	0.057	0.048	0.069
C3347.c11	CRF01_AE	0.01	0.006	0.042	0.023	0.026
C4118.c09	CRF01_AE	0.026	0.012	0.059	0.038	0.045
CNE5	CRF01_AE	0.029	0.035	0.16	0.061	0.052
BJOX009000.02.4	CRF01_AE	0.255	0.348	1.754	0.721	0.756
BJOX015000.11.5	CRF01_AE	0.092	0.043	0.259	0.176	0.27
BJOX010000.06.2	CRF01_AE	1.149	1.377	8.658	3.442	2.39
BJOX025000.01.1	CRF01_AE	0.015	0.005	0.012	0.023	0.027

[0440]

BJOX028000.10.3	CRF01_AE	0.002	0.001	0.004	0.01	0.007
X1193_c1	G	0.012	0.009	0.026	0.016	0.018
P0402_c2_11	G	0.006	0.01	0.047	0.016	0.018
X1254_c3	G	0.022	0.023	0.078	0.028	0.028
X2088_c9	G	50	NT	50	50	50
X2131_C1_B5	G	0.058	0.047	0.234	0.081	0.049
P1981_C5_3	G	0.037	0.04	0.159	0.065	0.051
X1632_S2_B10	G	0.007	0.004	0.036	0.01	0.016
3016.v5.c45	D	0.651	0.018	0.099	44.378	2.073
A07412M1.vrc12	D	0.026	0.024	0.103	0.036	0.027
231965.c01	D	0.024	0.023	0.13	0.049	0.058
231966.c02	D	0.022	0.012	0.084	0.053	0.032
191821_E6_1	D (T/F)	0.042	0.055	0.265	0.102	0.094
3817.v2.c59	CD	50	0.939	50	50	50
6480.v4.c25	CD	0.015	0.012	0.037	0.02	0.021
6952.v1.c20	CD	0.019	0.018	0.048	0.016	0.016
6811.v7.c18	CD	0.021	0.023	0.166	0.042	0.051
89-F1_2_25	CD	50	NT	13.478	50	50
3301.v1.c24	AC	0.009	0.008	0.044	0.015	0.02
6041.v3.c23	AC	0.002	0.002	0.021	0.006	0.007
6540.v4.c1	AC	44.909	NT	28.498	50	50
6545.v4.c1	AC	6.643	8.672	14.416	5.305	37.87
0815.v3.c3	ACD	0.004	0.004	0.012	0.01	0.009
3103.v3.c10	ACD	0.305	0.25	0.534	0.366	0.227
ADA_MM (Martin SHIV Env		0.075	0.073	0.265	0.129	0.1

[0441]

[0442]

[표 2] NIH45-46 변이체 bNab의 중화 효능의 요약

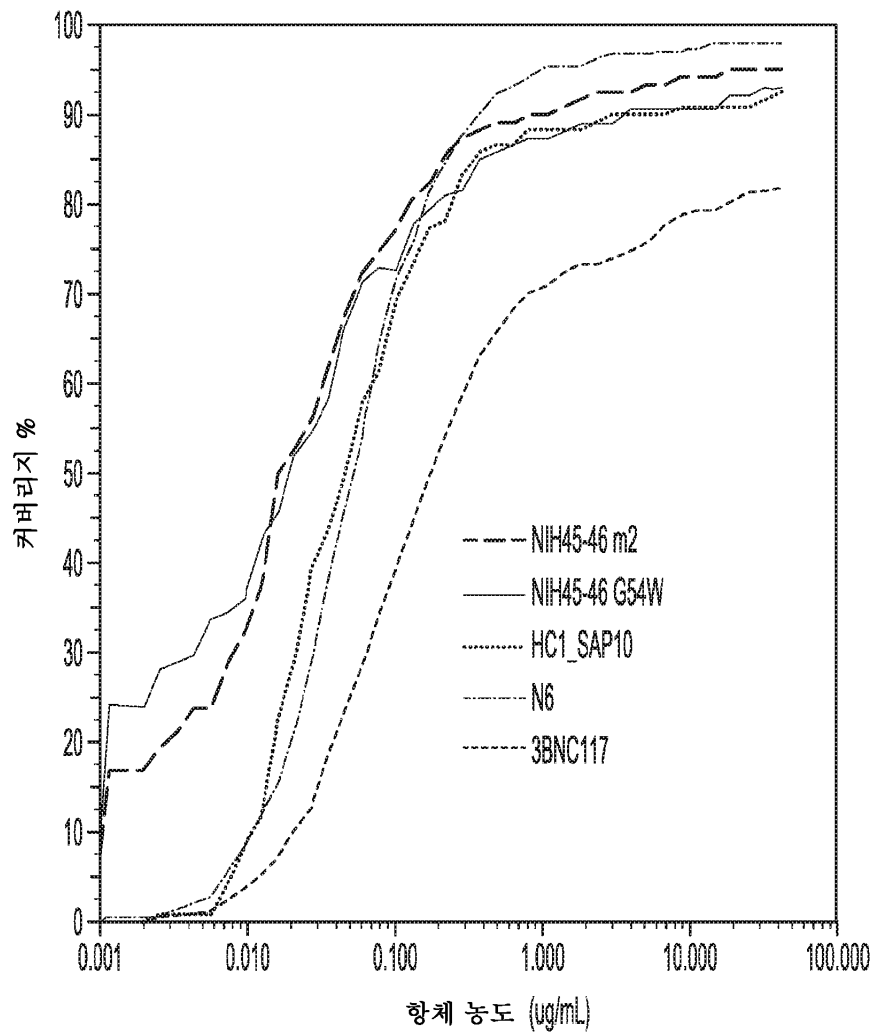
표 2.

NIH45-46 G54W	기하 평균	다음보다 약화된 배수	다음보다 약화된 배수
	IC50 (μg/mL)	NIH45-46 G54W	NIH45-46 m2
	0.06	-	2.13
NIH45-46 m2	0.028	0.47	-
HC1/SAP3	0.158	2.65	5.65
HC1/SAP8	0.104	1.74	3.7
HC1/SAP10	0.087	1.45	3.1

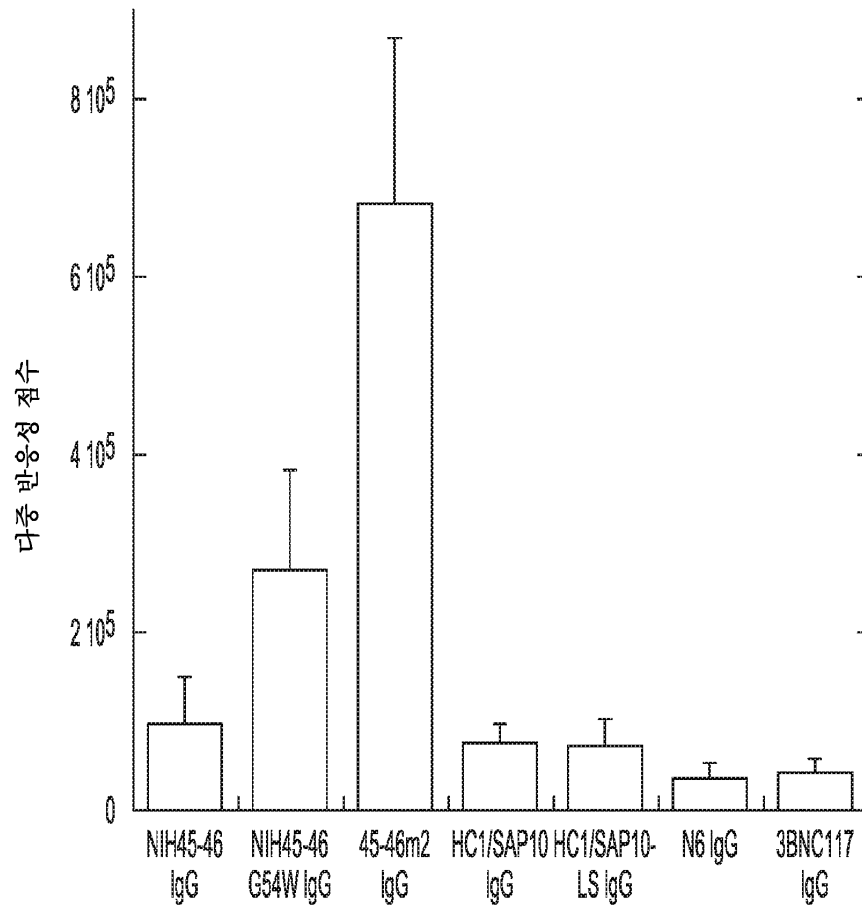
[0443]

도면

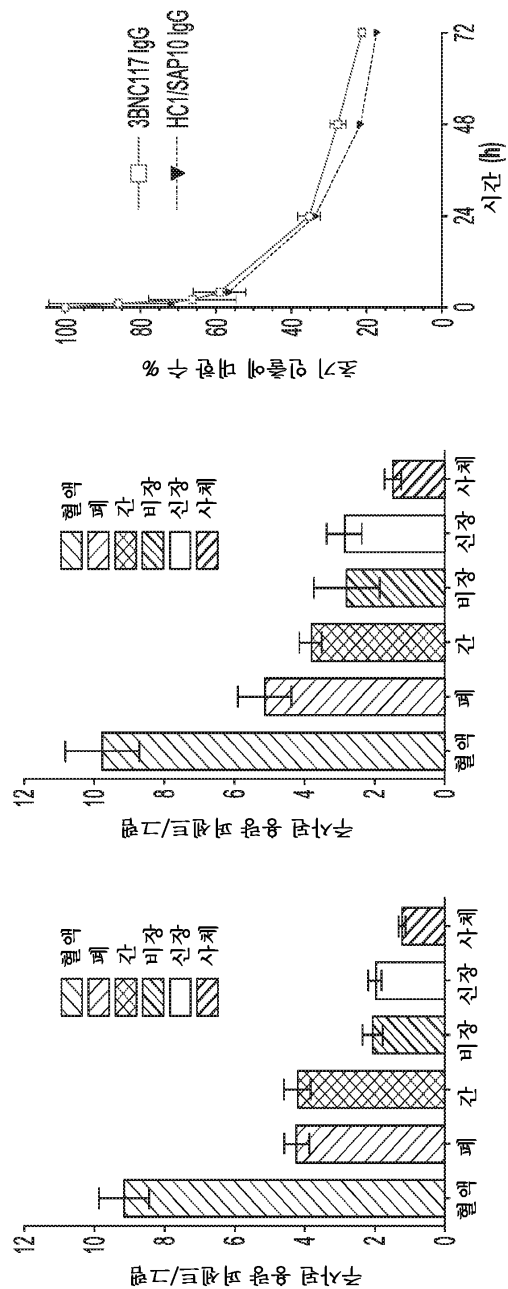
도면1



도면2



도면3



서열 목록

<110> The Rockefeller University

California Institute of Technology

Sievers, Stuart

Keeffe, Jennifer R.

Nussenzweig, Michel

Bjorkman, Pamela

<120> ANTI-HIV VACCINE ANTIBODIES WITH REDUCED POLYREACTIVITY

<130> 070413.20499

<150> 62/871,393

<151> 2019-07-08

<160> 109

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 1

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

1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

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

85 90 95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

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

130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

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

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

 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 2

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
20 25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
35 40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
50 55 60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
65 70 75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135 140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
165 170 175

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

180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
195 200 205

Glu Cys

210

<210> 3

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 3

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

 420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 450 455

<210> 4

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 4

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

1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

 20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

 50 55 60
Gln Gly Arg Val Asp Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

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

 85 90 95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

 100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

 115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 5

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 5

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Glu Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 6

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 6

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

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

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 7

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 7

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

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Glu Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 8

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 8

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

1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Asp Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 9

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Glu Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455
 <210> 10
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 10
 Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys
 20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 11

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 11

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 12

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 13

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 13

Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys
20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe
65 70 75 80
Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Asp Tyr Phe Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe
100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 14

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 14

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 15

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 15

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Asp Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 16

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 16

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Glu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

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

435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

 <210> 17
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 17
 Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Met Arg Leu Asp Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys
 20 25 30
 Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe
 100 105 110
 Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 18

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Glu Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 19

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

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

85 90 95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

 420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 450 455

<210> 20

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 20

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

1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

 20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

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

 85 90 95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

 100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

 115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 21

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 21

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

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe
 100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115

120

125

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

130

135

140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145

150

155

160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165

170

175

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

180

185

190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195

200

205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210

215

220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225

230

235

240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245

250

255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260

265

270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275

280

285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290

295

300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305

310

315

320

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

325

330

335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340

345

350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 22

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 22

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

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

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 23

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 23

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

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asp Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85

90

95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100

105

110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115

120

125

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

130

135

140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145

150

155

160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165

170

175

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

180

185

190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195

200

205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210

215

220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225

230

235

240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245

250

255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260

265

270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275

280

285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290

295

300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305

310

315

320

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

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 24

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

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

1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Glu Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 25

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 25

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100

105

110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115

120

125

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

130

135

140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145

150

155

160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165

170

175

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

180

185

190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195

200

205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210

215

220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225

230

235

240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245

250

255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260

265

270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275

280

285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 26

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 26

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 27

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 27

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 28

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 28

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 29

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 29

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Asp Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 30

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 30

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Glu Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 31

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 31

Gln Val Arg Leu Asp Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110

Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210

215

220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225

230

235

240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245

250

255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260

265

270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275

280

285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290

295

300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305

310

315

320

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

325

330

335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340

345

350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355

360

365

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

370

375

380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385

390

395

400

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

405

410

415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420

425

430

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

435

440

445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455
 <210> 32
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 32
 Gln Val Arg Leu Glu Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu

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

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

130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

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

435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

 <210> 33
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 33
 Gln Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys
 20 25 30
 Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Leu Lys Pro Arg Gly Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe
 100 105 110
 Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

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

180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 34

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 34

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys
20 25 30

Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Asp Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 35

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 35

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

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys

20 25 30
Pro Ile Asn Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Met

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Glu Met Thr Arg Asp Val Tyr Ser Asp Thr Ala Phe

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

85 90 95
Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

100 105 110
Glu His Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

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

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 36

 $\langle 211 \rangle$ 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic

<400> 36

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

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Glu His Gly Asp Leu Ala

20 25 30

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

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130

135

140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145

150

155

160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165

170

175

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

180

185

190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195

200

205

Glu Cys

210

<210> 37

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 37

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

1

5

10

15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Glu His Gly Asp Leu Ala

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Thr Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65

70

75

80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85

90

95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

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

Glu Cys

210

<210> 38

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 38

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

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

65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

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

 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 39
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 39
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Asp His Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

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

65				70				75				80							
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr				
				85				90				95							
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe				
				100				105				110							
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val				
115				120				125											
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp				
130				135				140											
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr				
145				150				155				160							
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr				
				165				170				175							
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val				
180				185				190											
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly				
195				200				205											
Glu Cys																			
210																			
<210>	40																		
<211>	210																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial sequence																		
<220><223>	Synthetic																		
<400>	40																		
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly				
				1				5				10				15			
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	His	Gly	Ser	Leu	Ala				
20				25				30											
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser				
35				40				45											
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg				

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

65 70 75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

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

145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
Glu Cys

210

<210> 41

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 41

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35

40

45

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

50

55

60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65

70

75

80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85

90

95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100

105

110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115

120

125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130

135

140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145

150

155

160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165

170

175

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

180

185

190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195

200

205

Glu Cys

210

<210> 42

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 42

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

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

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

 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 43
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 43

Glu Ile Val Leu Glu Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
20 25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser
35 40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg
50 55 60
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
65 70 75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135 140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
195 200 205
Glu Cys

210

<210> 44

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 44

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

1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

35 40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg

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

65 70 75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

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

145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
Glu Cys

210

<210> 45

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 45

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 46

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 46

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

1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

35 40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg

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

65 70 75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

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

145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 47

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 47

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 48
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Asp Leu Ser Pro Gly

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

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

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

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

 195 200 205
 Glu Cys

 210

<210> 49

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 49

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

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

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

130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 50
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 50
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Asp Pro Gly

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

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

115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 51

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 51

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

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

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 52

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 52

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

1 5 10 15

Glu Asp Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65				70				75				80			
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				85				90				95			
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
				100				105				110			
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val
				115				120				125			
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp
				130				135				140			
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr
145				150				155				160			
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
				165				170				175			
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val
				180				185				190			
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly
				195				200				205			
Glu Cys															
210															
<210> 53															
<211> 210															
<212> PRT															
<213> Artificial sequence															
<220><223> Synthetic															
<400> 53															
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10				15			
Glu	Glu	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala
				20				25				30			
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser
				35				40				45			
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg

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

100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

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

210

<210> 54

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 54

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

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

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

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

 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 55
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 55
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Glu Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

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

 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 56
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 56

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Asp Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 57

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 57

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Glu Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 58

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 58

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

1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Asp Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

35 40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg

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

65 70 75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

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

145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 59

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
195 200 205

Glu Cys
210

<210> 60
<211> 210
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 60

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

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

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

130 135 140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
165 170 175

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
195 200 205

Glu Cys
210

<210> 61
<211> 210
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 61

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

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

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

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

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110

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

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135 140

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

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 62

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 62

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 63
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 63
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala
 20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

35 40 45
 Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Glu Gly Ser Arg
 50 55 60
 Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp
 65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 85 90 95
 Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135 140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

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

Glu Cys

210

<210> 64

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 64

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

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

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

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

130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 65
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 65

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

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

85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

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

145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
Glu Cys

210

<210> 66

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 66

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

1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

35 40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg

50 55 60

Tyr Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 67

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 67

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

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

100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

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

Glu Cys

210

<210> 68

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 68

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

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

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

 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 69
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 69
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

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

 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 70
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 70

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

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

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

130 135 140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
Glu Cys

210

<210> 71

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 71

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asp Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 72

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 72

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

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

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

130	135	140
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr		
145	150	155
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr		
	165	170
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val		
	180	185
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly		

	195	200	205
Glu Cys			
210			
<210>	73		
<211>	210		
<212>	PRT		
<213>	Artificial sequence		
<220><223>	Synthetic		
<400>	73		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala			
	20	25	30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser			
	35	40	45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg			
50	55	60	
Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Asp Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp			
65	70	75	80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr			
	85	90	95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe			
	100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val			
	115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp			
130	135	140	
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr			
145	150	155	160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr			
	165	170	175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val			

180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205

Glu Cys

210

<210> 74

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 74

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Glu Ile Ser Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 75

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 75

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Asp Asn Leu Glu Ser Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

 165 170 175
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

 180 185 190
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

 195 200 205
Glu Cys

210

<210> 76

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 76

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

1 5 10 15
Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

 20 25 30
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val Ile Tyr Ser

 35 40 45
Gly Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg

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

65 70 75 80
Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

 85 90 95
Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

 100 105 110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

 115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

145 150 155 160

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205

Glu Cys

210

<210> 77

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 77

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

1 5 10 15

Glu Thr Ala Ile Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Gly Ala Asp Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Asp Gly Asp

65 70 75 80

Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Lys Val Gln Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

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

Glu Cys

210

<210> 78

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 78

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

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

65 70 75 80
 Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Phe Gly Gln Gly Thr

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

130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
 Glu Cys
 210

<210> 79

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 79

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

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

65						70						75						80
Phe	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Glu	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr			
				85			90				95							
Lys	Val	Gln	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe			
				100			105				110							
Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val			
				115			120				125							
Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp			
				130			135				140							
Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr			
145				150			155				160							
Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr			
				165			170				175							
Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val			
				180			185				190							
Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly			
				195			200				205							
Glu Cys																		
210																		
<210> 80																		
<211> 210																		
<212> PRT																		
<213> Artificial sequence																		
<220><223> Synthetic																		
<400> 80																		
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly			
1 5 10 15																		
Glu	Thr	Ala	Ile	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala			
				20			25				30							
Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Val	Ile	Tyr	Ser			
				35			40				45							
Gly	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Asp	Gly	Asp	Arg			

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

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

 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

195 200 205
 Glu Cys

210

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 81

Asn Cys Pro Ile Asn

1 5

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 82

Gly Tyr Glu Phe Leu Asn Cys Pro

1 5

<210> 83

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 83

Gly Tyr Glu Phe Leu Asn

1 5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 84

Trp Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 85

Leu Lys Pro Arg Trp Gly Ala Val

1 5

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 86

Lys Pro Arg Trp Gly Ala

1 5

<210> 87

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 87

Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His

1 5 10 15

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 88

Thr Arg Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe

1 5 10 15

Glu His

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 89

Gly Lys Tyr Cys Thr Ala Arg Asp Tyr Tyr Asn Trp Asp Phe Glu His

1 5 10 15

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 90

Arg Thr Ser Gln Ser Gly Ser Leu Ala

1 5

<210> 91

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 91

Gln Tyr Gly Ser

1

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 92

Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala

1 5

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 93

Ser Gly Ser Thr Arg Ala Ala

1 5

<210> 94

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 94

Ser Gly Ser

1

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 95

Ser Gly Ser Thr Arg Ala Ala

1 5

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 96

Gln Gln Tyr Glu Phe

1 5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 97

Gln Gln Tyr Glu Phe

1 5

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 98

Gln Gln Tyr Glu Phe

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 99

Arg Thr Ser Gln Tyr Gly Ser Leu Ala

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 100

Arg Thr Ser Glu His Gly Asp Leu Ala

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

> Synthetic

<400> 101

Arg Thr Ser Glu Tyr Gly Asp Leu Ala

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 102

Arg Thr Ser Asp His Gly Ser Leu Ala

1 5

<210> 103

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 103

caagtgcgac tgtcgcagtc tggaggtcag atgaagaagc ctggcgagtc gatgagactt 60

tcctgtcggg cttccggata tgaatttctg aattgtccaa taaattggat tcgcctggcc 120

cccggagac ggcctgagtg gatgggatgg ctgaagccta ggggaggggc cgtcaattac 180

gcacgtaaat ttcagggcag agtgaccatg actcgagacg tgtattccga cacagccttt 240

ttggagttag gctccttgac atcagacgac acggccgtct atttttgtac taggggaaaa 300

tattgtactg cgcgcgacta ttataattgg gacttcgaac actggggccg gggtgccccg 360

gtcacctgtc catcagcgtc gaccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

cctgtgacgg tctcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agcccaaate ttgtgacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct 720

gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 780

atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagc acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gctcacctg 1260

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtccccgg gtaaa 1365

<210> 104

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 104

caagtgcgac tgtcgcagtc tggaggtcag atgaagaagc ctggcgagtc gatgagactt	60
tcctgtcggg cticcggata tgaatttctg aattgtccaa taaattggat tcgcctggcc	120
cccgaagac ggctgagtg gatgggatgg ctgaagccta ggtggggggc cgtcaattac	180
gcacgtaaat ttcagggcag agtgaccatg actcgagacg tgtattccga cacagccttt	240
ttggagttag gtccttgac atcagacgac acggccgtct atttttgtac taggggaaaa	300
tattgtactg cgcgcgacta ttataattgg gacttcgaac actggggccg gggtgccccg	360
gtcacgtct catcagcgtc gaccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc	420
aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	480
cctgtgacgg tctcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct	540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc	600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
aagagagttg agcccaaate ttgtgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct	720
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg	780
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag	840
gtcaagtta actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	900
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	960
tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc	1020
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc	1080
ccatcccgga aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggttc	1140
tatcccagcg acatgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1200
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg	1260
gacaagacga ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1320
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtccccgg gtaaa	1365

<210> 105

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 105

caagtgcgac tgtcgcagtc tggaggtcag atgaagaagc ctggcgagtc gatgagactt 60
tcctgtcggg cticcggata tgaatttctg aattgtccaa taaattggat tcgcctggcc 120
cccgaagac ggcctgagtg gatgggatgg ctgaagccta ggtggggggc cgtcaattac 180

gcacgtaaat ttcagggcag agtggacatg actcgagacg tgtattccga cacagccttt 240
ttggagttag gctccttgac atcagacgac acggccgtct atttttgtac taggggaaaa 300
tattgtactg cgcgcgacta ttataattgg gacttcgaac actggggccg ggggtccccg 360
gtcacgtct catcagcgtc gaccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctctcc 420
aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
cctgtgacgg tctcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagagagttg agcccaaate ttgtgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 720
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 780
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag 840
gtcaagtta actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 900
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960
tggtgaaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080
ccatcccgagg aggatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggc caaaggttc 1140
tatccagcg acatgcctg ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg 1260
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtccccgg gtaaa 1365

<210> 106

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 106

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aacagccatc 60
atctcttgtc ggaccagtga gcatggtgac ttagcctggt atcaacagag gcccggccag 120
gcccccaggc tcgtcatcta ttccgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc 180
agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctgagcatca gcaacctgga gtcgggagat 240
tttggtgttt attattgtca gcagtatgaa ttttttgcc aggggaccaa ggtccaggtc 300
gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag 360
ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc 420

aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca 480
gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca ccctgacgct gagcaaagca 540
gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc 600
gtcacaaga gcttcaacag gggagagtgt 630

<210> 107

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 107

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aacagccatc 60
atctcttgtc ggaccagtga gcatggtgac ttagcctggt atcaacagag gcccggccag 120

gcccccaggc tcgtcatcta ttccgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc 180
agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctgagcatca ccaacctgga gtcgggagat 240
tttggtgttt attattgtca gcagtatgaa ttttttgcc aggggaccaa ggtccaggtc 300
gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag 360
ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc 420
aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca 480
gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca ccctgacgct gagcaaagca 540

gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc 600
gtcacaaga gcttcaacag gggagagtgt 630

<210> 108

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 108

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aacagccatc	60
atctcttgtc ggaccagtga gtatggtagac ttagcctggg atcaacagag gcccgccag	120
gccccaggc tcgtcatcta ttcgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc	180
agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctgagcatca gcaacctgga gtcgggagat	240
tttgggtgtt attattgtca gcagtatgaa ttttttggcc aggggaccaa ggtccaggtc	300
gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag	360
ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc	420
aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca	480
gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca ccctgacgct gagcaaagca	540
gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc	600
gtcacaaga gcttcaacag gggagagtgt	630

<210> 109

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 109

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aacagccatc	60
atctcttgtc ggaccagtga tcatggttcc ttagcctggg atcaacagag gcccgccag	120
gccccaggc tcgtcatcta ttcgggttct actcgggccg ctggcatccc agacaggttc	180
agcggcagtc ggtggggggc agactacaat ctgagcatca gcaacctgga gtcgggagat	240
tttgggtgtt attattgtca gcagtatgaa ttttttggcc aggggaccaa ggtccaggtc	300
gacatcaaac gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag	360
ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc	420
aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca	480
gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca ccctgacgct gagcaaagca	540
gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc	600
gtcacaaga gcttcaacag gggagagtgt	630