



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0053007
(43) 공개일자 2022년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7010334
(22) 출원일자(국제) 2022년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년03월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/048700
(87) 국제공개번호 WO 2021/042019
국제공개일자 2021년03월04일
(30) 우선권주장
62/894,334 2019년08월30일 미국(US)
62/931,476 2019년11월06일 미국(US)

(71) 출원인
아게누스 인코포레이티드
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3
(72) 발명자
찬드 단 시드하르타
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3
아게누스 인코포레이티드 씨/오
곰보스 랜디 바바라
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3
아게누스 인코포레이티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 71 항

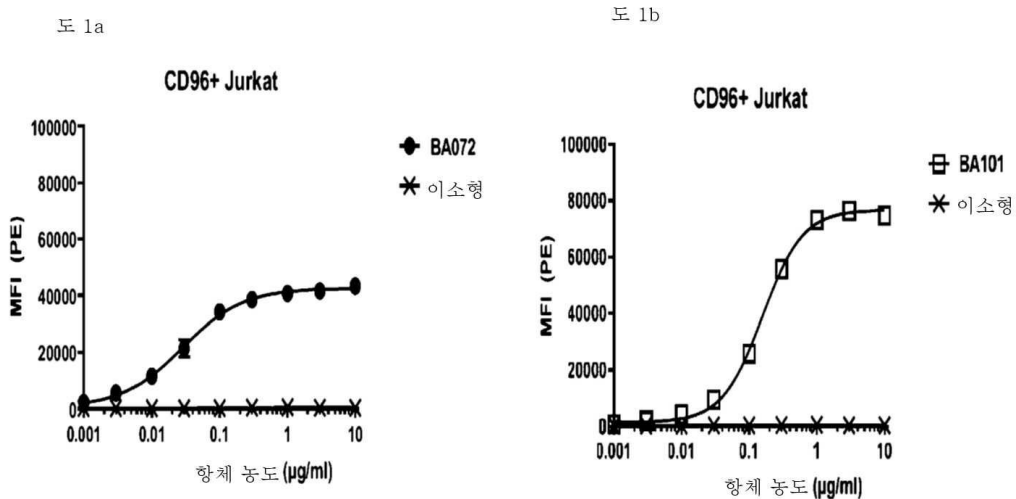
(54) 발명의 명칭 항-CD96 항체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시는, CD96(예를 들어, 인간 CD96)에 특이적으로 결합하고 CD96 기능을 길항하는 항체를 제공한다. 또한, 이들 항체를 포함하는 약학적 조성물, 이들 항체를 암호화하는 핵산, 이들 항체를 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포, 및 이들 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

대표도

CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는 Jurkat 세포에 대한 부모 항-CD96 항체의 결합



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/515 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)
C07K 2317/71 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/77 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

이그나토비치 올가

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3 아
게누스 인코포레이티드 씨/오

램지 니콜라 앤

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3 아
게누스 인코포레이티드 씨/오

부셸 케이 마크

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3 아
게누스 인코포레이티드 씨/오

브리앙 엠마누엘 시릴 파스칼

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3 아
게누스 인코포레이티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 항체는 상보성 결정 영역(CDR), 즉 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 CDR, 즉 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서:

(a) CDRH1은 $X_1YX_2X_3X_4$ (서열번호 135)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 Q 또는 S이고;

X_2 는 A 또는 S이고;

X_3 은 M 또는 I이고;

X_4 는 H 또는 S임);

(b) CDRH2는 $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFQG$ (서열번호 137)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 W 또는 G이고;

X_2 는 N 또는 I이고;

X_3 은 A, E, V, 또는 P이고;

X_4 는 V, G, W, 또는 I이고;

X_5 는 S, Y, T, N, 또는 F이고;

X_6 은 G 또는 W이고;

X_7 은 D, Y, N, 또는 T이고;

X_8 은 T 또는 A이고;

X_9 는 K 또는 N이고;

X_{10} 은 S 또는 A임);

(c) CDRH3은 NWX_1SYGX_2DV (서열번호 180), $GYDSRPLDV$ (서열번호 19), 또는 $GYDSRPLDY$ (서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 M 또는 L이고;

X_2 는 M 또는 L임);

(d) CDRL1은 $RASQSIX_1X_2YLN$ (서열번호 139) 또는 $GGNNIGSKIVH$ (서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 S, T, 또는 L이고;

X_2 는 S, P, 또는 W임);

(e) CDRL2는 X_1X_2SSLQS (서열번호 141) 또는 $DDRDRPS$ (서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 S 또는 A이고;

X_2 는 A, S, 또는 E임); 및/또는

(f) CDRL3은 QQX₁YSTPALX₂(서열번호 143) 또는 QVVDINVHHVI(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는(여기서

X_1 은 S 또는 A이고;

X_2 는 T 또는 S임), 단리된 항체.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) CDRH1은 X₁YX₂MH(서열번호 136)의 아미노산을 포함하고(여기서

X_1 은 Q 또는 S이고;

X_2 는 A 또는 S임);

(b) CDRH2는 WINX₁X₂X₃X₄X₅TKYSQKFQG(서열번호 138)의 아미노산을 포함하고(여기서

X_1 은 A, V, 또는 E;

X_2 는 V, W, 또는 G이고;

X_3 은 S, Y, T, 또는 N이고;

X_4 는 G 또는 W이고;

X_5 는 D, N, Y, 또는 T임);

(c) CDRH3은 NWGX₁SYGX₂DV(서열번호 180)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 M 또는 L이고;

X_2 는 M 또는 L임);

(d) CDRL1은 RASQSIX₁X₂YLN(서열번호 139)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 S, T, 또는 L이고;

X_2 는 S, P, 또는 W임);

(e) CDRL2는 X₁X₂SSLQS(서열번호 141)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서

X_1 은 S 또는 A이고;

X_2 는 A, S, 또는 E임); 및/또는

(f) CDRL3은 QQSYSTPALT(서열번호 33) 또는 QQAYSTPALS(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 3

제1항에 있어서,

(a) CDRH1은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고;

(b) CDRH2는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고;

- (c) CDRH3은 서열번호 19 또는 20의 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) CDRL1는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하고;
- (e) CDRL2는 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하고/하거나;
- (f) CDRL3은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 서열번호 1, 5, 및 18; 2, 6, 및 18; 2, 8, 및 18; 2, 9, 및 18; 2, 10, 및 18; 1, 7, 및 18; 2, 11, 및 18; 1, 12, 및 18; 1, 13, 및 18; 1, 14, 및 18; 3, 15, 및 18; 1, 16, 및 18; 1, 5, 및 140; 1, 5, 및 142; 1, 5, 및 179; 4, 17, 및 19; 또는 4, 17, 및 20의 아미노산 서열을 각각 포함하는, 단리된 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 서열번호 21, 28, 및 33; 21, 29, 및 33; 21, 30, 및 33; 21, 31, 및 33; 22, 29, 및 33; 24, 29, 및 33; 23, 29, 및 33; 25, 28, 및 34; 또는 26, 32, 및 35의 아미노산 서열을 각각 포함하는, 단리된 항체.

청구항 6

제1항에 있어서, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 서열번호 1, 5, 18, 21, 28, 및 33; 1, 5, 18, 21, 29, 및 33; 1, 5, 18, 22, 29, 및 33; 1, 5, 18, 23, 29, 및 33; 1, 5, 18, 24, 29, 및 33; 1, 5, 18, 25, 28, 및 34; 1, 5, 140, 21, 28, 및 33; 1, 5, 142, 21, 28, 및 33; 1, 5, 179, 21, 28, 및 33; 1, 7, 18, 21, 29, 및 33; 1, 12, 18, 21, 28, 및 33; 1, 13, 18, 21, 28, 및 33; 1, 14, 18, 21, 28, 및 33; 1, 16, 18, 21, 28, 및 33; 2, 6, 18, 21, 29, 및 33; 2, 8, 18, 21, 29, 및 33; 2, 9, 18, 21, 30, 및 33; 2, 10, 18, 21, 29, 및 33; 2, 11, 18, 21, 31, 및 33; 3, 15, 18, 21, 28, 및 33; 4, 17, 19, 26, 32, 및 35; 또는 4, 17, 20, 26, 32, 및 35의 아미노산 서열을 각각 포함하는, 단리된 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 8

제7항에 있어서, VH의 아미노산 서열은 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61의 아미노산 서열로 이루어지는, 단리된 항체.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 글루타민인, 단리된 항체.

청구항 10

제7항 또는 제8항에 있어서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트인, 단리된 항체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 12

제11항에 있어서, VL의 아미노산 서열은 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75의 아미노산 서열로 이루어지는, 단리된 항체.

청구항 13

인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체는: 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61의 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 14

제13항에 있어서, VH 및 VL은 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70의 아미노산 서열을 각각 포함하는, 단리된 항체.

청구항 15

제14항에 있어서, VH 및 VL의 아미노산 서열은 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70의 아미노산 서열로 각각 이루어지는, 단리된 항체.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 글루타민인, 단리된 항체.

청구항 17

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트인, 단리된 항체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호 130 또는 131의 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는, 단리된 항체.

청구항 19

서열번호 130 또는 131의 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는 단리된 항체.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 항체는 서열번호 134의 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는, 단리된 항체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 인간 CD96을 발현하는 세포에 결합할 때 내재화되는, 단리된 항체.

청구항 22

인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 인간 CD96을 발현하는 세포에 결합할 때 내재화되는, 단리된 항체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgGIgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 24

제23항에 있어서, 항체는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 25

제24항에 있어서, IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 N297A 돌연변이를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 26

제25항에 있어서, 항체는 서열번호 124 또는 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 27

제24항에 있어서, IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S239D, A330L, 및 I332E 돌연변이를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 28

제27항에 있어서, 항체는 서열번호 125 또는 177의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 29

제24항에 있어서, IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S267E 및 L328F 돌연변이를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 30

제29항에 있어서, 항체는 서열번호 126 또는 178의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 31

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 야생형 중쇄 불변 영역의 변이체인 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체 중쇄 불변 영역은 야생형 중쇄 불변 영역이 Fc γ R에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 Fc γ R에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 32

제31항에 있어서, Fc γ R은 Fc γ RIIB인, 단리된 항체.

청구항 33

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 34

제33항에 있어서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서

열로 이루어지는, 단리된 항체.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169 중 어느 하나에서의 X는 글루타민인, 단리된 항체.

청구항 36

제33항 또는 제34항에 있어서, 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트인, 단리된 항체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호 122 또는 123의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 39

제38항에 있어서, 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열로 이루어지는, 단리된 항체.

청구항 40

인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체는: 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 단리된 항체.

청구항 41

제40항에 있어서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서열로 이루어지고/지거나; 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열로 이루어지는, 단리된 항체.

청구항 42

제40항에 있어서, 중쇄 및 경쇄는 서열번호 76 및 102; 79 및 103; 78 및 103; 82 및 103; 84 및 104; 83 및 104; 86 및 103; 85 및 103; 81 및 103; 80 및 103; 87 및 105; 77 및 102; 88 및 102; 77 및 106; 77 및 107; 77 및 108; 77 및 103; 89 및 102; 90 및 102; 91 및 102; 92 및 102; 93 및 102; 77 및 109; 94 및 102; 95 및 102; 96 및 102; 97 및 102; 98 및 102; 99 및 102; 100 및 110; 100 및 111; 100 및 112; 100 및 113; 100 및 114; 100 및 115; 101 및 110; 144 및 102; 147 및 103; 146 및 103; 150 및 103; 152 및 104; 151 및 104; 154 및 103; 153 및 103; 149 및 103; 148 및 103; 155 및 105; 145 및 102; 156 및 102; 145 및 106; 145 및 107; 145 및 108; 145 및 103; 157 및 102; 158 및 102; 159 및 102; 160 및 102; 161 및 102; 145 및 109; 162 및 102; 163 및 102; 164 및 102; 165 및 102; 166 및 102; 167 및 102; 168 및 110; 168 및 111; 168 및 112; 168 및 113; 168 및 114; 168 및 115; 또는 169 및 110의 아미노산 서열을 각각 포함하는,

단리된 항체.

청구항 43

제41항에 있어서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 76 및 102; 79 및 103; 78 및 103; 82 및 103; 84 및 104; 83 및 104; 86 및 103; 85 및 103; 81 및 103; 80 및 103; 87 및 105; 77 및 102; 88 및 102; 77 및 106; 77 및 107; 77 및 108; 77 및 103; 89 및 102; 90 및 102; 91 및 102; 92 및 102; 93 및 102; 77 및 109; 94 및 102; 95 및 102; 96 및 102; 97 및 102; 98 및 102; 99 및 102; 100 및 110; 100 및 111; 100 및 112; 100 및 113; 100 및 114; 100 및 115; 101 및 110; 144 및 102; 147 및 103; 146 및 103; 150 및 103; 152 및 104; 151 및 104; 154 및 103; 153 및 103; 149 및 103; 148 및 103; 155 및 105; 145 및 102; 156 및 102; 145 및 106; 145 및 107; 145 및 108; 145 및 103; 157 및 102; 158 및 102; 159 및 102; 160 및 102; 161 및 102; 145 및 109; 162 및 102; 163 및 102; 164 및 102; 165 및 102; 166 및 102; 167 및 102; 168 및 110; 168 및 111; 168 및 112; 168 및 113; 168 및 114; 168 및 115; 또는 169 및 110의 아미노산 서열로 각각 이루어지는, 단리된 항체.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 76 내지 101 또는 144 내지 169 중 어느 하나에서의 X는 글루타민인, 단리된 항체.

청구항 45

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 76 내지 101 또는 144 내지 169 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트인, 단리된 항체.

청구항 46

인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 항체는 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 항체와 동일한 인간 CD96의 에피토프에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 47

인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 항체는 인간 CD96에 결합하기 위해 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 항체와 경쟁하는, 단리된 항체.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 인간 항체인, 단리된 항체.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 다중특이적 항체인, 단리된 항체.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 세포독성제, 세포증식억제제, 독소, 방사성 핵종, 또는 검출 가능한 표지에 접합되는, 단리된 항체.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 제2 항체에 접합되는, 단리된 항체.

청구항 52

제1항 또는 제51항 중 어느 한 항의 항체의 VH 및/또는 VL을 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 53

제52항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 54

제52항의 폴리뉴클레오티드 또는 제55항의 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포.

청구항 55

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 항체, 제52항의 폴리뉴클레오티드, 제53항의 벡터, 또는 제54항의 숙주 세포; 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 56

인간 CD96에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 폴리뉴클레오티드가 발현되고 항체가 생산되도록 적절한 조건 하에 제54항의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 항체, 제52항의 폴리뉴클레오티드, 제53항의 벡터, 제54항의 숙주 세포, 또는 제55항의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 항체, 제52항의 폴리뉴클레오티드, 제53항의 벡터, 제54항의 숙주 세포, 또는 제55항의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 약학적 조성물은 전신, 정맥내, 피하, 또는 종양내 투여되거나, 종양 배액 림프절에 전달되는, 방법.

청구항 60

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 추가의 치료제는 화학요법제인, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 추가의 치료제는 관문 표적화제인, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 관문 표적화제는 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-VISTA 항체, 길항제 항-TIGIT 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 길항제 항-CD96 항체, 작용제 항-GITR 항체, 및 작용제 항-OX40 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 추가의 치료제는 항-PD-1 항체이고, 임의로 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙 또는 니볼루맙인, 방법.

청구항 65

제60항에 있어서, 추가의 치료제는 인돌아민-2,3-디옥시게나아제(IDO)의 억제제인, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 억제제는 에파카도스타트, F001287, 인독시모드, 및 NLG919로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제60항에 있어서, 추가의 치료제는 백신인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 백신은 항원성 펩티드와 복합체를 이룬 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 펩티드 복합체(HSPPC)를 포함하는, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 열충격 단백질은 hsc70이고, 종양 연관 항원성 펩티드와 복합체를 이루는, 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 열충격 단백질은 gp96이고, 종양 관련 항원 펩티드와 복합체를 이루고, 임의로 HSPPC는 대상체로부터 얻은 종양으로부터 유래되는, 방법.

청구항 71

대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 항체, 제52항의 폴리뉴클레오티드, 제53항의 벡터, 제54항의 숙주 세포, 또는 제55항의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2019년 8월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/894,334호 및 2019년 11월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/931,476호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시는 CD96(예를 들어, 인간 CD96)에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] TACTILE(T 세포 활성화, 후기 발현 증가)로도 알려진 CD96(분화 클러스터 96)은 면역글로불린(Ig) 상과의 I형 막관통 단백질이다. 이는 단일 Ig 도메인(I형 막관통 도메인), 단일 세포내 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM), 및 단일 YXXM 인산화 모티프를 가지며, T 세포 및 자연 살해(NK) 세포의 표면에서 발현된다.

[0006] CD96은 면역 세포(예를 들어, NK 세포 및 T 세포) 및 종양 전이의 조절에 역할을 하는 것으로 여겨진다. 특히, CD96 기능의 차단은 여러 마우스 종양 모델에서 원발성 종양 성장을 CD8+ T 세포 의존적 방식으로 억제하는 것으로 나타났다.

[0007] 면역 반응을 조절하는 데 있어서 인간 CD96의 역할을 고려하여, CD96 리간드 상호작용을 차단하도록 설계된 치료제는 면역 억제에 관여하는 질환의 치료에 큰 가능성을 갖는다.

발명의 내용

[0008] 본 개시는, CD96(예를 들어, 인간 CD96)에 특이적으로 결합하고 CD96 기능, 예를 들어, CD96-매개 면역 억제를 조절하는 항체를 제공한다. 또한, 이들 항체를 포함하는 약학적 조성물, 이들 항체를 암호화하는 핵산, 이들 항체를 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포, 및 이들 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본원에 개시된 항체는 면역 세포 활성화를 증가시키는 데 특히 유용하며, 따라서 대상체에서 암을 치료하거나 대상체에서 감염성 질환을 치료하거나 예방하는 데 유용하다.

- [0009] 따라서, 일 양태에서, 본 개시는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 상보성 결정 영역(CDR), 즉 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH), 및 CDR, 즉 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 항체를 제공하며, 여기서:
- [0010] (a) CDRH1은 $X_1YX_2X_3X_4$ (서열번호 135)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0011] X_1 은 Q 또는 S이고;
- [0012] X_2 는 A 또는 S이고;
- [0013] X_3 은 M 또는 I이고;
- [0014] X_4 는 H 또는 S임);
- [0015] (b) CDRH2는 $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFQG$ (서열번호 137)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0016] X_1 은 W 또는 G이고;
- [0017] X_2 는 N 또는 I이고;
- [0018] X_3 은 A, E, V, 또는 P이고;
- [0019] X_4 는 V, G, W, 또는 I이고;
- [0020] X_5 는 S, Y, T, N, 또는 F이고;
- [0021] X_6 은 G 또는 W이고;
- [0022] X_7 은 D, Y, N, 또는 T이고;
- [0023] X_8 은 T 또는 A이고;
- [0024] X_9 는 K 또는 N이고;
- [0025] X_{10} 은 S 또는 A임);
- [0026] (c) CDRH3은 $NWGX_1SYGX_2DV$ (서열번호 180), $GYDSRPLDV$ (서열번호 19), 또는 $GYDSRPLDY$ (서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0027] X_1 은 M 또는 L이고;
- [0028] X_2 는 M 또는 L임);
- [0029] (d) CDRL1은 $RASQSIX_1X_2YLN$ (서열번호 139) 또는 $GGNNIGSKIVH$ (서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0030] X_1 은 S, T, 또는 L이고;
- [0031] X_2 는 S, P, 또는 W임);
- [0032] (e) CDRL2는 X_1X_2SSLQS (서열번호 141) 또는 $DDRDRPS$ (서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0033] X_1 은 S 또는 A이고;
- [0034] X_2 는 A, S, 또는 E임); 및/또는
- [0035] (f) CDRL3은 $QQX_1YSTPALX_2$ (서열번호 143) 또는 $QVWDINVHHVI$ (서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0036] X_1 은 S 또는 A이고;

- [0037] X₂는 T 또는 S임),
- [0038] 임의로, N-말단 방향으로 CDRH1 바로 다음에 위치하는 아미노산은 N, T, S, D, 또는 A이다.
- [0039] 소정의 구현예에서:
- [0040] (a) CDRH1은 X₁YX₂MH(서열번호 136)의 아미노산을 포함하고(여기서
- [0041] X₁은 Q 또는 S이고;
- [0042] X₂는 A 또는 S이고;
- [0043] (b) CDRH2는 WINX₁X₂X₃X₄X₅TKYSQKFQG(서열번호 138)의 아미노산을 포함하고(여기서
- [0044] X₁은 A, V, 또는 E;
- [0045] X₂는 V, W, 또는 G이고;
- [0046] X₃은 S, Y, T, 또는 N이고;
- [0047] X₄는 G 또는 W이고;
- [0048] X₅는 D, N, Y, 또는 T임);
- [0049] (c) CDRH3은 NWGX₁SYGX₂DV(서열번호 180)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0050] X₁은 M 또는 L이고;
- [0051] X₂는 M 또는 L임);
- [0052] (d) CDRL1은 RASQSIX₁X₂YLN(서열번호 139)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0053] X₁은 S, T, 또는 L이고;
- [0054] X₂는 S, P, 또는 W임);
- [0055] (e) CDRL2는 X₁X₂SSLQS(서열번호 141)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0056] X₁은 S 또는 A이고;
- [0057] X₂는 A, S, 또는 E임); 및/또는
- [0058] (f) CDRL3은 QQSYSTPALT(서열번호 33) 또는 QQAYSTPALS(서열번호 34)의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0059] 소정의 구현예에서:
- [0060] (a) CDRH1은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0061] (b) CDRH2는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0062] (c) CDRH3은 서열번호 19 또는 20의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0063] (d) CDRL1은 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0064] (e) CDRL2는 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하고/하거나;
- [0065] (f) CDRL3은 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0066] 소정의 구현예에서, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 서열번호 1, 5, 및 18; 2, 6, 및 18; 2, 8, 및 18; 2, 9, 및 18; 2, 10, 및 18; 1, 7, 및 18; 2, 11, 및 18; 1, 12, 및 18; 1, 13, 및 18; 1, 14, 및 18; 3, 15, 및 18; 1, 16, 및 18; 1, 5, 및 140; 1, 5, 및 142; 1, 5, 및 179; 4, 17, 및 19; 또는 4, 17, 및 20의 아미노산 서열을 각각 포함한다.

- [0067] 소정의 구현예에서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 서열번호 21, 28, 및 33; 21, 29, 및 33; 21, 30, 및 33; 21, 31, 및 33; 22, 29, 및 33; 24, 29, 및 33; 23, 29, 및 33; 25, 28, 및 34; 또는 26, 32, 및 35의 아미노산 서열을 각각 포함한다.
- [0068] 소정의 구현예에서, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 서열번호 1, 5, 18, 21, 28, 및 33; 1, 5, 18, 21, 29, 및 33; 1, 5, 18, 22, 29, 및 33; 1, 5, 18, 23, 29, 및 33; 1, 5, 18, 24, 29, 및 33; 1, 5, 18, 25, 28, 및 34; 1, 5, 140, 21, 28, 및 33; 1, 5, 142, 21, 28, 및 33; 1, 5, 179, 21, 28, 및 33; 1, 7, 18, 21, 29, 및 33; 1, 12, 18, 21, 28, 및 33; 1, 13, 18, 21, 28, 및 33; 1, 14, 18, 21, 28, 및 33; 1, 16, 18, 21, 28, 및 33; 2, 6, 18, 21, 29, 및 33; 2, 8, 18, 21, 29, 및 33; 2, 9, 18, 21, 30, 및 33; 2, 10, 18, 21, 29, 및 33; 2, 11, 18, 21, 31, 및 33; 3, 15, 18, 21, 28, 및 33; 4, 17, 19, 26, 32, 및 35; 또는 4, 17, 20, 26, 32, 및 35의 아미노산 서열을 각각 포함한다.
- [0069] 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 소정의 구현예에서, VH의 아미노산 서열은 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61의 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트(pyroglutamate)이다.
- [0070] 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정의 구현예에서, VL의 아미노산 서열은 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0071] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61의 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정의 구현예에서, VH 및 VL은 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70의 아미노산 서열을 각각 포함한다. 소정의 구현예에서, VH 및 VL의 아미노산 서열은 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70의 아미노산 서열로 각각 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트이다.
- [0072] 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 130 또는 131의 아미노산 서열에 특이적으로 결합한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 134의 아미노산 서열에 결합한다.
- [0073] 소정의 구현예에서, 항체는 인간 CD96을 발현하는 세포에 결합할 때 내재화된다.
- [0074] 또 다른 양태에서, 본 개시는 서열번호 130 또는 131의 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 134의 아미노산 서열에 결합한다.
- [0075] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 인간 CD96을 발현하는 세포에 결합할 때 내재화된다.
- [0076] 소정의 구현예에서, 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄

불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 N297A 돌연변이를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 124 또는 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S239D, A330L, 및 I332E 돌연변이를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 125 또는 177의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, IgG1 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S267E 및 L328F 돌연변이를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 126 또는 178의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 야생형 중쇄 불변 영역의 변이체인 중쇄 불변 영역을 포함하고, 여기서 변이체 중쇄 불변 영역은 야생형 중쇄 불변 영역이 Fc γ R에 결합하는 것보다 높은 친화도로 Fc γ R에 결합한다. 소정의 구현예에서, Fc γ R은 Fc γ RIIB이다.

[0077] 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169 중 어느 하나에서의 X는 피로글루탐레이트이다.

[0078] 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 122 또는 123의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0079] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169의 아미노산 서열로 이루어지고/지거나; 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115의 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄는 서열번호 76 및 102; 79 및 103; 78 및 103; 82 및 103; 84 및 104; 83 및 104; 86 및 103; 85 및 103; 81 및 103; 80 및 103; 87 및 105; 77 및 102; 88 및 102; 77 및 106; 77 및 107; 77 및 108; 77 및 103; 89 및 102; 90 및 102; 91 및 102; 92 및 102; 93 및 102; 77 및 109; 94 및 102; 95 및 102; 96 및 102; 97 및 102; 98 및 102; 99 및 102; 100 및 110; 100 및 111; 100 및 112; 100 및 113; 100 및 114; 100 및 115; 101 및 110; 144 및 102; 147 및 103; 146 및 103; 150 및 103; 152 및 104; 151 및 104; 154 및 103; 153 및 103; 149 및 103; 148 및 103; 155 및 105; 145 및 102; 156 및 102; 145 및 106; 145 및 107; 145 및 108; 145 및 103; 157 및 102; 158 및 102; 159 및 102; 160 및 102; 161 및 102; 145 및 109; 162 및 102; 163 및 102; 164 및 102; 165 및 102; 166 및 102; 167 및 102; 168 및 110; 168 및 111; 168 및 112; 168 및 113; 168 및 114; 168 및 115; 또는 169 및 110의 아미노산 서열을 각각 포함한다. 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 76 및 102; 79 및 103; 78 및 103; 82 및 103; 84 및 104; 83 및 104; 86 및 103; 85 및 103; 81 및 103; 80 및 103; 87 및 105; 77 및 102; 88 및 102; 77 및 106; 77 및 107; 77 및 108; 77 및 103; 89 및 102; 90 및 102; 91 및 102; 92 및 102; 93 및 102; 77 및 109; 94 및 102; 95 및 102; 96 및 102; 97 및 102; 98 및 102; 99 및 102; 100 및 110; 100 및 111; 100 및 112; 100 및 113; 100 및 114; 100 및 115; 101

및 110; 144 및 102; 147 및 103; 146 및 103; 150 및 103; 152 및 104; 151 및 104; 154 및 103; 153 및 103; 149 및 103; 148 및 103; 155 및 105; 145 및 102; 156 및 102; 145 및 106; 145 및 107; 145 및 108; 145 및 103; 157 및 102; 158 및 102; 159 및 102; 160 및 102; 161 및 102; 145 및 109; 162 및 102; 163 및 102; 164 및 102; 165 및 102; 166 및 102; 167 및 102; 168 및 110; 168 및 111; 168 및 112; 168 및 113; 168 및 114; 168 및 115; 또는 169 및 110의 아미노산 서열로 각각 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76~101 또는 144~169 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76~101 또는 144~169 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트이다.

[0080] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 여기서 항체는 본원에 개시된 항체와 동일한 인간 CD96의 에피토프에 결합한다.

[0081] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 여기서 항체는 인간 CD96에 결합하기 위해 본원에 개시된 항체와 경쟁한다.

[0082] 소정의 구현예에서, 항체는 인간 항체이다. 소정의 구현예에서, 항체는 다중특이적 항체이다. 소정의 구현예에서, 항체는 세포독성제, 세포증식억제제, 독소, 방사성 핵종, 또는 검출 가능한 표지에 접합된다. 소정의 구현예에서, 항체는 제2 항체에 접합된다.

[0083] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 항체의 VH 및/또는 VL을 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 폴리뉴클레오티드가 발현되고 항체가 생산되도록 적절한 조건 하에 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다.

[0084] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 숙주 세포; 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0085] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0086] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0087] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0088] 전술한 방법의 소정의 구현예에서, 항체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 약학적 조성물은 전신, 정맥내, 피하, 종양내 투여되거나, 종양 배액 림프절(drainage lymph node)에 전달된다.

[0089] 전술한 방법의 소정의 구현예에서, 상기 방법은 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 화학요법제이다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 관문 표적화제이다. 소정의 구현예에서, 관문 표적화제는 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-VISTA 항체, 길항제 항-TIGIT 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 길항제 항-CD96 항체, 작용제 항-GITR 항체, 및 작용제 항-OX40 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 항-PD-1 항체이고, 임의로 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) 또는 니볼루맙(nivolumab)이다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 인돌아민-2,3-디옥시게나아제(IDO)의 억제제이다. 소정의 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트(epacadostat), F001287, 인독시모드(indoximod), 및 NLG919로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 백신이다. 소정의 구현예에서, 백신은 항원 펩티드와 복합체화된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 펩티드 복합체(HSPPC)를 포함한다. 소정의 구현예에서, 열충격 단백질은 hsc70이고, 종양 연관 항원 펩티드와 복합체화된다. 소정의 구현예에서, 열충격 단백질은 gp96이고, 종양 연관 항원 펩티드와 복합체화되며, 여기서 HSPPC는 대상체로부터 수득한 종양에서 유래된다.

도면의 간단한 설명

[0090] 도 1a 및 1b는 CD96의 세포 표면 인간 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 Jurkat 세포에 대한 항-

CD96 항체 BA072 또는 BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, Jurkat 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, Jurkat 세포에 대한 BA072(도 1a) 또는 BA101(도 1b)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 2a 및 2b는 인간 CD96의 세포 표면 이소형 1을 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 항-CD96 항체 BA072 또는 BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, CHO 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, BA072(도 2a) 또는 BA101(도 2b)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 3a 및 3b는 인간 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 항-CD96 항체 BA072 또는 BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, CHO 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, BA072(도 3a) 또는 BA101(도 3b)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 4a 및 4b는 시노물구스 원숭이 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 항-CD96 항체 BA072 또는 BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, CHO 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, BA072(도 4a) 또는 BA101(도 4b)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 5a 및 5b는 세포 표면 CD96을 발현하는 활성화된 일차 인간 T 세포에 대한 항-CD96 항체 BA072 또는 BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, 활성화된 일차 인간 T 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, BA072(도 5a) 또는 BA101(도 5b)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 6a, 6b 및 6c는 세포 표면 CD96을 발현하는 활성화된 일차 인간 T 세포에 대한 항-CD96 항체 BA072, BA083, 또는 BA084, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, 활성화된 일차 인간 T 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, BA072(도 6a), BA083(도 6b), 또는 BA084(도 6c)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 7a-7f는 세포 표면 CD96을 발현하는 활성화된 일차 인간 T 세포에 대한 항-CD96 항체 BA101, BA102, 또는 BA103, BA104, BA105, 또는 BA106, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, 활성화된 일차 인간 T 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, BA101(도 7a), BA102(도 7b), BA103(도 7c), BA104(도 7d), BA105(도 7e), 또는 BA106(도 7f)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 8a-8m은 세포 표면 CD96을 발현하는 NY-ESO-1 형질감염 CD8⁺ T 세포에 대한 친화도-성숙된 항-CD96 항체, BA074, BA073, BA079, BA078, BA081, BA080, BA077, BA076, BA082, 또는 BA075, 부모 항체 BA072 또는 BA101, 생식계열 항체 BA083, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, NY-ESO-1 형질감염 CD8⁺ T 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, BA072(도 8a), BA083(도 8b), BA074(도 8c), BA073(도 8d), BA079(도 8e), BA078(도 8f), BA081(도 8g), BA080(도 8h), BA077(도 8i), BA076(도 8j), BA082(도 8k), BA075(도 8l), 또는 BA101(도 8m)의 결합 수준이 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 9a 및 9b는 세포 표면 시노물구스 원숭이 CD96을 발현하는 활성화된 시노물구스 원숭이 일차 T 세포에 대한 항-CD96 항체 BA072 또는 BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, 활성화된 일차 시노물구스 T 세포에 대한 IgG1 이소형 대조군 항체의 결합과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, BA072(도 9a) 또는 BA101(도 9b)의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 10a 및 10b는 인간 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA072(도 10a) 또는 BA101(도 10b)이 차단하는 것을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합

수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 11a 및 11b는 인간 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 PVR-His의 결합을 항-CD96 항체 BA072(도 11a) 또는 BA101(도 11b)가 차단하는 것을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-His의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 12a~12c는 인간 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA072(도 12a), BA083(도 12b), 또는 BA084(도 12c)가 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 13a~13l은 인간 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA072(도 13a), BA083(도 13b), BA085(도 13c), BA086(도 13d), BA087(도 13e), BA089(도 13f), BA090(도 13g), BA088(도 13h), BA091(도 13i), BA092(도 13j), BA093(도 13k), 또는 BA094(도 13l)이 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 14a~14l은 인간 CD96의 세포 표면 이소형 1을 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 인간 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA073(도 14a), BA074(도 14b), BA078(도 14c), BA079(도 14d), BA080(도 14e), BA081(도 14f), BA076(도 14g), BA077(도 14h), BA082(도 14i), BA075(도 14j), BA083(도 14k), 또는 BA072(도 14l)가 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 15a~15l은 인간 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 인간 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA073(도 15a), BA074(도 15b), BA078(도 15c), BA079(도 15d), BA080(도 15e), BA081(도 15f), BA076(도 15g), BA077(도 15h), BA082(도 15i), BA075(도 15j), BA083(도 15k), 또는 BA072(도 15l)가 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 16a~16f는 CD96의 세포 표면 인간 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA101(도 16a), BA102(도 16b), BA103(도 16c), BA104(도 16d), BA105(도 16e), 또는 BA106(도 16f)이 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 17a 및 17b는 CD96의 세포 표면 인간 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA101(도 17a) 또는 BA107(도 17b)이 차단하는 것을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 18a~18c는 시노몰구스 원숭이 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA072(도 18a), BA083(도 18b), 또는 BA084(도 18c)가 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 19a~19l은 시노몰구스 원숭이 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 인간 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA072(도 19a), BA083(도 19b), BA085(도 19c), BA086(도 19d), BA088(도 19e), BA087(도 19f), BA089(도 19g), BA090(도 19h), BA091(도 19i), BA092(도 19j), BA093(도 19k), 또는 BA094(도 19l)가 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각

항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 20a~20l은 시노물구스 CD96의 세포 표면 이소형 1을 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 인간 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA073(도 20a), BA074(도 20b), BA078(도 20c), BA079(도 20d), BA080(도 20e), BA081(도 20f), BA076(도 20g), BA077(도 20h), BA082(도 20i), BA075(도 20j), BA083(도 20k), 또는 BA072(도 20l)가 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 21a~21l은 시노물구스 CD96의 세포 표면 이소형 2를 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포에 대한 인간 PVR-Fc의 결합을 항-CD96 항체 BA073(도 21a), BA074(도 21b), BA078(도 21c), BA079(도 21d), BA080(도 21e), BA081(도 21f), BA076(도 21g), BA077(도 21h), BA082(도 21i), BA075(도 21j), BA083(도 21k), 또는 BA072(도 21l)가 차단하는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군 항체에 의한 차단과 비교하여, 평균 형광 강도(MFI)로 평가했을 때, PVR-Fc의 결합 수준이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대한 최대 반응(%)으로서 도표화되어 있다.

도 22a 및 22b는 항-CD96 항체 BA072(도 22a) 또는 BA101(도 22b), 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 존재 하에, 인간 CD96의 이소형 2 또는 PVR을 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포의 접합체 형성을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군과 비교하여, 형성된 접합체의 백분율이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다. **도 22c**는 이소형 대조군이 존재할 때 및 차단 항체가 존재하지 않는 때의 사분면 Q2에서의 접합체 형성을 보여주는 산포도이다.

도 23은 항-CD96 항체 BA072, BA083, BA084, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 존재 하에, 인간 CD96의 이소형 2 또는 PVR을 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포의 접합체 형성을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군과 비교하여, 형성된 접합체의 백분율이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 24는 항-CD96 항체 BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, 또는 BA106의 존재 하에, 인간 CD96의 이소형 2 또는 PVR을 높은 수준으로 발현하도록 조작된 CHO 세포의 접합체 형성을 보여주는 그래프이다. 각각의 경우에, IgG1 이소형 대조군과 비교하여, 형성된 접합체의 백분율이, 세포와 함께 인큐베이션한 각 항체의 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 25a~25h는 2개의 상이한 공여자에서, 항-PD-1 항체와 함께 투여되거나 항-PD-1 항체 없이 투여될 때 항-CD96 항체 BA072 및 BA101이 SEA-자극된 PBMC에 의한 IL-2 분비를 투여량 의존적 방식으로 촉진함을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 25a~25d는 제1 공여자를 이용한 제1 실험을 나타내고, 도 25e~h는 제2 공여자를 이용한 제2 실험을 나타낸다.

도 26a~26f는 항-PD-1 항체가 포함되거나 포함되지 않은 모든 경우에 친화도 성숙된 BA073, BA078, BA080, 및 BA076 항체 및 생식계열 항체 BA083이 SEA-자극 PBMC에 의한 IL-2 분비를 촉진한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 26a 및 26b는 항-PD-1 항체가 없을 때(도 26a)와 있을 때(도 26b)의 하나의 실험을 나타낸다. 도 26c 및 26d는 상이한 공여자를 이용한 제2 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 26c)와 있을 때(도 26d)의 실험을 나타낸다. 도 26e 및 26f는 상이한 공여자를 이용한 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 26e)와 있을 때(도 26f)의 제3 실험을 나타낸다.

도 27a~27f는 친화도 성숙된 BA074, BA079, BA077, BA081, BA082, 및 BA075 항체 및 부모 BA072 항체가 SEA-자극된 PBMC에 의한 IL-2 분비를 촉진하는 능력을 보여주는 일련의 그래프이다. 도 27a 및 27b는 항-PD-1 항체가 없을 때(도 27a)와 있을 때(도 27b)의 하나의 실험을 나타낸다. 도 27c 및 27d는 상이한 공여자를 이용한 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 27c)와 있을 때(도 27d)의 제2 실험을 나타낸다. 도 27e 및 27f는 상이한 공여자를 이용한 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 27e)와 있을 때(도 27f)의 제3 실험을 나타낸다.

도 28a 및 28b는 BA072 및 PVR의 존재 시 CD96-발현 Jurkat 리포터 세포 상에서 및 항-CD3 발현 CHO 세포 상에서, NFAT-루시페라아제(도 28a) 및 NFκB-루시페라아제(도 28b) 신호전달의 증가를 보여주는 그래프이다. BA072와 이소형 대조군 사이의 델타 상대 광 단위(RLU)가 항체 농도에 대해 도표화되어 있다. **도 28c**는 CD96, CD226, PVR, 및 CD3의 세포 표면 발현을 보여주는 일련의 히스토그램이다.

도 29a 및 29b는 BA072 및 PVR의 존재 시, CD226 표면 발현이 있을 때(도 29a) 및 없을 때(도 29b) CD96-발현 Jurkat 리포터 세포 상에서 및 항-CD3 발현 CHO 세포 상에서 NFAT-루시페라아제 신호전달의 증가를 보여주는 일

련의 그래프이다. BA072와 이소형 대조군 사이의 델타 상대 광 단위(RLU)가 항체 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 30a~30c는 BA072 IgG1(도 30a), Fc-강화된 BA072(BA109)(도 30b), 또는 BA072(BA108)의 Fc-침묵 변이체(도 30c)에 의한 카스파제 3/7 활성화 유도에 의해 측정했을 때, 일차 NK 세포의 존재 시 CD96-발현 세포의 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)의 촉진을 보여주는 일련의 그래프이며, 각각의 경우는 이소형 대조군과 비교한 것이다. 카스파제 3/7 활성화 유도 백분율(%)은 시간(h)에 대해 도표화되어 있다.

도 31a~31c는 CD96 발현 표적 세포에 (4:1의 E:T 비율로) 결합된 항-CD96 BA072 Fc 변이체, Fc-강화 BA0722 변이체(BA109)(도 31b), BA072의 Fc-침묵 변이체(BA108)(도 31c), 또는 BA072 IgG1(도 31a)의 존재 시, Fc γ RIIIA-발현 Jurkat 리포터 세포로부터의 Fc γ RIIIA-매개 NFAT 신호 전달을 보여주는 일련의 그래프이다. 상대 발광 단위(RLU)는 항체 농도에 대해 도표화되어 있다.

도 32a 및 32b는 2명의 인간 공여자에서 유래된 PBMC를 사용한 T 세포:APC 공배양물 검정에서 BA072(도 32a) 및 BA108(BA072의 Fc 침묵 변이체; 도 32b)에 의해 유도된 IL-2 분비의 정도를 보여주는 그래프이다.

도 33a~33d는 BA072(도 33a), BA101(도 33b), 기준 항체 기준 A(도 33c), 또는 PVR-Fc(도 33d)의 존재 하에 CD96-발현 Jurkat 세포를 사용한 CD96의 내재화 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 34a~34d는 BA072(도 34a) 또는 BA101(도 34b), 또는 생식계열 변이체 BA083(도 34c) 또는 BA084(도 34d)의 존재 하에 CD96-발현 Jurkat 세포를 사용한 CD96의 내재화 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 35a 및 35b는 공여자 1(도 35a) 및 공여자 2(도 35b)에서 BA072의 존재 하에 CD96-발현 일차 T 세포에 의한 CD96의 내재화를 보여주는 그래프이다.

도 36a 및 36b는 BA072 Fab, BA101 Fab, 및 기준 A Fab가 Fc-태그된 전장 인간 CD96(도 36a) 또는 인간 CD96의 Fc-태그된 도메인 1(도 36b)에 결합하는 것을 보여주는 센서그램이다.

도 37a~37d는 BA072 Fab, BA101 Fab, 및 기준 A Fab가 Fc-태그된 전장 인간 CD96(도 37a 및 37b) 또는 인간 CD96의 Fc-태그된 도메인 1(도 37c 및 37d)에 결합하는 것을 보여주는 일련의 센서그램이다. 도 37a 및 37c는 BA072와 초기 결합이 일어났던 실험을 나타낸다. 도 37b 및 37d는 BA101 초기 결합이 일어났던 실험을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0091]

본 개시는, CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 CD96 기능, 예를 들어, CD96-매개 면역 억제를 길항하는 항체를 제공한다. 또한, 이들 항체를 포함하는 약학적 조성물, 이들 항체를 암호화하는 핵산, 이들 항체를 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포, 및 이들 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본원에 개시된 항체는 면역 세포 활성화를 증가시키는 데 특히 유용하며, 따라서 대상체에서 암을 치료하거나 대상체에서 감염성 질환을 치료하거나 예방하는 데 유용하다. 본원에 기술된 "단리된 항체"의 모든 경우는, 단리될 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없는 항체로서 추가적으로 고려된다. 본원에 기술된 "단리된 폴리뉴클레오티드"의 모든 경우는, 단리될 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없는 폴리뉴클레오티드로서 추가적으로 고려된다. 본원에 기술된 "항체"의 모든 경우는, 단리될 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없는 항체로서 추가적으로 고려된다. 본원에 기술된 "폴리뉴클레오티드"의 모든 경우는, 단리될 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없는 폴리뉴클레오티드로서 추가적으로 고려된다.

[0092]

5.1정의

[0093]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약" 및 "대략"이 수치나 수치 범위를 수정하는데 사용되는 경우, 수치 또는 범위보다 위로 5% 내지 10%(예를 들어, 위로 최대 5% 내지 10%) 또는 아래로 5% 내지 10%(예를 들어, 아래로 최대 5% 내지 10%)인 편차가 열거된 값이나 범위의 의도된 의미 내에 있다는 것을 나타낸다.

[0094]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CD96"은 인간에서 CD96 유전자에 의해 암호화되는, TACTILE(T 세포 활성화, 후기 발현 증가)로도 알려진, 분화 클러스터 96을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 CD96"은 야생형 인간 CD96 유전자(예를 들어, GenBank계 수탁 번호 NM_005816.5), 이의 단편, 또는 변이체에 의해 암호화된 CD96 단백질을 지칭한다. 인간 CD96의 예시적인 세포의 부분은 서열번호 127, 128, 129, 130, 및 131로서 본원에서 제공된다. 시노물구스 CD96의 예시적인 세포의 부분은 서열번호 132, 133, 및 134로서 본원에서 제공된다.

[0095]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CD155", "폴리오 바이러스 수용체", 및 "PVR"은 상호 교환적으로 사용되고

CD155 유전자(예를 들어, GenBank에 수탁 번호 NM_006505.5)에 의해 암호화된 CD155 단백질, 이의 단편, 또는 변이체를 지칭한다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체(antibody 및 antibodies)"는 전장 항체, 전장 항체의 항원 결합 단편, 및 항체 CDR, VH 영역, 및/또는 VL 영역을 포함하는 분자를 포함한다. 항체의 예는 다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: 단클론 항체, 재조합적으로 생산된 항체, 단일특이적 항체, 다중특이적 항체(이중특이적 항체 포함), 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개의 중쇄 분자 및 2개의 경쇄 분자를 포함하는 4량체 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 2량체, 항체 중쇄 2량체, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디(intrabodies), 이형접합 항체, 단일 도메인 항체, 1가 항체, 단쇄 항체 또는 단쇄 Fv (scFv), 카멜화 항체, 어피바디(affibody), Fab 단편, F(ab')₂ 단편, 이황화 결합 Fv (sdFv), (예를 들어, 항-항-Id 항체를 포함하는) 항-유전자형 (항-Id) 항체, 전술한 것 중 어느 하나의 항원 결합 단편. 소정의 구현예에서, 본원에서 기술된 항체는 다클론 항체 모집단을 지칭한다. 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예: IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 또는 IgY), 임의의 클래스(예: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 또는 IgA2), 또는 임의의 서브클래스(예: IgG2a 또는 IgG2b)일 수 있다. 소정의 구현예에서, 본원에서 기술된 항체는 IgG 항체, 또는 이의 클래스(예: 인간 IgG1, IgG2, 또는 IgG4) 또는 서브클래스이다. 특정 구현예에서, 항체는 인간화(humanized) 단클론 항체이다. 또 다른 특정 구현예에서, 항체는 인간화(humanized) 단클론 항체이다.

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "VH 영역" 및 "VL 영역"은 FR(프레임워크 영역) 1, 2, 3 및 4 및 CDR(상보성 결정 영역) 1, 2 및 3을 포함하는 단일 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 각각 지칭한다(본원에 참조로서 통합된 Kabat 등의 문헌[(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (NIH Publication No. 91-3242, Bethesda] 참조).

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 모두의 가변 영역 내에서 발견되는 비인접 항원 결합 부위를 의미한다. 이들 특정 영역은 Kabat 등의 문헌[J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)]과 Kabat 등의 문헌[Sequences of protein of immunological interest. (1991)], Chothia 등의 문헌[J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]과 MacCallum 등의 문헌[J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)]에 기술되어 있으며(이들 문헌 전부는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨), 여기서의 정의는, 서로에 대해 비교했을 때의 중첩 아미노산 잔기 또는 아미노산 잔기의 부분 집합을 포함한다. 소정의 구현예에서, 용어 "CDR"은 MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996) and Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)에 의해 정의된 것과 같은 CDR이다. 소정의 구현예에서, 용어 "CDR"은 Kabat 등의 문헌[J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)] 및 Kabat 등의 문헌[Sequences of protein of immunological interest. (1991)]에서 정의된 것과 같은 CDR이다. 소정의 구현예에서, 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR은 상이한 규칙을 사용하여 정의된다. 소정의 구현예에서, 중쇄 CDR 및/또는 경쇄 CDR은 항체의 구조적 분석을 수행하고, 표적 분자(예를 들어 인간 및/또는 시노몰구스 CD96)의 에피토프 영역과 접촉할 것으로 예측되는 가변 영역(들) 내의 잔기를 식별함으로써 정의된다. CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 중쇄 CDR을 나타내고, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 경쇄 CDR을 나타낸다.

[0099] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "프레임워크(FR) 아미노산 잔기"는 면역글로불린 사슬의 프레임워크 영역 내의 아미노산들을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FR 영역"은 가변 영역의 일부이지만 CDR의 일부는 아닌 아미노산 잔기를 포함한다(예를 들어, Kabat 또는 MacCallum의 CDR 정의를 사용함).

[0100] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "가변 영역" 및 "가변 도메인"은 상호 교환 가능하게 사용되며 당업계의 일반적인 용어이다. 가변 영역은 일반적으로 항체의 일부, 일반적으로는 경쇄 또는 중쇄의 일부, 일반적으로는 성숙한 중쇄의 아미노 말단 약 110 내지 120개 아미노산 또는 110 내지 125개 아미노산 및 성숙한 경쇄의 약 90 내지 115개 아미노산을 지칭하는데, 그 서열은 항체 간에 광범위하게 상이하며, 특정 항체의 특정 항원에 대한 결합 및 특이성에 사용된다. 서열의 가변성은 상보적 결정 영역(CDR)으로 불리는 이들 영역에서 집중되는데, 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 영역은 프레임워크 영역으로 불린다. 임의의 특정 메커니즘이나 이론에 구속되지 않는 것은 아니지만, 경쇄 및 중쇄의 CDR은 일차적으로 항체와 항원의 상호 작용과 특이성을 담당하는 것으로 여겨진다. 소정의 구현예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다. 소정의 구현예에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐과 CDR 및 인간 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 영장류(예: 비인간 영장류) 가변 영역이다. 소정의 구현예에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐과 CDR 및 영장류(예: 비인간 영장류)

프레임워크 영역(FR)을 포함한다.

- [0101] 용어 "VL" 및 "VL 도메인"은 항체의 경쇄 가변 영역을 지칭하도록 상호 교환적으로 사용된다.
- [0102] 용어 "VL" 및 "VL 도메인"은 항체의 중쇄 가변 영역을 지칭하도록 상호 교환적으로 사용된다.
- [0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불변 영역" 및 "불변 도메인"은 상호 교환 가능하며 당업계에서 공통적이다. 불변 영역은 항체 부위, 예를 들어, 경쇄 및/또는 중쇄의 카복실 말단 위치로서, 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여하지 않지만, Fc 수용체(예: Fc 감마 수용체)와의 상호 작용과 같은 다양한 작동자 기능을 나타낼 수 있다.
- [0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "중쇄"가 항체와 관련하여 사용된 경우, 이는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초한 임의의 구별되는 유형, 예를 들어, 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ϵ), 감마(γ), 및 뮤(μ)를 지칭할 수 있으며, 이들은 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4와 같은 IgG의 서브 클래스를 포함하여 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 클래스를 각각 생성시킨다.
- [0105] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "경쇄"가 항체와 관련하여 사용된 경우, 이는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초한 임의의 구별되는 유형, 예를 들어, 카파(κ) 또는 람다(λ)를 지칭할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당업계에 잘 알려져 있다. 특정 구현예에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.
- [0106] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "EU 넘버링 시스템"은 항체의 불변 영역에 대한 EU 넘버링 규칙을 지칭하며, 이는 Edelman, G.M. 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969)] 및 Kabat 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991]에 기술된 바와 같고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0107] "결합 친화성"은 일반적으로 분자(예: 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너(예: 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같이, "결합 친화성"은 결합하는 쌍(예: 항체 및 항원)의 구성원 사이의 1:1 상호 작용을 반영하는 본질적 결합 친화성을 지칭한다. 파트너인 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로 해리 상수(K_D)에 의해 표시될 수 있다. 친화성은, 평형 해리 상수(K_D) 및 평형 해리 상수(K_A)를 포함하되 이에 한정되지 않는 당업계에 공지된 많은 방식으로 측정되고/되거나 발현될 수 있다. K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 몫으로부터 계산되는 반면, K_A 는 k_{on}/k_{off} 의 몫으로부터 계산된다. k_{on} 은 예를 들어, 항원에 대한 항체의 결합 속도 상수를 지칭하고, k_{off} 는 예를 들어, 항원에 대한 항체의 해리 속도 상수를 지칭한다. k_{on} 및 k_{off} 는 BIAcore[®] 또는 KinExA와 같이 당업자에게 공지된 기술에 의해 결정될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "더 낮은 친화도"는 더 큰 K_D 를 지칭한다.
- [0108] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "특이적 결합", "특이적 인식", "면역 특이적 결합", 및 "면역 특이적 인식"은 항체의 맥락에서 유사 용어들이며, 이러한 결합이 당업자에 의해 이해하는 바와 같이 항원(예: 에피토프 또는 면역 복합체)에 결합되는 분자를 지칭한다. 예를 들어, 항원에 특이적으로 결합되는 분자는, 예를 들어, 면역 검정, BIAcore[®], KinExA 3000 기기(Sapidyne Instruments, Boise, ID), 또는 당업계에 알려진 다른 검정에 의해 결정했을 때 일반적으로 더 낮은 친화도로 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는, 이 분자가 다른 항원에 비특이적으로 결합할 때의 K_A 보다 적어도 $2 \log$ (예를 들어, 10배), $2.5 \log$, $3 \log$, $4 \log$ 또는 더 큰 K_A 로 항원에 결합한다.
- [0109] 또 다른 특정 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 유사한 결합 조건 하에서 다른 단백질과 교차 반응하지 않는다. 또 다른 특정 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 다른 비-CD96 단백질과 교차 반응하지 않는다. 특정 구현예에서, 다른 비관련 항원에 대한 친화도보다 더 높은 친화도로 CD96(예를 들어 인간 CD96)에 결합하는 항체가 본원에 제공된다. 소정의 구현예에서, 예를 들어 방사면역검정(radioimmunoassay), 표면 플라즈몬 공명, 또는 동역학 배제 검정에 의해 측정했을 때, 비관련 다른 항원에 대한 친화도보다 더 높은 친화도로 CD96(예를 들어, 인간 CD96)에 결합하는 항체가 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96 항체가 비관련 비-CD96 단백질에 결합하는 정도는, 예를 들어, 방사면역검정에 의해 측정했을 때, 항체가 CD96 단백질에 결합하는 정도의 10% 미만, 15% 미만, 또는 20% 미만이다.
- [0110] 본원에서 사용되는 바와 같이, "에피토프"는 당업계의 용어로서 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 영역을 지칭한다. 에피토프는, 예를 들어, 폴리펩티드의 인접 아미노산 일 수 있거나(선형 에피토프 또는 인접 에피

토프), 에피토프는, 예를 들어, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들의 둘 이상의 비인접 영역으로부터 함께 올 수 있다(배좌, 비선형, 비연속, 또는 비인접 에피토프). 소정의 구현예에서, 항체가 결합하는 에피토프는, 예를 들어 NMR 분광학, X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광분석(예: 액체 크로마토그래피 전기 분무 질량분석)과 결합된 수소/중수소 교환, 어레이 기반 올리고-펩티드 스캐닝 검정(예를 들어, 불연속 에피토프 또는 형태 에피토프를 맵핑하기 위해 CLIPS(스캐폴드 상으로 펩티드의 화학적 연결)를 사용하는 펩티드 제한), 및/또는 돌연변이 유발 맵핑(예를 들어 부위-지향적 돌연변이 유발 맵핑)에 의해 결정될 수 있다. X-선 결정학의 경우, 결정화는 당업계에 알려진 방법 중 어느 하나를 사용하여 달성될 수 있다(예를 들어, Gieg & R 등의 문헌 [(1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350]; McPherson A의 문헌[(1990) Eur J Biochem 189: 1-23]; Chayen NE의 문헌[(1997) Structure 5: 1269-1274]; McPherson A의 문헌[(1976) J Biol Chem 251: 6300-6303], 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 항체:항원 결정들은 잘 알려진 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고, X-PLOR(Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc.에 의해 배포됨; 예를 들어, Meth Enzymol (1985) volume 114 & 115, eds Wyckoff HW 외; 미국 특허 제2004/0014194호 참조), 및 BUSTER(Bricogne G의 문헌[(1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60]; Bricogne G의 문헌[(1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW]; Roversi P 등의 문헌[(2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323]와 같은 컴퓨터 소프트웨어에 의해 정제될 수 있다(상기 문헌들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 돌연변이 유발 맵핑 연구는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 이뤄질 수 있다. 예를 들어, Champe M 등의 문헌[(1995) J Biol Chem 270: 1388-1394] 및 Cunningham BC & Wells JA의 문헌[(1989) Science 244: 1081-1085]을 참조하고, 이들 각각은 그 전체가, 알려진 스캐닝 돌연변이 유발 기술을 포함하여, 돌연변이 유발 기술을 설명하기 위한 참조로서 본원에 통합된다. CLIPS(스캐폴드 상에 펩티드의 화학적 연결)는 복합체 단백질 도메인의 기능적 모방체로서 거동하도록 구조적으로 제한된 구성의 하나 이상의 펩티드를 제시하는 기술이다. 예를 들어, 미국 특허 공개 제2008/0139407 A1호 및 제2007/099240 A1호, 및 미국 특허 제7,972,993호를 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 알려진 스캐닝 돌연변이 유발 연구를 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 질량 분광분석과 결합된 수소/중수소 교환을 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 Pepscan Therapeutics의 CLIPS 에피토프 맵핑 기술을 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 단백질 돌연변이 유발에 의해, 예를 들어, 항원의 일부가 다른 종으로부터 유래된 이의 오소로그(ortholog)로 치환된 항원의 스위치 돌연변이체를 생성한 다음, (예를 들어, 본원에 기술된 FACS-기반 세포 결합 검정에 의해) 스위치 돌연변이체를 항체 결합의 상실에 대해 시험하여 결정된다.

- [0111] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "T 세포 수용체" 및 "TCR"은 상호 교환적으로 사용되고 전장 이중이량체 $\alpha\beta$ 또는 $\gamma\delta$ TCR, 전장 TCR의 항원 결합 단편, 및 TCR CDR 또는 가변 영역을 포함하는 분자를 지칭한다. TCR의 예는 다음을 포함하되 이들로 한정되지는 않는다: 전장 TCR, 전장 TCR의 항원 결합 단편, 막관통 영역 및 세포질 영역이 결여된 가용성 TCR, 가요성 링커에 의해 부착된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단쇄 TCR, 조작된 이항화 결합에 의해 연결된 TCR 사슬, 단일특이적 TCR, 다중특이적 TCR(이중특이적 TCR 포함), TCR 융합체, 인간 TCR, 인간화 TCR, 키메라 TCR, 재조합적으로 생산된 TCR, 및 합성 TCR. 상기 용어는 야생형 TCR 및 유전적으로 조작된 TCR(예를 들어, 첫 번째 종의 TCR의 제1 부분 및 두 번째 종의 TCR의 제2 부분을 포함하는 키메라 TCR 사슬을 포함하는 키메라 TCR)을 포함한다.
- [0112] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex)" 및 "MHC"는 상호 교환적으로 사용되고 MHC 클래스 I 분자 및/또는 MHC 클래스 II 분자를 지칭한다.
- [0113] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "펩티드-MHC 복합체"는 당업계에서 인식된 MHC의 펩티드 결합 포켓에 결합된 펩티드를 포함하는 MHC 분자(MHC 클래스 I 또는 MHC 클래스 II)를 지칭한다.
- [0114] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treat, treating, 및 treatment)"는 본원에 기술된 치료적 또는 예방적 조치를 지칭한다. "치료" 방법은, 질환 또는 장애를 가지고 있거나 이러한 질환 또는 장애를 가지기 쉬운 대상체를 대상으로 질환이나 장애 또는 재발성 질환이나 장애를 예방하거나, 치유하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 하나 이상의 증상을 완화시키기 위해, 또는 이러한 치료가 없었을 때 예상되는 것 이상으로 대상체의 생존을 연장시키기 위해 상기 대상체에게 항체를 투여하는 것을 사용한다.
- [0115] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체에게 치료제를 투여하는 것의 맥락에서의 용어 "유효량"은 원하는 예방적 또는 치료적 효과를 달성하는 치료제의 양을 지칭한다.
- [0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "내재화(internalization 또는 internalized)"는 세포 표면에서 발현된 항

원에 항체가 결합할 때, 항체가 세포의 세포내 구획 내로 흡수되는 것을 지칭한다.

[0117] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 또는 비인간 포유동물이다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0118] 2개의 서열(예: 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 간의 "동일성 백분율(percent identity)"을 결정하는 것은 수학적 알고리즘을 사용해 이뤄질 수 있다. 두 서열의 비교에 사용된 수학적 알고리즘의 특정 비제한적인 예는 Karlin S & Altschul SF의 문헌[(1990) PNAS 87: 2264-2268]에서의 알고리즘이며, 이는 Karlin S & Altschul SF의 문헌[(1993) PNAS 90: 5873-5877]에서와 같이 수정되었다(이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 이러한 알고리즘은 Altschul 등의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 통합되었다(Altschul SF 등의 문헌[1990, J. Mol. Biol. 215:403], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). BLAST 뉴클레오타이드 검색은 본원에 기술된 핵산 분자에 상동인 뉴클레오타이드 서열을 획득하기 위해, 예를 들어, score=100, wordlength=12로 설정된 NBLAST 뉴클레오타이드 프로그램 파라미터로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본원에 기술된 단백질 분자에 상동인 아미노산 서열을 획득하기 위해, 예를 들어, score=50, wordlength=3으로 설정된 XBLAST 프로그램 파라미터로 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭 정렬을 획득하기 위해, Altschul SF 등의 문헌[(1997) Nuc Acids Res 25: 3389 3402](그 전체가 본원에 참조로서 통합됨)에 기술된 것과 같은 Gapped BLAST가 사용될 수 있다. 대안적으로, PSI BLAST가 사용되어 분자들 사이의 먼 관계(*Id.*)를 검출하는 반복 검색을 수행할 수 있다. BLAST, Gapped BLAST, 및 PSI Blast 프로그램을 사용할 때, 각각의 프로그램(예: XBLAST 및 NBLAST)의 기본 파라미터가 사용될 수 있다(예: National Center for Biotechnology Information (NCBI)의 웹페이지 www.ncbi.nlm.nih.gov 참조). 서열의 비교에 사용된 수학적 알고리즘의 다른 특정 비제한적인 예는 Myers 및 Miller의 알고리즘이다(Myers 및 Miller의 문헌[1988, CABIOS 4:11-17]을 참조하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합됨). 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 포함되어 있다. 아미노산 서열의 비교를 위해 ALIGN 프로그램을 사용할 때, PAM120 중량 잔기표, 12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티가 사용될 수 있다.

[0119] 2개의 서열 사이의 동일성 백분율은 갭의 허용 여부와 무관하게 위에 설명된 것들과 유사한 기술을 사용해 알아낼 수 있다. 동일성 백분율의 계산에 있어서, 일반적으로는 정확히 일치하는 것만 계산된다.

[0120] **5.2항-CD96 항체**

[0121] 일 양태에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하여 CD96의 기능을 길항하는 항체를 제공한다. 예시적인 항체의 아미노산 서열은 본원의 표 1에 제시되어 있다.

표 1

[0122]

예시적인 항-CD96 항체의 아미노산 서열		
설명	아미노산 서열	서열번호
CDRH1 컨센서스 서열 1	X ₁ YX ₂ X ₃ X ₄ (여기서 X ₁ 은 Q 또는 S이고; X ₂ 는 A 또는 S이고; X ₃ 은 M 또는 I이고; X ₄ 는 S 또는 H임).	135
CDRH1 컨센서스 서열 2	X ₁ YX ₂ MH (여기서 X ₁ 은 Q 또는 S이고; X ₂ 는 A 또는 S임).	136

CDRH2 컨센서스 서열 1	X ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ YX ₁₀ QKFQG (여기서 X ₁ 은 W 또는 G이고; X ₂ 는 N 또는 I이고; X ₃ 은 A, E, V, 또는 P이고; X ₄ 는 V, G, W, 또는 I이고; X ₅ 는 S, Y, T, N, 또는 F이고; X ₆ 은 G 또는 W이고; X ₇ 은 D, Y, N, 또는 T이고; X ₈ 은 T 또는 A이고; X ₉ 는 K 또는 N이고; X ₁₀ 은 S 또는 A임).	137
CDRH2 컨센서스 서열 2	WINX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ TKYSQKFQG (여기서 X ₁ 은 A, V, 또는 E; X ₂ 는 V, W, 또는 G이고; X ₃ 은 S, Y, T, 또는 N이고; X ₄ 는 G 또는 W이고; X ₅ 는 D, N, Y, 또는 T임).	138
CDRH3 컨센서스 서열	NWX ₁ SYGX ₂ DV (여기서 X ₁ 은 M 또는 L이고; X ₂ 는 M 또는 L임).	180
CDRL1 컨센서스 서열	RASQSIX ₁ X ₂ YLN (여기서 X ₁ 은 S, T, 또는 L이고; X ₂ 는 S, P, 또는 W임).	139
CDRL2 컨센서스 서열	X ₁ X ₂ SSLQS (여기서 X ₁ 은 S 또는 A이고; X ₂ 는 A, S, 또는 E임).	141
CDRL3 컨센서스 서열	QQX ₁ YSTPALX ₂ (여기서 X ₁ 은 S 또는 A이고; X ₂ 는 T 또는 S임).	143
CDRH1 - BA072, BA083, BA081, BA080, BA084, BA085, BA086, BA087, BA088, BA089, BA090, BA091, BA093, BA094, BA095, BA096, BA097, BA098, BA099, BA100	SYAMH	1
CDRH1 - BA074, BA073, BA075, BA077, BA076, BA079, BA078, BA082	QYAMH	2
CDRH1 - BA092	SYSMH	3
CDRH1 - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106, BA107	SYAIS	4
CDRH2 - BA072, BA083, BA084, BA085, BA086, BA087, BA088, BA094, BA095, BA096, BA097, BA098, BA099, BA100	WINAGNGNTKYSQKFQG	5
CDRH2 - BA074, BA073	WINAVSGDTKYSQKFQG	6
CDRH2 - BA081, BA080	WINAGTGDTKYSQKFQG	7
CDRH2 - BA075	WINEGYGNTKYSQKFQG	8
CDRH2 - BA077, BA076	WINAGYGYTKYSQKFQG	9
CDRH2 - BA079, BA078	WINAGTGNTKYSQKFQG	10
CDRH2 - BA082	WINAGYGNTKYSQKFQG	11
CDRH2 - BA089	WINAWNGNTKYSQKFQG	12

CDRH2 - BA090	WINVGTGTTKYSQKFGQ	13
CDRH2 - BA091	WINAVNGNTKYSQKFGQ	14
CDRH2 - BA092	WINAGNWNTKYSQKFGQ	15
CDRH2 - BA093	WINAWTGNTKYSQKFGQ	16
CDRH2 - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106, BA107	GIPIPIFGTANYAQKFGQ	17
CDRH3 - BA072, BA083, BA074, BA073, BA081, BA080, BA075, BA077, BA076, BA079, BA078, BA082, BA084, BA085, BA086, BA087, BA088, BA089, BA090, BA091, BA092, BA093, BA094	NWGMSYGMDV	18
CDRH3 - BA095, BA098	NWGMSYGLDV	140
CDRH3 - BA096, BA099	NWGLSYGMDV	142
CDRH3 - BA097, BA100	NWGLSYGLDV	179
CDRH3 - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106	GYDSRPLDV	19
CDRH3 - BA107	GYDSRPLDY	20
CDRL1 - BA072, BA083, BA074, BA073, BA081, BA080, BA075, BA077, BA076, BA079, BA078, BA082, BA084, BA088, BA089, BA090, BA091, BA092, BA093, BA095, BA096, BA097, BA098, BA099, BA100	RASQSISSYLN	21
CDRL1 - BA085	RASQSISPYLN	22
CDRL1 - BA087	RASQSILSYLN	23
CDRL1 - BA086	RASQSISWYLN	24
CDRL1 - BA094	RASQSITSYLN	25
CDRL1 - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106, BA107	GGNIGSKIVH	26
CDRL2 - BA072, BA083, BA084, BA089, BA090, BA091, BA092, BA093, BA094, BA095, BA096, BA097, BA098, BA099, BA100	AASSLQS	28
CDRL2 - BA074, BA073, BA081, BA080, BA075, BA079, BA078, BA085, BA086, BA087, BA088	SASSLQS	29
CDRL2 - BA077, BA076	SESSLQS	30
CDRL2 - BA082	SSSSLQS	31
CDRL2 - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106, BA107	DDRDRPS	32
CDRL3 - BA072, BA083, BA074, BA073, BA081, BA080, BA075, BA077, BA076, BA079, BA078, BA082, BA084, BA085, BA086, BA087, BA088, BA089, BA090, BA091, BA092, BA093, BA095, BA096, BA097, BA098, BA099, BA100	QQSYSTPALT	33
CDRL3 - BA094	QQAYSTPALS	34
CDRL3 - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106, BA107	QVWDINVHHVI	35
VH - BA072	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFGQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYICARNWGMYSYGMVDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	36
VH - BA083, BA085, BA086, BA087, BA088, BA094	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFGQGRVTITRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	37
VH - BA074	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVSGDTKYSQKFGQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYICARNWGMYSYGMVDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	38

VH - BA073	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVSGDTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	39
VH - BA081	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGDTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	40
VH - BA080	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGDTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	41
VH - BA075	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINEGYGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	42
VH - BA077	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGYTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	43
VH - BA076	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGYTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).	44
VH - BA079	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	45
VH - BA078	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	46
VH - BA082	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	47
VH - BA084	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	48
VH - BA089	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAWNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	49
VH - BA090	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINVTGTTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	50
VH - BA091	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	51
VH - BA092	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYSMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNWNKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	52
VH - BA093	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAWTGNKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	53
VH - BA095	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMVSYGLDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	54
VH - BA096	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGLSYGMDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	55
VH - BA097	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGLSYGLDVWGQGTMTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	56
VH - BA098	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGMVSYGLDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	57
VH - BA099	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGLSYGMDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	58
VH - BA100	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWGLSYGLDVWGQGTITVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	59
VH - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106	XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDSRPLDVWGQGLTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	60

VH - BA107	XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYA QKFQGRVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGYDSRPLDYWGQGLTVTVSS, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	61
VL - BA072, BA083, BA084, BA089, BA090, BA091, BA092, BA093	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIK	62
VL - BA074, BA073, BA081, BA080, BA075, BA079, BA078, BA088	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIK	63
VL - BA077, BA076	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSESSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIK	64
VL - BA082	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSSSSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIK	65
VL - BA085	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIK	66
VL - BA086	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIK	67
VL - BA087	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIK	68
VL - BA094	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQAYSTPALTFGGGTKVDIK	69
VL - BA101, BA107	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLITINVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVL	70
VL - BA102	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLITISRVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVL	71
VL - BA103	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVYDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLITINVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVL	72
VL - BA104	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLITINVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVL	73
VL - BA105	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLITISRVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVL	74
VL - BA106	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLITISRAQAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVL	75
전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA072	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVITITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYICARNWGMYSYGMVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).	76
전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA072	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVITITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYICARNWGMYSYGMVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)	144
전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA083, BA085, BA086, BA087, BA088, BA094	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVITITRDTASTAYMELSSLRSEDYAVYYCARNWGMYSYGMVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).	77

<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA083, BA085, BA086, BA087, BA088, BA094</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTASTAYMELSSLRSEDATVYYCARNWGMYSYGMVWQGGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>145</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA074</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVSGDTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWQGGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>78</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA074</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVSGDTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWQGGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임).</p>	<p>146</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA073</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVSGDTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWQGGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>79</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA073</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVSGDTKYS QKFQGRVTITRDTSTASTAYMELSSLRSEDATVYYCARNWGMYSYGMVWQGGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>147</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA081</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGDTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWQGGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>80</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA081</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGDTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWQGGTIVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>148</p>

<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA080</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGDTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWMSYGMVWQGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>81</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA080</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGDTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWMSYGMVWQGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>149</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA075</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFNQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINEGYGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWMSYGMVWQGGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>82</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA075</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFNQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINEGYGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWMSYGMVWQGGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>150</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA077</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGYTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWMSYGMVWQGGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>83</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA077</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGYTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWMSYGMVWQGGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>151</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA076</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGYTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWMSYGMVWQGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>84</p>

<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA076</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGYTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>152</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA079</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>85</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA079</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>153</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA078</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>86</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA078</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGTGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>154</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA082</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGNKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>87</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA082</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDQYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGYGNKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGMVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>155</p>

<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA084</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>88</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA084</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>156</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA089</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAWNGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>89</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA089</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAWNGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>157</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA090</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINVGTGTTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>90</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA090</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINVGTGTTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>158</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA091</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVNGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>91</p>

<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA091</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAVNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>159</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA092</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYSMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNWNKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임).</p>	<p>92</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA092</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYSMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNWNKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>160</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA093</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAWTGNKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>93</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA093</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAWTGNKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGMVWGGGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>161</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA095</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGLDVWGGGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>94</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA095</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELRSLRSDDTAMYCCARNWGMYSYGLDVWGGGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>162</p>

<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA096</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGLSYGMDVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>95</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA096</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGLSYGMDVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>163</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA097</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGLSYGLDVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>96</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA097</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGLSYGLDVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>164</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA098</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGLDVWGQGTITVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>97</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA098</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGMYSYGLDVWGQGTITVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>165</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA099</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARNWGLSYGMDVWGQGTITVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)</p>	<p>98</p>

<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA099</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARNWGLSYGLDVMWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPG (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).</p>	<p>166</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA100</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARNWGLSYGLDVMWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>99</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA100</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDТАVYYCARNWGLSYGLDVMWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNYHTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>167</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGI IP IFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGYDSRPLDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCS VMHEALHNYHTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>100</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, BA106</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGI IP IFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGYDSRPLDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCS VMHEALHNYHTQKSLSLSPG (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).</p>	<p>168</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA107</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGI IP IFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGYDSRPLDYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCS VMHEALHNYHTQKSLSLSPG (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).</p>	<p>101</p>
<p>전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA107</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGI IP IFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGYDSRPLDYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCS VMHEALHNYHTQKSLSLSPG (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).</p>	<p>169</p>
<p>전장 경쇄 - BA072, BA083, BA084, BA089, BA090, BA091, BA092, BA093</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	<p>102</p>

전장 경쇄 - BA074, BA073, BA081, BA080, BA075, BA079, BA078, BA088	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	103
전장 경쇄 - BA077, BA076	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSESSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	104
전장 경쇄 - BA082	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSSSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	105
전장 경쇄 - BA085	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSI SPYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	106
전장 경쇄 - BA086	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSI SWYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	107
전장 경쇄 - BA087	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSI LSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQSYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	108
전장 경쇄 - BA094	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSI TSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQAYSTPALTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	109
전장 경쇄 - BA101, BA107	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTIINTVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTVTLVGLGPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	110
전장 경쇄 - BA102	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKPGQAPVLVVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTI SRVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVLGLGPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	111
전장 경쇄 - BA103	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVIYDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTIINTVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVLGLGPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	112
전장 경쇄 - BA104	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKPGQAPVLVVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTIINTVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVLGLGPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	113
전장 경쇄 - BA105	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTI SRVEAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVLGLGPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	114
전장 경쇄 - BA106	SYELTQPLSVSVALGQTASITCGGNIGSKI VHWYQQKSGQAPVLVVSDDRDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTI SRAQAGDEADYYCQVWDINVHHVIFGGGKTLTVLGLGPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLT PEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	115
IgG1 N297A 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA072	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFKGRVITITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYCARNWGMSYGMDDVWGQGMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)	116

<p>IgG1 N297A 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA072</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMYSYGMVWVGQGMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임).</p>	<p>170</p>
<p>IgG1 N297A 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA101</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGYDSRPLDVWVGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>117</p>
<p>IgG1 N297A 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA101</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGYDSRPLDVWVGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>171</p>
<p>IgG1 S239D/A330L/I332E 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA072</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMYSYGMVWVGQGMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>118</p>
<p>IgG1 S239D/A330L/I332E 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA072</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMYSYGMVWVGQGMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>172</p>
<p>IgG1 S239D/A330L/I332E 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA101</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGYDSRPLDVWVGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>119</p>
<p>IgG1 S239D/A330L/I332E 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA101</p>	<p>XVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGYDSRPLDVWVGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루타메이트(pE)임)</p>	<p>173</p>

IgG1 S267E L328F 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 포함) - BA072	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)	120
IgG1 S267E L328F 변이체 전장 중쇄 (C-말단 리신 없음) - BA072	XVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYS QKFQGRVTITRDSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARNWGMYSYGMVDVWGQGTMTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPG, (여기서 X는 글루타민(Q) 또는 피로글루 타메이트(pE)임)	174
중쇄 불변 영역 (C-말단 리신 포함) - BA072, BA101	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK	121
중쇄 불변 영역 (C-말단 리신 없음) - BA072, BA101	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPG	175
경쇄 불변 영역 - BA072	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	122
경쇄 불변 영역 - BA101	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	123
IgG1 N297A 변이체 불변 영역 (C-말단 리신 포함) - BA072	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK	124
IgG1 N297A 변이체 불변 영역 (C-말단 리신 없음) - BA072	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPG	176
IgG1 S239D/A330L/I332E 변이 체 불변 영역 (C-말단 리신 포 함) - BA072	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPD VFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK	125
IgG1 S239D/A330L/I332E 변이 체 불변 영역 (C-말단 리신 없 음) - BA072	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPD VFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPG	177
IgG1 S267E L328F 변이체 불변 영역 (C-말단 리신 포함) - BA072	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK	126

IgG1 S267E L328F 변이체 불변 영역 (C-말단 리신 없음) - BA072	ASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPS VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFAPAI EKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYTQKSLSLSPG	178
---	--	-----

표 2

CD96의 예시적인 서열		
설명	아미노산 서열	서열번호
예시적인 인간 CD96 세포외 도메인 이소형 1 서열 ¹	VWEKTVNTEENVYATLGSVDNLTCTQTQTVGFFVQMQWSKVTNKIDLIAVYHPQYGFYCAYG RPCESLVTFTETPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHVTAD EWNNSHTIEIEINQTLIEIPCFQNSSSKI SSEFTYAWSVENSSTDSWLLSKGIKEDNGTQE TLISQNHLLISNSTLLKDRVKLGTIDYRLHLSPVQIFDDGRKFSCHIRVGPDKILRSSTTIK VFAKPEIPMI VENNSTDVVERTFTCLLKNVFPKANI IWFIDGSFLHDEKEGIIYITNEERK GKDGFLLEKLSVLRVHSDKPAQSDNLT IWCALSPVPGNKVWNI SSEKIFLLGSEMSTTDLPPSV TESTLDTQSPASSVSPTRYPATSSVTLADVSALRPNTTPQSSSSSVTTQDFNYPWTSSGTD AKKFSQIPSEIYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTRALSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVSKPKDGM	127
예시적인 인간 CD96 세포외 도메인 이소형 2 서열 ¹	VWEKTVNTEENVYATLGSVDNLTCTQTQTVGFFVQMQWSKVTNKIDLIAVYHPQYGFYCAYG RPCESLVTFTETPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHVTAD EWNNSHTIEIEINQTLIEIPCFQNSSSKI SSEFTYAWSVEDNGTQETLISQNHLLISNSTLLK DRVKLGTIDYRLHLSPVQIFDDGRKFSCHIRVGPDKILRSSTTIK VFAKPEIPMI VENNSTD VVERTFTCLLKNVFPKANI IWFIDGSFLHDEKEGIIYITNEERKGDGFLLEKLSVLRVHS NKPAQSDNLT IWCALSPVPGNKVWNI SSEKIFLLGSEI SSTDPLSVTESTLDTQSPAS SSVSPARYPATSSVTLVDVSALRPNTTPQPSNSSMTTRGFNYPWTSSGTDTKKSVSRIPSE TYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTRARAFSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVKNPKDGM	128
예시적인 인간 CD96 세포외 도메인 이소형 2 C89S ¹	VWEKTVNTEENVYATLGSVDNLTCTQTQTVGFFVQMQWSKVTNKIDLIAVYHPQYGFYCAYG RPCESLVTFTETPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHVTAD EWNNSHTIEIEINQTLIEIPCFQNSSSKI SSEFTYAWSVEDNGTQETLISQNHLLISNSTLLK DRVKLGTIDYRLHLSPVQIFDDGRKFSCHIRVGPDKILRSSTTIK VFAKPEIPMI VENNSTD VVERTFTCLLKNVFPKANI IWFIDGSFLHDEKEGIIYITNEERKGDGFLLEKLSVLRVHS NKPAQSDNLT IWCALSPVPGNKVWNI SSEKIFLLGSEI SSTDPLSVTESTLDTQSPAS SSVSPARYPATSSVTLVDVSALRPNTTPQPSNSSMTTRGFNYPWTSSGTDTKKSVSRIPSE TYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTRARAFSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVKNPKDGM	129
예시적인 인간 CD96 도메인 1 ¹	VWEKTVNTEENVYATLGSVDNLTCTQTQTVGFFVQMQWSKVTNKIDLIAVYHPQYGFYCAYG RPCESLVTFTETPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHV	130
예시적인 인간 CD96 도메인 1 C89S ¹	VWEKTVNTEENVYATLGSVDNLTCTQTQTVGFFVQMQWSKVTNKIDLIAVYHPQYGFYCAYG RPCESLVTFTETPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLVLYPEGIQTKIYNLLIQTHV	131
예시적인 Cyno CD96 세포외 도메인 ²	VWGKPFNTEENIYATLGSVDNLTCTQTAQKGFVQMQWSKVTDKADLIALYHPQYGFHCAYG SPCESLVTFTQTPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLTYPEGMQTKIYNLLIQTHVTPD EWKSNHTIEIEINQTLIEIPCFQNSSSEI SSEFTYAWLVVKNSTDSWVLLSKGKRYDNGTQ QTLISQDHLISSTLLKDRVKVGI DYRLHLSPVQIFDDGRKFSCHIRVGPDKILRSSTTIK VFAKPEIPMI VENNSTDVVERTFTCLLKNVFPKANI IWFIDGSFLHDEKEGIIYITNEERK GKDGFLLEKLSVLRVHSDKPAQSDNLT IWCALSPVPGNKVWNI SSEKIFLLGSEMSTTDLPPSV TESTLDTQSPASSVSPTRYPATSSVTLADVSALRPNTTPQSSSSSVTTQDFNYPWTSSGTD AKKFSQIPSEIYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTRALSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVSKPKDGM	132
예시적인 Cyno CD96 세포외 도메인 서열 이소형 2 ²	VWGKPFNTEENIYATLGSVDNLTCTQTAQKGFVQMQWSKVTDKADLIALYHPQYGFHCAYG SPCESLVTFTQTPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLTYPEGMQTKIYNLLIQTHVTPD EWKSNHTIEIEINQTLIEIPCFQNSSSEI SSEFTYAWLVEDNGTQQTLISQDHLISSTLLK DRVKVGI DYRLHLSPVQIFDDGRKFSCHIRVGPDKILRSSTTIK VFAKPEIPMI VENNSTD VVERTFTCLLKNVFPKANI IWFIDGSFLHDEKEGIIYITNEERKGDGFLLEKLSVLRVHS DKPAQSDNLT IWCALSPVPGNKVWNI SSEKIFLLGSEMSTTDLPPSVTESTLDTQSPAS SSVSPTRYPATSSVTLADVSALRPNTTPQSSSSSVTTQDFNYPWTSSGTDAKKFSQIPSE TYSSSPSGAGSTLHDNVFTSTRALSEVPTTANGSTKTNHVHITGIVVSKPKDGM	133
예시적인 Cyno CD96 도메인 1 ²	VWGKPFNTEENIYATLGSVDNLTCTQTAQKGFVQMQWSKVTDKADLIALYHPQYGFHCAYG SPCESLVTFTQTPENGSKWTLHLRNMSSVSGRYECMLTYPEGMQTKIYNLLIQTHV	134

¹ hCD96에 대한 도메인의 UniProt 설명에 기초하여 할당된 도메인.

[0123]

[0124]

- [0125] ² cyCD96의 경우, hCD96 서열과 cyCD96 서열 간의 서열 상동성을 사용하여 도메인 1, 도메인 2 또는 도메인 3을 정의함.
- [0126] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본원의 표 1에 제시된 VH의 CDR 중 1개, 2개, 또는 3개 모두를 포함하는 VH를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 표 1에 제시된 VH의 CDRH1을 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 표 1에 제시된 VH의 CDRH2를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 표 1에 제시된 VH의 CDRH3을 포함한다.
- [0127] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본원의 표 1에 개시된 VL의 CDR 중 1개, 2개, 또는 3개 모두를 포함하는 VL을 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 표 1에 제시된 VL의 CDRL1을 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 표 1에 제시된 VL의 CDRL2를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 표 1에 제시된 VL의 CDRL3을 포함한다.
- [0128] 소정의 구현예에서, 항체의 CDR은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 Kabat 등의 문헌[J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)] 및 Kabat 등의 문헌[Sequences of protein of immunological interest (1991)]에 따라 결정될 수 있다. 소정의 구현예에서, 항체의 경쇄 CDR은 Kabat에 따라 결정되고, 항체의 중쇄 CDR은 MacCallum(전술한 문헌)에 따라 결정된다. 소정의 구현예에서, 중쇄 CDR 및/또는 경쇄 CDR은 항체의 구조적 분석을 수행하고, 표적 분자(예를 들어 인간 및/또는 시노몰구스 CD96)의 에피토프 영역과 접촉할 것으로 예측되는 가변 영역(들) 내의 잔기를 식별함으로써 정의된다.
- [0129] 소정의 구현예에서, 항체의 CDR은, 면역글로불린 구조 루프의 위치를 지칭하는 Chothia 넘버링 방식에 따라 결정될 수 있다(예를 들어 Chothia C & Lesk AM의 문헌[(1987), J Mol Biol 196: 901-917]; Al-Lazikani B 등의 문헌[(1997) J Mol Biol 273: 927-948]; Chothia C 등의 문헌[(1992) J Mol Biol 227: 799-817]; Tramontano A 등의 문헌[(1990) J Mol Biol 215(1): 175-82]; 및 미국 특허 제7,709,226호를 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 일반적으로, Kabat 넘버링 시스템을 사용하면, Chothia CDRL1 루프가 경쇄 아미노산 24~34에 존재하고, Chothia CDRL2 루프가 경쇄 아미노산 50~56에 존재하고, Chothia CDRL3가 경쇄 아미노산 89~97에 존재하는 반면, Chothia CDRH1 루프는 중쇄 아미노산 26-32, 33 또는 34에 존재하고, Chothia CDRH2 루프는 중쇄 아미노산 52~56에 존재하고, Chothia CDRH3 루프는 중쇄 아미노산 95~102에 존재한다. Kabat 넘버링 시스템에 의해 넘버링 된 경우, Chothia CDRH1 루프의 말단은 H32와 H34 사이에서 및 루프의 길이에 따라 변화한다(이는, Kabat 넘버링 시스템이 H35A 및 H35B에 삽입을 배치하고; 35A와 35B가 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 끝나고; 35A만 존재하는 경우, 루프는 33으로 끝나고; 35A와 35B가 모두 존재하는 경우, 루프는 34에서 끝나기 때문이다).
- [0130] 소정의 구현예에서, 항체의 CDR은 MacCallum RM 등의 문헌[(1996) J Mol Biol 262: 732-745]에 따라 결정될 수 있으며, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 예를 들어, Kontermann 및 Dubel(eds.)의 문헌 [*Antibody Engineering*, Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)] 중 Martin A의 "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains"를 또한 참조하고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0131] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본원의 표 1에 개시된 VH의 Chothia VH CDR을 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본원의 표 1에 개시된 VL의 Chothia VL CDR을 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본원의 표 1에 개시된 항체의 Chothia VH CDR 및 Chothia VL CDR을 포함한다. 소정의 구현예에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합되는 항체는 하나 이상의 CDR을 포함하며, 여기서 Chothia 및 Kabat CDR은 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 Kabat CDR과 Chothia CDR의 조합을 포함하는 단리된 항체를 제공한다.
- [0132] 소정의 구현예에서, 항체의 CDR은 다음에서 기술된 바와 같은 IMGT 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있다: LLeFranc M-P의 문헌[(1999) *The Immunologist* 7: 132-136]; LLeFranc M-P 등의 문헌[(1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212](이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨); 및 LLeFranc M-P 등의 문헌[(2009) *Nucleic Acids Res* 37: D1006-D1012].
- [0133] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 (예를

들어 Lefranc M-P의 전술한 (1999) 문헌 및 Lefranc M-P의 전술한 (1999) 문헌에 기술된 것과 같은 IMGT 넘버링 체계에 의해 결정했을 때) 본원의 표 1에 개시된 항체의 CDR을 포함하는 항체를 제공한다.

- [0134] 소정의 구현예에서, 항체의 CDR은 (Kabat CDR과 Chothia 구조 루프 사이의 절충을 나타내는 AbM 초가변 영역 (hypervariable region)을 지칭하고, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(Oxford Molecular Group, Inc.)에 사용되는) AbM 넘버링 시스템(그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 따라 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, AbM 넘버링 방식에 의해 결정했을 때, 본원의 표 1에 개시된 항체의 CDR을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0135] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61로 제시된 VH의 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3 영역 아미노산 서열 포함하는 VH, 및 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75로 제시된 VL의 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 영역 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하며, 여기서 각각의 CDR은 MacCallum 정의, Kabat 정의, Chothia 정의, IMGT 넘버링 체계, AbM의 CDR 정의, 구조 분석, 또는 이들의 조합에 따라 정의되고, 여기서 구조 분석은 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)의 에피토프 영역과 접촉할 것으로 예측되는 가변 영역(들) 내 잔기를 식별하는 것이다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 Kabat 정의에 의해 정의된 CDR과 항체의 구조 분석에 의해 정의된 CDR의 조합을 포함하는 단리된 항체를 제공하며, 여기서 구조 분석은 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)의 에피토프 영역과 접촉할 것으로 예측되는 가변 영역(들) 내 잔기를 식별하는 것이다.
- [0136] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 다음을 포함한다:
- [0137] (a) $X_1YX_2X_3X_4$ (서열번호 135)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1(여기서
- [0138] X_1 은 Q 또는 S이고;
- [0139] X_2 는 A 또는 S이고;
- [0140] X_3 은 M 또는 I이고;
- [0141] X_4 는 H 또는 S임);
- [0142] (b) $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFQG$ (서열번호 137)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH2(여기서
- [0143] X_1 은 W 또는 G이고;
- [0144] X_2 는 N 또는 I이고;
- [0145] X_3 은 A, E, V, 또는 P이고;
- [0146] X_4 는 V, G, W, 또는 I이고;
- [0147] X_5 는 S, Y, T, N, 또는 F이고;
- [0148] X_6 은 G 또는 W이고;
- [0149] X_7 은 D, Y, N, 또는 T이고;
- [0150] X_8 은 T 또는 A이고;
- [0151] X_9 는 K 또는 N이고;
- [0152] X_{10} 은 S 또는 A임);
- [0153] (c) $NWGX_1SYGX_2DV$ (서열번호 180), $GYDSRPLDV$ (서열번호 19), 또는 $GYDSRPLDY$ (서열번호 20)의 아미노산 서열을 포

함하는 CDRH3(여기서

- [0154] X_1 은 M 또는 L이고;
- [0155] X_2 는 M 또는 L임);
- [0156] (d) RASQSIX₁X₂YLN(서열번호 139) 또는 GGNNIGSKIVH(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1(여기서
- [0157] X_1 은 S, T, 또는 L이고;
- [0158] X_2 는 S, P, 또는 W임);
- [0159] (e) X₁X₂SSLQS(서열번호 141) 또는 DDRDRPS(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL2(여기서
- [0160] X_1 은 S 또는 A이고;
- [0161] X_2 는 A, S, 또는 E임); 및/또는
- [0162] (f) QQX₁YSTPALX₂(서열번호 143) 또는 QVWDINVHHVI(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL3(여기서
- [0163] X_1 은 S 또는 A이고;
- [0164] X_2 는 T 또는 S임).
- [0165] 본원에 개시된 항체의 소정의 구현예에서, (예를 들어 본원의 표 1에 기술된 것과 같이) N-말단 방향으로 CDRH1의 바로 다음에 있는 아미노산은 N, T, S, D, 또는 A이다.
- [0166] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 다음을 포함한다:
- [0167] (a) X₁YX₂X₃X₄(서열번호 135)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1(여기서
- [0168] X_1 은 Q 또는 S이고;
- [0169] X_2 는 A 또는 S이고;
- [0170] X_3 은 M 또는 I이고;
- [0171] X_4 는 H 또는 S임);
- [0172] (b) CDRH2는 X₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉YX₁₀QKFQG(서열번호 137)의 아미노산 서열을 포함하고(여기서
- [0173] X_1 은 W 또는 G이고;
- [0174] X_2 는 N 또는 I이고;
- [0175] X_3 은 A, E, V, 또는 P이고;
- [0176] X_4 는 V, G, W, 또는 I이고;
- [0177] X_5 는 S, Y, T, N, 또는 F이고;
- [0178] X_6 은 G 또는 W이고;
- [0179] X_7 은 D, Y, N, 또는 T이고;
- [0180] X_8 은 T 또는 A이고;
- [0181] X_9 는 K 또는 N이고;

- [0182] X_{10} 은 S 또는 A임);
- [0183] (c) NWGX₁SYGX₂DV(서열번호 180), GYDSRPLDV(서열번호 19), 또는 GYDSRPLDY(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRH3(여기서
- [0184] X_1 은 M 또는 L이고;
- [0185] X_2 는 M 또는 L임);
- [0186] (d) RASQSIX₁X₂YLN(서열번호 139) 또는 GGNNIGSKIVH(서열번호 26)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1(여기서
- [0187] X_1 은 S, T, 또는 L이고;
- [0188] X_2 는 S, P, 또는 W임);
- [0189] (e) X₁X₂SSLQS(서열번호 141) 또는 DDRDRPS(서열번호 32)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL2(여기서
- [0190] X_1 은 S 또는 A이고;
- [0191] X_2 는 A, S, 또는 E임); 및
- [0192] (f) QQX₁YSTPALX₂(서열번호 143) 또는 QVWDINVHHVI(서열번호 35)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRL3(여기서
- [0193] X_1 은 S 또는 A이고;
- [0194] X_2 는 T 또는 S임).
- [0195] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 1, 5, 및 18; 2, 6, 및 18; 2, 8, 및 18; 2, 9, 및 18; 2, 10, 및 18; 1, 7, 및 18; 2, 11, 및 18; 1, 12, 및 18; 1, 13, 및 18; 1, 14, 및 18; 3, 15, 및 18; 1, 16, 및 18; 1, 5, 및 140; 1, 5, 및 142; 1, 5, 및 179; 4, 17, 및 19; 또는 4, 17, 및 20으로 각각 제시된 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.
- [0196] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 21, 28, 및 33; 21, 29, 및 33; 21, 30, 및 33; 21, 31, 및 33; 22, 29, 및 33; 24, 29, 및 33; 23, 29, 및 33; 25, 28, 및 34; 또는 26, 32, 및 35로 각각 제시된 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0197] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3 영역을 포함하는 VH, 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 영역을 포함하는 VL을 포함하고, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 영역은 서열 번호 1, 5, 18, 21, 28, 및 33; 1, 5, 18, 21, 29, 및 33; 1, 5, 18, 22, 29, 및 33; 1, 5, 18, 23, 29, 및 33; 1, 5, 18, 24, 29, 및 33; 1, 5, 18, 25, 28, 및 34; 1, 5, 140, 21, 28, 및 33; 1, 5, 142, 21, 28, 및 33; 1, 5, 179, 21, 28, 및 33; 1, 7, 18, 21, 29, 및 33; 1, 12, 18, 21, 28, 및 33; 1, 13, 18, 21, 28, 및 33; 1, 14, 18, 21, 28, 및 33; 1, 16, 18, 21, 28, 및 33; 2, 6, 18, 21, 29, 및 33; 2, 8, 18, 21, 29, 및 33; 2, 9, 18, 21, 30, 및 33; 2, 10, 18, 21, 29, 및 33; 2, 11, 18, 21, 31, 및 33; 3, 15, 18, 21, 28, 및 33; 4, 17, 19, 26, 32, 및 35; 또는 4, 17, 20, 26, 32, 및 35로 제시된 아미노산 서열을 각각 포함한다.
- [0198] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61로 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 소정의 구현예에서, VH의 아미노산 서열은 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,

43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36~61 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36~61 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트이다.

[0199] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75로 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정의 구현예에서, VL의 아미노산 서열은 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0200] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61로 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(예를 들어 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH, 및 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75로 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정의 구현예에서, VH의 아미노산 서열은 서열번호 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 또는 61로 제시된 아미노산 서열로 이루어지고; VL의 아미노산 서열은 서열번호 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36~61 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36~61 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트이다.

[0201] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70으로 각각 제시된 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 구현예에서, VH 및 VL의 아미노산 서열은 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70으로 각각 제시된 VH 및 VL 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36~61 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 36~61 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트이다.

[0202] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 결합하기 위해 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70으로 각각 제시된 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체와 교차 경쟁하는 단리된 항체를 제공한다.

[0203] 소정의 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 항체, 예를 들어, 서열번호 36 및 62; 37 및 62; 37 및 63; 37 및 66; 37 및 67; 37 및 68; 37 및 69; 38 및 63; 39 및 63; 40 및 63; 41 및 63; 42 및 63; 43 및 64; 44 및 64; 45 및 63; 46 및 63; 47 및 65; 48 및 62; 49 및 62; 50 및 62; 51 및 62; 52 및 62; 53 및 62; 54 및 62; 55 및 62; 56 및 62; 57 및 62; 58 및 62; 59 및 62; 60 및 70; 60 및 71; 60 및 72; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 또는 61 및 70으로 각각 제시된 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체와 교차 경쟁하는 단리된 항체를 제공한다.

74; 60 및 75; 또는 61 및 70으로 각각 제시된 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체의 에피토프와 동일하거나 중첩되는 CD96의 에피토프(예를 들어 인간 CD96의 에피토프 또는 시노물구스 CD96의 에피토프)에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 구현예에서, 항체의 에피토프는, 예를 들어, NMR 분광학, 표면 플라즈몬 공명(BIAcore®), X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분석(예: 액체 크로마토그래피 전기 분무 질량 분석)과 결합된 수소/중수소 교환, 어레이 기반 올리고-펩티드 스캐닝 분석, 및/또는 돌연변이 유발 맵핑(예: 부위-지향적 돌연변이 유발 맵핑)에 의해 결정될 수 있다. X-선 결정학의 경우, 결정화는 당업계에 알려진 방법 중 어느 하나를 사용하여 달성될 수 있다(예를 들어, Gieg *v* R 등의 문헌[(1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350]; McPherson A의 문헌[(1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23]; Chayen NE의 문헌[(1997) *Structure* 5: 1269-1274]; McPherson A의 문헌[(1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303], 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 항체:항원 결정들은 잘 알려진 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고, X-PLOR(Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc.에 의해 배포됨; 예를 들어, *Meth Enzymol* (1985) volume 114 & 115, eds Wyckoff HW 외; 미국 특허 제2004/0014194호 참조), 및 BUSTER(Bricogne G의 문헌[(1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(Pt 1): 37-60]; Bricogne G의 문헌[(1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed Carter CW]; Roversi P 등의 문헌[(2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(Pt 10): 1316-1323]와 같은 컴퓨터 소프트웨어에 의해 정제될 수 있다(상기 문헌들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 돌연변이 유발 맵핑 연구는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 이뤄질 수 있다. 알려진 스캐닝 돌연변이 유발 기술을 포함하여, 돌연변이 유발 기술에 대해서는, 예를 들어 Champe M 등의 전술한(1995) 문헌 및 Cunningham BC & Wells JA의 전술한(1989) 문헌을 참조한다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 알려진 스캐닝 돌연변이 유발 연구를 사용하여 결정된다. 또한, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)의 동일하거나 중첩되는 에피토프를 인식하고 이에 결합하는 항체는 면역 검정과 같은 일상적인 기술을 사용하여, 예를 들어, 다른 항체가 표적 항원에 결합하는 것을 하나의 항체가 차단하는 능력을 나타내는 것에 의해, 즉 경쟁 결합 검정에 의해 식별할 수 있다. 경쟁 결합 검정은 2개의 항체가 에피토프에 대한 유사한 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하는 데 사용될 수도 있다. 경쟁 결합은 시험 중인 면역글로불린이 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)과 같은 공통 항원에 기준 항체가 특이적으로 결합하는 것을 억제하는 검정에서 결정될 수 있다. 예를 들어, 다음과 같은 많은 유형의 경쟁 결합 검정이 알려져 있다: 고상 직간접 방사 면역 검정(solid phase direct or indirect radioimmunoassay, RIA), 고상 직간접 효소 면역 검정(solid phase direct or indirect enzyme immunoassay, EIA), 샌드위치 경쟁 검정(sandwich competition assay; Stahli C 등의 문헌[(1983) *Methods Enzymol* 9: 242-253] 참조); 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(solid phase direct biotin-avidin EIA; Kirk I 및 TN 등의 문헌[(1986) *J Immunol* 137: 3614-9] 참조); 고상 직접 표지 검정, 고상 직접 표지 샌드위치 검정(solid phase direct labeled assay, solid phase direct labeled sandwich assay; Harlow E & Lane D의 문헌[(1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press] 참조); I-125 표지를 사용하는 고상 직접 표지 RIA(solid phase direct label RIA; Morel GA 등의 문헌[(1988) *Mol Immunol* 25(1): 7-15] 참조); 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(solid phase direct biotin-avidin EIA (Cheung RC 등의 문헌[(1990) *Virology* 176: 546-52] 참조); 및 직접 표지 RIA(direct labeled RIA; Moldenhauer G 등의 문헌[(1990) *Scand J Immunol* 32: 77-82] 참조). 일반적으로, 이러한 검정은 비표지된 면역글로불린과 표지된 기준 면역글로불린 중 하나를 갖는 세포에 결합되거나 또는 고체 표면에 결합된 정제된 항원(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96과 같은 CD96)의 사용을 포함한다. 경쟁적 억제는 테스트 면역 글로불린의 존재 하에 고체 표면이나 세포에 결합된 표지의 양을 알아냄으로써 측정될 수 있다. 일반적으로 테스트 면역 글로불린은 과량으로 존재한다. 일반적으로, 경쟁 항체가 과량으로 존재할 때, 공통 항원에 대한 참조 항체의 특이적 결합은 적어도 50~55%, 55~60%, 60~65%, 65~70%, 70~75% 또는 그 이상으로 억제될 것이다. 경쟁 결합 분석은 표지된 항원 또는 표지된 항체를 사용하여 다수의 상이한 형식으로 구성될 수 있다. 이러한 분석의 공통적 버전에서, 항원은 96-웰 플레이트에 고정된다. 그런 다음, 항원에 대한 표지된 항체의 결합을 차단하는 비표지된 항체의 능력이 방사성 표지나 효소 표지를 사용해 측정된다. 추가적인 세부 사항은, 예를 들어, Wagener C 등의 문헌[(1983) *J Immunol* 130: 2308-2315]; Wagener C 등의 문헌[(1984) *J Immunol Methods* 68: 269-274]; Kuroki M 등의 문헌[(1990) *Cancer Res* 50: 4872-4879]; Kuroki M 등의 문헌[(1992) *Immunol Invest* 21: 523-538]; Kuroki M 등의 문헌[(1992) *Hybridoma* 11: 391-407 and *Antibodies: A Laboratory Manual*, Ed Harlow E & Lane D editors supra, pp. 386-389]을 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0204]

소정의 구현예에서, 항체는 인간 CD96이 인간 CD155(폴리오마바이러스 수용체(PVR)로도 알려짐)에 결합하는 것을 억제한다. 소정의 구현예에서, 인간 CD155에 대한 인간 CD96의 결합은 항체가 없을 때 인간 CD155에 대한 인간 CD96의 결합에 비해 항체가 있을 때 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는

99%만큼 또는 그 이상 감소된다.

- [0205] 소정의 구현예에서, 항체는 인간 CD96의 가용성 단편이 인간 CD155의 가용성 단편에 결합하는 것을 억제한다. 소정의 구현예에서, 인간 CD155의 가용성 단편에 대한 인간 CD96의 가용성 단편의 결합은 항체가 없을 때 인간 CD155의 가용성 단편에 대한 인간 CD96의 가용성 단편의 결합에 비해 항체가 있을 때 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%만큼 또는 그 이상 감소된다.
- [0206] 소정의 구현예에서, 항체는 인간 CD96-발현 세포가 인간 CD155의 가용성 단편에 결합하는 것을 억제한다. 소정의 구현예에서, 인간 CD155의 가용성 단편에 대한 CD96-발현 세포의 결합은 항체가 없을 때 인간 CD155의 가용성 단편에 대한 CD96-발현 세포의 결합에 비해 항체가 있을 때 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%만큼 또는 그 이상 감소된다.
- [0207] 소정의 구현예에서, 항체는 인간 CD96-발현 세포가 인간 CD155를 발현하는 세포에 결합하는 것을 억제한다. 소정의 구현예에서, CD155-발현 세포에 대한 CD96-발현 세포의 결합은 항체가 없을 때 CD155-발현 세포에 대한 CD96-발현 세포의 결합에 비해 항체가 있을 때 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%만큼 또는 그 이상 감소된다.
- [0208] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 또는 169로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 76으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 77로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 78로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 79로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 80으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 82로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 83으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 84로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 85로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 86으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 87로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 88로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 89로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 90으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 91로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 92로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 93으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 94로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 95로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 96으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 97로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 98로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 99로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 100으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 101로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 144로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 145로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 146으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 147로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 148로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 149로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 150으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 151로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 152로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 153으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 서열번호 154로 제

산 서열은 서열번호 158로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 159로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 160로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 161로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 162로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 163으로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 164로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 165로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 166으로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 167로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 168로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 169로 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76~101 또는 144~169 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76~101 또는 144~169 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트이다.

[0210] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0211] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 76 및 102; 79 및 103; 78 및 103; 82 및 103; 84 및 104; 83 및 104; 86 및 103; 85 및 103; 81 및 103; 80 및 103; 87 및 105; 77 및 102; 88 및 102; 77 및 106; 77 및 107; 77 및 108; 77 및 103; 89 및 102; 90 및 102; 91 및 102; 92 및 102; 93 및 102; 77 및 109; 94 및 102; 95 및 102; 96 및 102; 97 및 102; 98 및 102; 99 및 102; 100 및 110; 100 및 111; 100 및 112; 100 및 113; 100 및 114; 100 및 115; 101 및 110; 144 및 102; 147 및 103; 146 및 103; 150 및 103; 152 및 104; 151 및 104; 154 및 103; 153 및 103; 149 및 103; 148 및 103; 155 및 105; 145 및 102; 156 및 102; 145 및 106; 145 및 107; 145 및 108; 145 및 103; 157 및 102; 158 및 102; 159 및 102; 160 및 102; 161 및 102; 145 및 109; 162 및 102; 163 및 102; 164 및 102; 165 및 102; 166 및 102; 167 및 102; 168 및 110; 168 및 111; 168 및 112; 168 및 113; 168 및 114; 168 및 115; 또는 169 및 110의 아미노산 서열을 각각 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 76 및 102; 79 및 103; 78 및 103; 82 및 103; 84 및 104; 83 및 104; 86 및 103; 85 및 103; 81 및 103; 80 및 103; 87 및 105; 77 및 102; 88 및 102; 77 및 106; 77 및 107; 77 및 108; 77 및 103; 89 및 102; 90 및 102; 91 및 102; 92 및 102; 93 및 102; 77 및 109; 94 및 102; 95 및 102; 96 및 102; 97 및 102; 98 및 102; 99 및 102; 100 및 110; 100 및 111; 100 및 112; 100 및 113; 100 및 114; 100 및 115; 101 및 110; 144 및 102; 147 및 103; 146 및 103; 150 및 103; 152 및 104; 151 및 104; 154 및 103; 153 및 103; 149 및 103; 148 및 103; 155 및 105; 145 및 102; 156 및 102; 145 및 106; 145 및 107; 145 및 108; 145 및 103; 157 및 102; 158 및 102; 159 및 102; 160 및 102; 161 및 102; 145 및 109; 162 및 102; 163 및 102; 164 및 102; 165 및 102; 166 및 102; 167 및 102; 168 및 110; 168 및 111; 168 및 112; 168 및 113; 168 및 114; 168 및 115; 또는 169 및 110의 아미노산 서열로 각각 이루어진다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76~101 또는 144~169 중 어느 하나에서의 X는 글루타민이다. 소정의 구현예에서, 서열번호 76~101 또는 144~169 중 어느 하나에서의 X는 피로글루타메이트이다.

[0212] 소정의 구현예에서, 본 개시는 인간 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 인간 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 인간 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 인간 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 인간 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 인간 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는

소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 153 및 103의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 149 및 103의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 148 및 103의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 155 및 105의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 145 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 156 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 145 및 106의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 145 및 107의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 145 및 108의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 145 및 103의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 157 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 158 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 159 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 160 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 161 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 145 및 109의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 162 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 163 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 164 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 165 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 166 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 167 및 102의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 168 및 110의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 168 및 111의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 168 및 112의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 168 및 113의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 168 및 114의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 168 및 115의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.
 소정의 구현예에서, 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호 169 및 110의 아미노산 서열로 각각 이루어진다.

- [0214] 임의의 항체 포맷이 본원에 개시된 항체에 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 항체는 단쇄 항체 또는 단쇄 Fv(scFv)이다. 소정의 구현예에서, 항체는 Fc 영역과 융합된 scFv이다(scFv-Fc). 소정의 구현예에서, 항체는 Fab 단편이다. 소정의 구현예에서, 항체는 F(ab')₂ 단편이다.
- [0215] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 및 제2 항원에 특이적으로 결합하는 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체)이다.
- [0216] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 세포독성제, 세포증식억제제, 독소, 방사성 핵종, 또는 검출 가능한 표지에 접합된다. 소정의 구현예에서, 세포독성제는 이와 접촉하는 세포의 사멸 또는 파괴를 유도할 수 있다. 소정의 구현예에서, 세포증식억제제는 이와 접촉하는 세포의 증식을 방지하거나 실질적으로 감소시킬 수 있고/있거나 이와 접촉하는 세포의 활성 또는 기능을 억제할 수 있다. 소정의 구현예에서, 세포독성제 또는 세포증식억제제는 화학요법제이다. 소정의 구현예에서, 방사성 핵종은 동위원소 ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁵¹Cr, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁵⁹Fe, ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹¹⁷Lu, ¹²¹I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹³Bi, ²²⁵Ac, 및 ¹⁸⁶Re로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, 검출 가능한 표지는 형광 모이어티 또는 클릭 화학 핸들을 포함한다.
- [0217] 임의의 면역글로불린(Ig) 불변 영역이 본원에 개시된 항체에 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, Ig 영역은 인간 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 또는 IgY 면역 글로불린 분자, 면역 글로불린 분자의 임의의 부류(예: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2), 또는 면역 글로불린 분자의 임의의 하위 부류(예: IgG2a 및 IgG2b)이다.
- [0218] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 121 또는 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된

항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호 122 또는 123의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0219] 소정의 구현예에서, 혈청 반감기, 보체 결합, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원 의존성 세포 독성과 같은 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위해, 1개, 2개, 또는 그 이상의 돌연변이(예: 아미노산 치환)가 본원에 기술된 항체의 Fc 영역(예: CH2 도메인(인간 IgG1의 잔기 231~340) 및/또는 CH3 도메인(인간 IgG1의 잔기 341~447) 및/또는 힌지 영역)에 도입된다(잔기는 EU 넘버링 시스템에 따름).

[0220] 소정의 구현예에서, 예를 들어, 미국 특허 제5,677,425호(그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 것과 같이 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수가 변경되도록(예를 들어, 증가하거나 감소하도록), 1개, 2개, 또는 그 이상의 돌연변이(예: 아미노산 치환)이 Fc 영역(CH1 도메인)의 힌지 영역에 도입된다. CH1 도메인의 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수는, 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조합을 용이하게 하도록 변경되거나, 항체의 안정성을 변경하도록(예를 들어, 증가시키거나 감소시키도록) 변경될 수 있다.

[0221] 특정 구현예에서, 항체의 생체내 반감기를 변경(예: 감소 또는 증가)시키기 위해, 1개, 2개, 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(즉, 치환, 삽입 또는 결실)가 IgG 불변 영역, 또는 그의 FcRn-결합 단편(바람직하게는, Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입된다. 항체의 생체내 반감기를 변경(예: 감소 또는 증가)시킬 돌연변이의 예에 대해서는, 예를 들어, 국제 공개 제WO 02/060919호; 제WO 98/23289호; 및 제WO 97/34631호; 및 미국 특허 제 5,869,046호, 제6,121,022호, 제6,277,375호 및 제6,165,745호를 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 소정의 구현예에서, 항체의 생체내 반감기를 감소시키기 위해, 1개, 2개, 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(즉, 치환, 삽입 또는 결실)가 IgG 불변 영역, 또는 그의 FcRn-결합 단편(바람직하게는, Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입된다. 다른 구현예에서, 항체의 생체내 반감기를 증가시키기 위해, 1개, 2개, 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(즉, 치환, 삽입 또는 결실)가 IgG 불변 영역, 또는 그의 FcRn-결합 단편(바람직하게는, Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입된다. 특정 구현예에서, 항체는 하나 이상의 아미노산 돌연변이(예: 치환)를 제2 불변(CH2) 도메인(인간 IgG1의 잔기 231~340) 및/또는 제3 불변(CH3) 도메인(인간 IgG1의 잔기 341~447)에 가질 수 있다(잔기 번호는 EU 넘버링 시스템에 따름). 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체의 IgG1의 불변 영역은 위치 252에서 메티오닌(M) 대 티로신(Y) 치환, 위치 254에서 세린(S) 대 트레오닌(T) 치환, 및 위치 256에서 트레오닌(T) 대 글루탐산(E) 치환을 포함한다(메티오닌(M), 티로신(Y), 세린(S), 트레오닌(T), 글루탐산(E)는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링 됨). 미국 특허 제7,658,921호를 참조하고, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. "YTE 돌연변이"로서 지칭되는 이러한 유형의 돌연변이 IgG는 동일한 항체의 야생형 버전과 비교하여 4배 증가된 반감기를 나타내는 것으로 나타났다(Da11'Acqua WF 등의 문헌[(2006) J Biol Chem 281: 23514-24]을 참조하고, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 특정 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 위치 251~257, 285~290, 308~314, 385~389, 및 428~436에 아미노산 잔기의 1개, 2개, 3개, 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함한다.

[0222] 소정의 구현예에서, 효과기 세포의 표면 상에서 Fc 수용체(예를 들어 활성화된 Fc 수용체)에 대한 항체의 친화도를 증가시키거나 감소시키기 위해 1개, 2개, 또는 그 이상의 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)가 본원에 기술된 항체의 Fc 영역(예를 들어, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링 된 CH2 도메인(인간 IgG1의 잔기 231~340) 및/또는 CH3 도메인(인간 IgG1의 잔기 341~447) 및/또는 힌지 영역) 내에 도입된다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 감소시키거나 증가시키는 항체의 Fc 영역 내의 돌연변이 및 이러한 돌연변이를 Fc 수용체 또는 이의 단편에 도입하기 위한 기술은 당업자에게 알려져 있다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 변경시킬 수 있는 항체의 Fc 수용체 내 돌연변이의 예는 예를 들어 Smith P 등의 문헌[(2012) PNAS 109: 6181-6186], 미국 특허 제 6,737,056호, 및 국제 공개 제WO 02/060919호; 제WO 98/23289호; 및 WO 97/34631호에 기술되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0223] 소정의 구현예에서, 항체는 야생형 중쇄 불변 영역의 변이체인 중쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 변이체 중쇄 불변 영역은 야생형 중쇄 불변 영역이 Fc γ RIIB에 결합하는 것보다 더 높은 친화도로 Fc γ RIIB에 결합한다. 소정의 구현예에서, 변이체 중쇄 불변 영역은 변이체 인간 중쇄 불변 영역, 예를 들어, 변이체 인간 IgG1, 변이체 인간 IgG2, 또는 변이체 인간 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 소정의 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 EU 넘버링 시스템에 따른 다음 아미노산 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다: G236D, P238D, S239D, S267E, L328F, 및 L328E. 소정의 구현예에서, 변이체 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 돌연변이 세트를 포함한다: (EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된) S267E 및 L328F; P238D 및 L328E; P238D 및 E233D, G237D, H268D, P271G, 및 A330R로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환; P238D, E233D, G237D, H268D, P271G, 및 A330R; G236D 및 S267E; S239D 및 S267E; V262E, S267E, 및 L328F; 및 V264E, S267E, 및 L328F. 소정의 구현예에서, Fc γ RIIB는 대식세포, 단핵구, B 세포, 수지상 세포, 내피 세포,

및 활성화된 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 세포에서 발현된다.

[0224] 추가의 구현예에서, 항체의 효과기 기능(들)을 변경시키기 위해 1개, 2개, 또는 그 이상의 아미노산 치환이 IgG 불변 도메인 Fc 영역에 도입된다. 예를 들어, 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖지만 부모 항체의 항원 결합 능력을 유지하도록, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링 된 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 239, 243, 267, 292, 297, 300, 318, 320, 322, 328, 330, 332, 및 396으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 잔기로 치환될 수 있다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는, 예를 들어, Fc 수용체이거나 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제5,624,821호 및 제5,648,260호에 더 상세히 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 소정의 구현예에서, (점 돌연변이 또는 다른 수단을 통한) 불변 영역 도메인의 결실 또는 불활성화는 순환 항체의 Fc 수용체 결합을 감소시켜 종양의 국지화를 증가시킨다. 불변 도메인을 결실시키거나 불활성화시켜 종양 국지화를 증가시키는 돌연변이에 대한 설명은 예를 들어 미국 특허 제5,585,097호 및 제8,591,886호를 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 소정의 구현예에서, Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있는 Fc 영역 상의 잠재적인 글리코실화 영역을 제거하기 위해, 하나 이상의 아미노산 치환이 본원에 기술된 항체의 Fc 영역에 도입될 수 있다(예를 들어, Shields RL 등의 문헌[(2001) J Biol Chem 276: 6591-604]를 참조하고, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 다양한 구현예에서, 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내 다음 돌연변이 중 하나 이상이 만들어질 수 있다: (EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된) N297A 치환; N297Q 치환; L234A 치환; L234F 치환; L235A 치환; L235F 치환; L235V 치환; L237A 치환; S239D 치환; E233P 치환; L234V 치환; L235A 치환; C236 결실; P238A 치환; S239D 치환; F243L 치환; D265A 치환; S267E 치환; L328F 치환; R292P 치환; Y300L 치환; A327Q 치환; P329A 치환; A332L 치환; I332E 치환; 또는 P396L 치환.

[0225] 소정의 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265A, P329A, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이가 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내에 만들어질 수 있다. 소정의 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L235A, L237A, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이가 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내에 만들어질 수 있다. 소정의 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S267E, L328F, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이가 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내에 만들어질 수 있다. 소정의 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S239D, I332E, 임의로 A330L, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이가 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내에 만들어질 수 있다. 소정의 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L235V, F243L, R292P, Y300L, P396L, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이가 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내에 만들어질 수 있다. 소정의 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S267E, L328F, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이가 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내에 만들어질 수 있다.

[0226] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체는, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링 된 N297Q 또는 N297A 아미노산 치환을 갖는 IgG1의 불변 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 D265A, P329A, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG1의 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234A, L235A, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG1의 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L234F, L235F, N297A, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG1의 불변 영역을 포함한다. 소정의 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링 된 인간 IgG1 중쇄 내 위치 L234, L235, 및 D265 위치에 상응하는 위치에서 본원에 기술된 항체의 불변 영역의 아미노산 잔기는 각각 L, L 및 D가 아니다. 이러한 접근법은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 국제 공개 제WO 14/108483호에 상세히 기술되어 있다. 특정 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링 된 인간 IgG1 중쇄의 위치 L234, L235, 및 D265에 상응하는 아미노산은 각각 F, E, 및 A; A, A, 및 A이다.

[0227] 소정의 구현예에서, 항체가 변경된 Clq 결합 및/또는 감소되거나 파괴된 보체 의존성 세포 독성(CDC)를 갖도록, 본원에 기술된 항체의 불변 영역 내의 아미노산 잔기 329, 331, 및 322(EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링 됨)로부터 선택된 하나 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 잔기로 치환될 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제 6,194,551호(Idusogie 등)에 더 상세히 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체의 CH2 도메인의 N-말단 영역 내의 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 아미노산 위치 231~238에 있는 하나 이상의 아미노산 잔기가 변경되어 보체에 결합하는 항체의 능력을 변경시킨다. 이러한 접근법은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 국제 공개 제WO 94/29351호에 추가로 기술되어 있다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체의 Fc 영역은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 다음 위치에서 하나 이상의 아미

노산을 돌연변이시킴으로써(예를 들어, 아미노산 치환을 도입함으로써) 항체 의존성 세포 독성(ADCC)을 매개하고/하거나 Fc 수용체에 대한 항체의 친화성을 증가시키는 항체의 능력을 증가시키도록 변형된다: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438, 또는 439. 이러한 접근법은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 국제 공개 제WO 00/42072호에 추가로 기술되어 있다.

[0228] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 IgG1의 변형된 불변 도메인을 포함하되, 변형은 항체 의존성 세포 독성(ADCC)을 매개하는 항체의 능력을 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 0.1, 1, 또는 10 µg/mL의 항체는, 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자에게 알려진 방법에 의해 평가했을 때, 1, 2, 또는 3시간 이내에 CD96-발현 세포의 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%의 세포 사멸을 유도할 수 있다. 소정의 구현예에서, IgG1의 변형된 불변 도메인은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S239D 및 I332E 치환을 포함한다. 소정의 구현예에서, IgG1의 변형된 불변 도메인은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 S239D, A330L, 및 I332E 치환을 포함한다. 소정의 구현예에서, IgG1의 변형된 불변 도메인은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 L235V, F243L, R292P, Y300L, 및 P396L 치환을 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 효과기 T 세포 및 Treg에서 세포 사멸을 유도할 수 있으며, 여기서 세포 사멸을 거치는 Treg의 백분율은 세포 사멸을 거치는 효과기 T 세포의 백분율보다 적어도 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 또는 5배만큼 더 높다.

[0229] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 IgG4 항체의 불변 영역을 포함하고, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 중쇄의 아미노산 잔기 228에서 세린(serine)은 프롤린(proline)으로 치환된다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 항체는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0230] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 불변 영역 돌연변이 또는 변형 중 어느 하나는 2개의 중쇄 불변 영역을 갖는 본원에 기술된 항체의 중쇄 불변 영역 중 하나 또는 둘 다에 도입될 수 있다.

[0231] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 길항체로서 기능하는(예를 들어 CD96 활성을 감소시키거나 억제하는) 단리된 항체를 제공한다.

[0232] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 활성을 임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때의 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 활성에 비해 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소시키거나 억제하는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 활성을 임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때의 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 활성에 비해 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 또는 그 이상 감소시키거나 억제하는 단리된 항체를 제공한다. CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 활성의 비제한적인 예는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 신호 전달; CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)이 이의 리간드(예를 들어 CD155) 또는 이의 단편 및/또는 융합 단백질에 결합하는 것; T 세포(예를 들어 인간 CD96을 발현하는 T 세포)의 활성화; 자연 살해(NK) 세포의 활성화; Treg의 감소 또는 억제; 사이토카인(예를 들어 IL-2) 생산의 증가; CD155(예를 들어 인간 CD155)의 활성 증가를 포함한다. 특정 구현예에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 활성의 증가는 실시예에 기술된 것과 같이 평가된다.

[0233] 특정 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)이 이의 리간드(예를 들어 CD155) 또는 이의 단편 및/또는 융합 단백질에 결합하는 것을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체

가 있을 때 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)이 이러한 리간드에 결합하는 것에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소시키거나 억제하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)이 이의 리간드(예를 들어 CD155) 또는 이의 단편 및/또는 융합 단백질에 결합하는 것을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때 CD96(예를 들어 인간 CD96)이 이러한 리간드에 결합하는 것에 비해 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배만큼 증가시키는 단리된 항체를 제공한다.

[0234] 특정 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 T 세포(예를 들어 인간 CD96을 발현하는 T 세포)를 활성화하는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 구현예에서, T 세포는 기억 T 세포이다. 소정의 구현예에서, T 세포는 일차 CD3-발현 T 세포이다. 소정의 구현예에서, T 세포는 CD96-발현 Jurkat 세포이다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는, 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, T 세포 핵 인자(NFAT)의 활성을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)가 있을 때의 NFAT 활성화에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, NFAT의 활성을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)가 있을 때의 NFAT 활성화에 비해 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배 또는 그 이상만큼 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 항체는 CD96의 리간드(예를 들어, CD155) 또는 이의 단편 및/또는 융합 단백질, 및/또는 CD96의 리간드를 발현하는 세포(예를 들어, 단핵구 또는 수지상 세포)의 존재 시에 NFAT 활성을 증가시킨다.

[0235] 특정 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, 사이토카인 생산(예를 들어 IL-2)을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때의 사이토카인 생산에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 증가시키는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, 본원에 기술된 방법 및/또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, 사이토카인 생산(예를 들어 IL-2)을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때의 사이토카인 생산에 비해 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 또는 그 이상 증가시키는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 구현예에서, 항체는 CD96의 리간드(예를 들어, CD155) 또는 이의 단편 및/또는 융합 단백질, 및/또는 CD96의 리간드를 발현하는 세포(예를 들어, 단핵구 또는 수지상 세포)의 존재 시에 사이토카인(예를 들어 IL-2) 생산을 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 항체는 임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때의 IL-2 생산에 비해 IL-2의 생산을 증가시킨다.

[0236] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고, 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, 포도상구균 내독소 A(SEA) 자극에 반응하여 단독으로 또는 항-PD-1 항체(예를 들어 펌브롤리주맙 또는 니볼루맙)와 함께 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 IFN γ 및/또는 IL-2 생산을 (임의의 항체가 없거나 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때의 IFN γ 및/또는 IL-2 생산에 비해) 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배만큼 증가시키는 단리된 항체를 제공한다.

[0237] 소정의 구현예에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는, 본원에 기술된 항체가 존재하는 가운데 포도상구균 내독소 A(SEA)로 자극된 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는, 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, IFN γ 및/또는 IL-2 생산을 (임의의 항체가 없거나 무관한

항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체가 있을 때 SEA로만 자극된 PBMC에서의 IFN γ 및/또는 IL-2 생산에 비해) 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배만큼 증가시켰다.

[0238] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 메모리 T 세포의 기억 회상(memory recall)을 증가시키거나 촉진하는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 구현예에서, 기억 T 세포는 CD8 효과기 기억 T 세포이다. 소정의 구현예에서, 기억 T 세포는 CD4 효과기 기억 T 세포이다. 소정의 구현예에서, 항체는 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, 기억 T 세포가 이들의 동족 항원(들)과 접촉할 때 증식하는 기억 T 세포의 수를 (임의의 항체가 없거나 또는 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체의 존재 시, 기억 T 세포가 이들의 동족 항원(들)과 접촉할 때 증식하는 기억 T 세포의 수에 비해) 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배만큼 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 항체는 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, 기억 T 세포가 이들의 동족 항원(들)과 접촉할 때 기억 T 세포로부터 사이토카인(예를 들어 IFN γ , TNF α)의 생산을 (임의의 항체가 없거나 또는 무관한 항체, 예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체의 존재 시, 기억 T 세포가 이들의 동족 항원(들)과 접촉할 때 기억 T 세포로부터의 사이토카인 생산에 비해) 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배만큼 증가시킨다.

[0239] 소정의 구현예에서, 본 개시는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 NK 세포를 활성화하는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 구현예에서, NK 세포는 단리된다. 소정의 구현예에서, NK 세포는 혼합된 PBMC 배양물 형태이다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는, 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, NK 세포 내 CD107a의 발현 수준을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)가 있을 때 NK 세포 내 CD107a의 발현 수준에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, NK 세포 내 CD107a의 발현 수준을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)가 있을 때의 NK 세포 내 CD107a의 발현 수준에 비해 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배 또는 그 이상만큼 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는, 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, NK 세포로부터 사이토카인 생산(예를 들어 IFN γ 및/또는 TNF α)을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)가 있을 때 NK 세포로부터의 사이토카인 생산(예를 들어 IFN γ 및/또는 TNF α)에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 증가시킨다. 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항체는, 본원에 기술된 방법 또는 당업자에게 알려진 방법으로 평가했을 때, NK 세포로부터 사이토카인 생산(예를 들어 IFN γ 및/또는 TNF α)을, 임의의 항체가 없거나 무관한 항체(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)가 있을 때 NK 세포로부터의 사이토카인 생산(예를 들어 IFN γ 및/또는 TNF α)에 비해 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배 또는 그 이상만큼 증가시킨다.

[0240] **5.3약학적 조성물**

[0241] 생리학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제 중에서 원하는 정도의 순도를 갖는, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다(Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA 참조). 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이며, 다음을 포함한다: 인산염, 구연산염, 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥사놀; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저 분자

량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노오스, 또는 텍스트린을 포함하는 당류, 이당류, 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로오스, 만니톨, 트레할로스, 또는 소르비톨과 같은 당류; 나트륨과 같은 염 형성 반대이온; 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 TWEEN제, PLURONICS제, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제.

[0242] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체, 및 임의로 하나 이상의 추가 예방제 또는 치료제를 약학적으로 허용 가능한 담체 중에 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기술된 항체, 및 임의로 하나 이상의 추가 예방제 또는 치료제의 유효량을 약학적으로 허용 가능한 담체 중에 포함한다. 소정의 구현예에서, 항체는 약학적 조성물에 포함된 유일한 활성 성분이다. 본원에 기술된 약학적 조성물은 CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 활성을 증가시키거나 촉진하고 암 또는 감염성 질환과 같은 병태를 치료하는 데 유용할 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 항-CD96 항체를 포함하는 본 발명의 약학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 암 또는 감염성 질환을 치료하기 위한 방법에 사용하기 위한 본 발명의 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0243] 비경구 제제에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항균제, 등장제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 유화제, 격리제 또는 킬레이트제, 및 기타 약학적으로 허용 가능한 물질을 포함한다. 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사제, 링거 주사제, 등장성 텍스트로오스 주사제, 멸균수 주사제, 텍스트로오스 및 젯산화 링거 주사제를 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 고정유, 면실유, 옥수수유, 참기름, 및 땅콩유를 포함한다. 정균(bacteriostatic) 또는 정진균(fungistatic) 농도의 항균제가 페놀 또는 크레졸, 수은, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 염화벤잘코늄, 및 염화벤제토늄을 포함하는 다회 투여 용기에 포장된 비경구 제제에 첨가될 수 있다. 등장성 제제는 염화나트륨 및 텍스트로오스를 포함한다. 완충액은 인산염 및 구연산염을 포함한다. 항산화제는 중황산나트륨을 포함한다. 국소 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트 80(TWEEN[®] 80)을 포함한다. 금속 이온의 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약학적 담체 또한 수혼화성 비히클용 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 프로필렌 글리콜; 및 pH 조절용 수산화나트륨, 염산, 구연산, 또는 락트산을 포함한다.

[0244] 약학적 조성물은 대상체에 대한 임의의 투여 경로에 맞게 제형화될 수 있다. 투여 경로의 구체적인 예는 비강, 경구, 폐, 경피, 피부 내, 및 비경구를 포함한다. 피하, 근육 내, 또는 정맥 내 주사를 특징으로 하는 비경구 투여도 본원에서 고려된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액으로서, 주사 전에 액체 중의 용해시키거나 현탁시키기 적합한 고형분 형태로서, 또는 유화액으로서 종래의 형태로 제조될 수 있다. 주사제, 용액, 및 유화액은 하나 이상의 부형제를 또한 함유한다. 적절한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 또는 에탄올이다. 추가로, 원하는 경우, 투여할 약학적 조성물은 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 증강제, 및 다른 이러한 제제, 예컨대 아세트산 나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 및 시클로텍스트린을 또한 함유할 수 있다.

[0245] 항체의 비경구 투여를 위한 제제는 다음을 포함한다: 주사용 멸균 용액; 주사용 정제를 포함하여, 사용 직전에 용매와 쉽게 조합할 수 있는 동결 건조 분말과 같은 멸균 건조 가용성 산물; 주사용 멸균 현탁액; 사용 직전에 비히클과 쉽게 조합할 수 있는 멸균 건조 불용성 산물; 및 멸균 유화액. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.

[0246] 정맥 내 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 및 포도당, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은 증점제 및 가용화제를 함유하는 용액, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0247] 항체를 포함하는 국소 혼합물은 국소 및 전신 투여에 대해 기술된 것과 같이 제조된다. 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 유화액 등일 수 있고, 크림, 겔, 연고, 유화액, 용액, 엘릭서, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트, 발포체, 에어로졸, 관류, 분무제, 좌제, 붕대, 진피 패치, 또는 국소 투여에 적합한 임의의 다른 제형으로서 제형화될 수 있다.

[0248] 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는, 예를 들어 흡입에 의한 국소 도포용 에어로졸로서 제형화될 수 있다(예를 들어, 염증성 질환, 특히 천식의 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸을 기술하는 미국 특허 제4,044,126, 제4,414,209호 및 제4,364,923호를 참조하고, 그 전체는 참

조로서 본원에 통합됨). 호흡기에 투여하기 위한 이들 제형은, 단독으로 또는 락토오스와 같은 불활성 담체와 조합되어, 네블라이저(nebulizer)용 에어로졸 또는 용액의 형태를 취하거나, 취입용 미세 분말의 형태를 취할 수 있다. 이러한 경우에, 제형의 입자는, 일 구현예에서, 50 μm 미만의 직경을 가질 것이고, 일 구현예에서는, 10 μm 미만의 직경을 가질 것이다.

[0249] 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 국지 또는 국소 도포용으로, 예컨대 피부 및 점막에 대한 (예를 들어 눈 안에) 국소 도포하기 위한 겔, 크림, 및 로션의 형태로 제형화될 수 있고, 눈 도포용, 또는 낭내 또는 척수내 도포용으로 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달용으로서 고려되고, 안구 또는 점막에 대한 투여, 또는 흡입 요법용으로도 고려된다. 항체의 비강 용액이 단독으로 투여되거나 약학적으로 허용 가능한 다른 부형제와 조합하여 투여될 수도 있다.

[0250] 이온영동 장치 및 전기영동 장치를 포함하는 경피 패치는 당업자에게 잘 알려져 있고, 항체를 투여하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 패치는 미국 특허 제6,267,983호, 제6,261,595호, 제6,256,533호, 제6,167,301호, 제6,024,975호, 제6,010,715호, 제5,985,317호, 제5,983,134호, 제5,948,433호, 및 제5,860,957호에 개시되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0251] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체를 포함하는 약학적 조성물은 동결 건조된 분말이며, 이는 용액, 유화액, 및 다른 혼합물로서 투여되도록 재구성될 수 있다. 이는 고형분 또는 겔로서 재구성되고 제형화될 수도 있다. 동결 건조된 분말은 본원에 기술된 항체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체를 적절한 용매에 용해시켜 제조된다. 소정의 구현예에서, 동결 건조된 분말은 멸균 상태이다. 용매는 안정성을 개선하는 부형제 또는 분말의 다른 약리학적 성분, 또는 분말로부터 제조된 재구성 용액을 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 텍스트로오스, 소르비톨, 과당, 옥수수 시럽, 크실리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로오스, 또는 다른 적절한 제제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일 구현예에서, 용매는 완충제, 예컨대 구연산염, 인산나트륨 또는 인산칼륨, 또는 당업자에게 알려져 있는 다른 이러한 완충제를 중성에 가까운 pH로 함유할 수도 있다. 후속하는 용액의 멸균 여과에 이어서, 당업자에게 알려진 표준 조건 하의 동결건조를 통해 제형을 수득한다. 일 구현예에서, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알로 배분될 것이다. 각각의 바이알은 화합물의 1회 투여량 또는 다회 투여량을 함유할 것이다. 동결 건조된 분말은 적절한 조건 하에, 예컨대 약 4°C 내지 실온에서 보관될 수 있다. 주사용수로 이러한 동결 건조된 분말을 재구성하면 비경구 투여용 제형을 얻을 수 있다. 재구성을 위해, 동결 건조된 분말을 멸균수 또는 다른 적절한 담체에 첨가한다. 정확한 양은 선택된 화합물에 따라 달라진다. 이러한 양은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0252] 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 및 본원에 제공된 다른 조성물은 치료 대상 대상체의 특정 조직, 수용체, 또는 다른 신체 영역에 대해 표적화되도록 제형화될 수도 있다. 많은 이러한 표적화 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 이러한 모든 표적화 방법은 본 조성물에 사용하기 위한 것으로 본 명세서에서 고려된다. 표적화 방법의 비제한적인 예는, 예를 들어, 미국 특허 제6,316,652호, 제6,274,552호, 제6,271,359호, 제6,253,872호, 제6,139,865호, 제6,131,570호, 제6,120,751호, 제6,071,495호, 제6,060,082호, 제6,048,736호, 제6,039,975호, 제6,004,534호, 제5,985,307호, 제5,972,366호, 제5,900,252호, 제5,840,674호, 제5,759,542호, 및 제5,709,874호를 참조하며, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 종양에 대해 표적화된다.

[0253] 생체내 투여를 위해 사용될 조성물은 멸균 상태일 수 있다. 이는, 예를 들어 멸균 여과 멤브레인을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0254] **5.4 사용 방법 및 용도**

[0255] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 기능의 감소로부터 이익을 얻게 되는 대상체에서의 임의의 질환 또는 장애는 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체를 사용하여 치료될 수 있다. 소정의 구현예에서, 질환 또는 장애는 관문 표적화제(예를 들어 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 또는 길항제 항-PD-1 항체)에 대해 저항성이다. 소정의 구현예에서, 질환 또는 장애는 관문 표적화제(예를 들어 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 또는 길항제 항-PD-1 항체)로 치료한 후 재발한 질환 또는 장애이다.

[0256] 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96) 항체는 종양에 대한 면역계 내성을 억제하는 데 특히 유용하며, 따라서 암환자를 위한 면역요법으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, 본 개시는 대상체에서

항원에 반응하여 T 세포(예를 들어, CD8⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 헬퍼 T 세포, NKT 세포, 효과기 T 세포, 또는 기억 T 세포) 활성화를 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체 또는 이의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 구현예에서, 본 개시는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 항체 또는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0257] 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체 또는 약학적 조성물로 치료할 수 있는 암은 고형 종양, 혈액암(예를 들어 백혈병, 림프종, 다발성 골수종과 같은 골수종), 및 전이성 병변을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 일 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 고형 종양의 예는 악성 종양, 예를 들어, 육종 및 암종, 예를 들어, 다양한 기관계의 선암종, 예컨대 폐, 유방, 난소, 림프계, 위장(예: 결장), 항문, 생식기 및 비뇨생식관(예: 신장, 요로상피, 방광 세포, 전립선), 인두, CNS(예: 뇌 세포, 신경 세포, 또는 신경교 세포), 두경부, 피부(예: 흑색종), 및 췌장에 영향을 미치는 것들을 비롯하여, 악성 종양을 포함하는 선암종, 예컨대 대장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 폐암(예: 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 소장암, 및 식도암을 포함한다. 암은 초기, 중간, 후기, 또는 전이성 암일 수 있다. 소정의 구현예에서, 암은 관문 표적화제(예를 들어 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 또는 길항제 항-PD-1 항체)에 대해 저항성이다. 소정의 구현예에서, 암은 관문 표적화제(예를 들어 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 또는 길항제 항-PD-1 항체)로 치료한 후 재발한 암이다.

[0258] 일 구현예에서, 암은 폐암(예를 들어, 폐 선암종 또는 비소세포 폐암(NSCLC)(예를 들어, 편평 및/또는 비편평 조직구조를 갖는 NSCLC, 또는 NSCLC 선암종)), 흑색종(예를 들어, 진행성 흑색종), 신암(예를 들어, 신세포 암종), 간암(예를 들어 간세포암종), 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 전립선암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암과 같이 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 하나, 둘, 또는 셋 모두를 발현하지 않는 유방암), 난소암, 결장암, 췌장암, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포 암종(HNSCC)), 항문암, 위-식도암(예를 들어, 식도 편평 세포 암종), 중피종, 비인두암, 갑상선암, 자궁경부암, 상피암, 복막암, 또는 림프구증식성 질환(예를 들어, 이식 후 림프구증식 질환)으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 암은 자궁경부암이다.

[0259] 일 구현예에서, 암은 혈액암, 예를 들어, 백혈병, 림프종, 또는 골수종이다. 일 구현예에서, 암은 백혈병, 예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 또는 모양세포 백혈병이다. 일 구현예에서, 암은 림프종, 예를 들어, B 세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 활성화된 B-세포 유사(ABC) 미만성 거대 B 세포 림프종, 배종심 B 세포(GCB) 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 재발성 비호지킨 림프종, 불응성 비호지킨 림프종, 재발성 여포성 비호지킨 림프종, 버킷 림프종, 소림프구성 림프종, 여포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 또는 결절외 변연부 림프종이다. 일 구현예에서, 암은 골수종, 예를 들어, 다발성 골수종이다.

[0260] 또 다른 구현예에서, 암은 암종(예를 들어, 진행성 또는 전이성 암종), 흑색종, 또는 폐암종, 예를 들어, 비소세포 폐암종으로부터 선택된다.

[0261] 일 구현예에서, 암은 폐암, 예를 들어, 폐 선암종, 비소세포 폐암, 또는 소세포 폐암이다.

[0262] 일 구현예에서, 암은 흑색종, 예를 들어, 진행성 흑색종이다. 일 구현예에서, 암은 다른 요법에 반응하지 않는 진행성 또는 절제 불가능한 흑색종이다. 다른 구현예에서, 암은 BRAF 돌연변이(예를 들어, BRAF V600 돌연변이)를 갖는 흑색종이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체 또는 약학적 조성물은 BRAF 억제제(예를 들어 베무라페닙 또는 다브라페닙)와 함께 또는 BRAF 억제제 없이 항-CTLA-4 항체(예를 들어 이필리무맙)로 치료한 후에 투여된다.

[0263] 또 다른 구현예에서, 암은 바이러스 감염, 예를 들어, 만성 바이러스 감염을 동반하거나 동반하지 않는 간암종, 예를 들어, 진행성 간암종이다.

[0264] 또 다른 구현예에서, 암은 전립선암, 예를 들어, 진행성 전립선암이다.

[0265] 또 다른 구현예에서, 암은 골수종, 예를 들어, 다발성 골수종이다.

[0266] 또 다른 구현예에서, 암은 신암, 예를 들어, 신세포 암종(RCC) (예를 들어, 전이성 RCC, 투명 세포 신세포 암종(CRCC), 또는 신장 유두 세포 암종)이다.

[0267] 또 다른 구현예에서, 암은 폐암, 흑색종, 신암, 유방암, 대장암, 백혈병, 또는 암의 전이성 병변으로부터 선택

된다.

- [0268] 소정의 구현예에서, 본 개시는 대상체에서 감염성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 감염증(예를 들어, 바이러스 감염증, 박테리아 감염증, 진균 감염증, 원생동물 감염증, 또는 기생충 감염증)을 예방 및/또는 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법에 따라 예방 및/또는 치료되는 감염증은 본원에서 식별된 감염원에 의해 야기될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 조성물은 대상체에게 투여되는 유일한 활성제이다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 조성물은 감염성 질환의 치료를 위해 항-감염성 중재(예를 들어 항바이러스제, 항균제, 항진균제, 또는 항-연충제)와 조합하여 사용된다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 감염성 질환을 예방 및/또는 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물에 관한 것으로서, 임의로 상기 항체 또는 약학적 조성물은 대상체에게 투여되는 유일한 활성제이거나, 상기 항체 또는 약학적 조성물이 항-감염성 중재와 조합하여 사용된다.
- [0269] 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 약학적 조성물에 의해 치료 및/또는 예방될 수 있는 감염성 질환은 박테리아, 기생충, 진균류, 원생동물, 및 바이러스를 포함하지만 이에 한정되지 않는 감염원에 의해 유발된다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 약학적 조성물에 의해 치료되고/되거나 예방되는 감염성 질환은 바이러스에 의해 유발된다. 본원에 기술된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 바이러스 질환 또는 바이러스 감염증은 다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: A형 간염, B형 간염, C형 간염, 인플루엔자(예: 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B), 수두, 아데노바이러스, 단순 포진 I형(HSV-I), 단순 포진 II형(HSV-II), 린더페스트, 리노바이러스, 에코바이러스, 로타바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 유두종 바이러스, 파포바 바이러스, 거대세포바이러스, 에키노바이러스, 아르보바이러스, 헨타바이러스, 콕사키 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 소아마비 바이러스, 천연두, 엡스타인 바 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 I형(HIV-I), 인간 면역결핍 바이러스 II형(HIV-II), 및 바이러스성 질환의 인자, 예컨대 바이러스성 수막염, 뇌염, 뎅기열, 또는 천연두에 의해 유발된 것들.
- [0270] 예방 및/또는 치료할 수 있는 세균성 감염증에는 대장균(*Escherichia coli*), 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 장구균 폐칼리스(*Enterococcus faecalis*), 심상변형균(*Proteus vulgaris*), 녹색 포도상구균(*Staphylococcus viridans*), 및 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)에 의해 유발된 감염증이 포함된다. 본원에 기술된 방법에 따라 예방되고/되거나 치료될 수 있는, 박테리아(예를 들어 대장균, 폐렴간균, 황색포도상구균, 장구균 폐칼리스, 심상변형균, 녹색 포도상구균, 및 녹농균)에 의해 유발된 세균성 질환은 다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: 콜레라, 페스트, 디프테리아, 클라미디아, 황색포도상구균 및 레지오넬라. 마이코박테리아 리케차(*Mycobacteria rickettsia*), 마이코플라즈마(*Mycoplasma*), 나이세리아(*Neisseria*), 폐렴구균(*S. pneumonia*), 보렐리아 부르고도르페리(*Borrelia burgdorferi* (라임병)), 탄저균(*Bacillus anthracis* (탄저병)), 파상풍(tetanus), 연쇄상구균(*Streptococcus*), 포도상구균(*Staphylococcus*), 마이코박테리아(mycobacterium), 백일해(pertussis), 콜레라(cholera), 페스트(plague), 디프테리아(diphtheria), 클라미디아(chlamydia), 황색포도상구균(*S. aureus*), 및 레지오넬라(legionella).
- [0271] 본원에 기술된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는, 원생동물에 의해 유발된 원생동물 질환 또는 원생동물 감염증은 리슈만증(leishmania), 콕시디아증(coccidiosis), 트리파노소마 주혈흡충(trypansomaschistosoma), 또는 말라리아(malaria)를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 본원에 기술된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는, 기생충에 의해 유발된 기생충 질환 또는 기생충 감염증은 클라미디아 및 리케차를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0272] 본원에 기술된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 진균성 질환 또는 진균성 감염증은 다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: 칸디다(*Candida*) 감염으로 유발된 것들; 접합균증(zygomycosis), 칸디다 유방염(*Candida mastitis*), 잠복성 트리코스포론혈증을 동반하는 진행성 파종성 트리코스포론증(progressive disseminated trichosporonosis with latent trichosporonemia), 파종성 칸디다증(disseminated candidiasis), 폐 파라코시디오이테스진균증(pulmonary paracoccidioidomycosis), 폐 아스페르길루스증(pulmonary aspergillosis), 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis carinii* pneumonia), 크립토코쿠스 수막염(cryptococcal meningitis), 콕시디오이드 수막뇌염 및 뇌척수 혈관염(coccidioidal meningoencephalitis and cerebrospinal vasculitis), 아스페르길루스 니제르 감염(*Aspergillus niger* infection), 푸사륨 각막염

(*Fusarium keratitis*), 부비동 진균증(paranasal sinus mycoses), 아스페르길루스 푸미가투스 심내막염(*Aspergillus fumigatus* endocarditis), 경골 연골 형성이상(tibial dyschondroplasia), 칸디다 글라브라타 질염(*Candida glabrata* vaginitis), 구강인두 칸디다증(oropharyngeal candidiasis), X-연관 만성 육아종 질환(X-linked chronic granulomatous disease), 발백선증(tinea pedis), 피부칸디다증(cutaneous candidiasis), 진균성 태반염(mycotic placentitis), 파종성 트리코스포론증(disseminated trichosporonosis), 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis), 진균성 각막염(mycotic keratitis), 크립토크쿠스 네오포르만스 감염증(*Cryptococcus neoformans* infection), 진균성 복막염(fungal peritonitis), 쿠르볼라리아 엽고병 감염증(*Curvularia geniculata* infection), 포도구균 내안구염(staphylococcal endophthalmitis), 스포로트리코증(sporotrichosis), 및 피부 사상균증(dermatophytosis).

[0273] 소정의 구현예에서, 이들 방법은 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 구현예에서, 추가의 치료제는 화학요법제, 방사선치료제, 또는 관문 표적화제이다. 소정의 구현예에서, 화학요법제는 아자시티딘(azacitidine)과 같은 저메틸화제(hypomethylating agent)이다. 소정의 구현예에서, 화학요법제는 겐시타빈(gemcitabine)과 같은 DNA 손상-유도제이다. 소정의 구현예에서, 관문 표적화제는 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-VISTA 항체, 길항제 항-CD96 항체, 항-CEACAM1 항체, 작용제 항-CD137 항체, 작용제 항-GITR 항체, 및 작용제 항-OX40 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, 관문 표적화제는 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 및 길항제 항-PD-1 항체로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노볼구스 CD96) 항체 또는 약학적 조성물은 관문 표적화제와 상승작용을 한다.

[0274] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물에 관한 것으로서, 상기 방법은 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물 및 (b) 의약으로서 사용하기 위한 추가 치료제에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물 및 (b) 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 추가 치료제에 관한 것이다. 추가의 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학적 조성물, 키트, 또는 조립식 키트(kit-of-parts)에 관한 것이다: (a) 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물; 및 (b) 추가 치료제. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 화학요법제, 방사선치료제, 또는 관문 표적화제이다.

[0275] 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체가 본원에 개시된 방법에 사용된다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된, BMS-936558 또는 MDX1106으로도 알려진 니볼루맵(nivolumab)이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Merck & Co에 의해 개발된, MK-3475로도 알려진 펌브롤리주맵(pembrolizumab)이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 CureTech에 의해 개발된, CT-011로도 알려진 피딜리주맵(pidilizumab)이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Medimmune에 의해 개발된, AMP-514로도 알려진 MEDI0680이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Novartis Pharmaceuticals에 의해 개발된 PDR001이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Regeneron Pharmaceuticals에 의해 개발된 REGN2810이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Pfizer에 의해 개발된 PF-06801591이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 BeiGene에 의해 개발된 BGB-A317이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 AnaptysBio와 Tesaro에 의해 개발된 TSR-042이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Hengrui에 의해 개발된 SHR-1210이다.

[0276] 본원에 개시된 치료 방법에 사용할 수 있는 항-PD-1 항체의 추가 비제한적인 예는 다음의 특허 및 특허 출원에 개시되어 있으며, 이들 모두는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다: 미국 특허 제6,808,710호; 미국 특허 제7,332,582호; 미국 특허 제7,488,802호; 미국 특허 제8,008,449호; 미국 특허 제8,114,845호; 미국 특허 제8,168,757호; 미국 특허 제8,354,509호; 미국 특허 제8,686,119호; 미국 특허 제8,735,553호; 미국 특허 제8,747,847호; 미국 특허 제8,779,105호; 미국 특허 제8,927,697호; 미국 특허 제8,993,731호; 미국 특허 제9,102,727호; 미국 특허 제9,205,148호; 미국 특허 공개 제US 2013/0202623 A1호; 미국 특허 공개 제2013/0291136 A1호; 미국 특허 공개 제US 2014/0044738 A1호; 미국 특허 공개 제US 2014/0356363 A1호; 미국 특허 공개 제2016/0075783 A1호; 및 PCT 공개 제WO 2013/033091 A1호; PCT 공개 제WO 2015/036394 A1호; PCT 공개 제WO 2014/179664 A2호; PCT 공개 제WO 2014/209804 A1호; PCT 공개 제WO 2014/206107 A1호; PCT 공개 제WO 2015/058573 A1호; PCT 공개 제WO 2015/085847 A1호; PCT 공개 제WO 2015/200119 A1호; PCT 공개 제WO 2016/015685 A1호; 및 PCT 공개 제WO 2016/020856 A1호.

[0277] 소정의 구현예에서, 항-PD-L1 항체가 본원에 개시된 방법에 사용된다. 소정의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Genentech에 의해 개발된 아테졸리주맵(atezolizumab)이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 AstraZeneca,

Celgene 및 Medimmune에 의해 개발된 더발루맵(durvalumab)이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Merck Serono 및 Pfizer에 의해 개발되고, MSB0010718C로서 알려진 아벨루맵(avelumab)이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 MDX-1105이다. 소정의 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Amplimmune 및 GSK에 의해 개발된 AMP-224이다.

[0278] 본원에 개시된 치료 방법에 사용할 수 있는 항-PD-L1 항체의 비제한적인 예는 다음의 특허 및 특허 출원에 개시되어 있으며, 이들 모두는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다: 미국 특허 제7,943,743호; 미국 특허 제8,168,179호; 미국 특허 제8,217,149호; 미국 특허 제8,552,154호; 미국 특허 제8,779,108호; 미국 특허 제8,981,063호; 미국 특허 제9,175,082호; 미국 특허 공개 제US 2010/0203056 A1호; 미국 특허 공개 제US 2003/0232323 A1호; 미국 특허 공개 제US 2013/0323249 A1호; 미국 특허 공개 제US 2014/0341917 A1호; 미국 특허 공개 제US 2014/0044738 A1호; 미국 특허 공개 제US 2015/0203580 A1호; 미국 특허 공개 제US 2015/0225483 A1호; 미국 특허 공개 제US 2015/0346208 A1호; 미국 특허 공개 제US 2015/0355184 A1호; 및 PCT 공개 제WO 2014/100079 A1호; PCT 공개 제WO 2014/022758 A1호; PCT 공개 제WO 2014/055897 A2호; PCT 공개 제WO 2015/061668 A1호; PCT 공개 제WO 2015/109124 A1호; PCT 공개 제WO 2015/195163 A1호; PCT 공개 제WO 2016/000619 A1호; 및 PCT 공개 제WO 2016/030350 A1호.

[0279] 소정의 구현예에서, 항-CTLA-4 항체가 본원에 개시된 방법에 사용된다. 소정의 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 이필리무맵(ipilimumab)이다.

[0280] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 면역조절 효소(들)를 표적으로 하는 화합물, 예컨대 IDO (인돌아민-(2,3)-디옥시게나아제) 및/또는 TDO (트립토판 2,3-디옥시게나아제)와 함께 대상체에게 투여된다. 따라서, 일 구현예에서, 추가의 치료제는 면역조절 효소(들)를 표적으로 하는 화합물, 예컨대 인돌아민-(2,3)-디옥시게나아제(IDO)의 억제제이다. 소정의 구현예에서, 이러한 화합물은 에파카도스타트(Incyte Corp; 예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 WO 2010/005958 참조), F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(NewLink Genetics), 및 NLG919(NewLink Genetics)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 화합물은 에파카도스타트(epacadostat)이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 F001287이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 인독시모드(indoximod)이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 NLG919이다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96) 항체는 암을 치료하기 위해 IDO 억제제와 함께 대상체에게 투여된다. 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 것과 같은 IDO 억제제는 약학적 조성물의 고형 투여 형태, 예컨대, 정제, 알약, 또는 캡슐로 존재하며, 여기서 약학적 조성물은 IDO 억제제 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 이와 같이, 본원에 기술된 것과 같은 항체 및 본원에 기술된 것과 같은 IDO 억제제는 별도의 투여 형태로서 별도로, 순차적으로, 또는 동시에 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항체는 비경구 투여되고, IDO 억제제는 경구 투여된다. 소정의 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트(epacadostat, Incyte Corp), F001287 (Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(indoximod, NewLink Genetics), 및 NLG919 (NewLink Genetics)로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 에파카도스타트는 PCT 공개 제WO 2010/005958호에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 통합된다. 일 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트(epacadostat)이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 F001287이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 인독시모드(indoximod)이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 NLG919이다.

[0281] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 백신과 함께 대상체에게 투여된다. 백신은, 예를 들어, 펩티드 백신, DNA 백신, 또는 RNA 백신일 수 있다. 소정의 구현예에서, 백신은 열충격 단백질-기반 종양 백신 또는 열충격 단백질-기반 병원균 백신이다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 열충격 단백질-기반 종양 백신과 함께 대상체에게 투여된다. 열충격 단백질(HSP)은 모든 종에 걸쳐 편재하여 발견되는 고도로 보존된 단백질 계열이다. 이들의 발현은 독소, 산화 스트레스 또는 포도당 결핍에 대한 노출을 포함하여 열충격이나 다른 형태의 스트레스의 결과로 훨씬 더 높은 수준으로 강력하게 유도될 수 있다. 다음 5개의 계열이 분자량에 따라 분류되었다: HSP-110, -90, -70, -60 및 -28. HSP는 T 세포 활성화를 유도하는 마크로파지 및 수지상 세포(DC)와 같은 항원 제시 세포(APC)의 교차 제시 경로를 통해 면역원성 펩티드를 전달한다. HSP는 종양 특이적 면역성을 유도할 수 있는 복합체를 형성하는 종양 관련 항원 펩티드의 샤프론 담체(chaperone carriers)로서 기능한다. 죽어가는 종양 세포로부터 방출 시, HSP-항원 복합체는 항원 제시 세포(APC)에 의해 흡수되며, 항원은 항종양 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 활성을 유도하는 MHC 클래스 I 및 클래스 II 분자에 결합되는 펩티드로 가공된다. 종양 세포로부터 유래된 HSP 복합체에 의해 유도된 면역은 각 대상체의 암에 의해 발현된 독특한 항원 펩티드 레퍼토리에 대해 특이적으로 유도된다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물 및 (b) 예를 들어

암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 의약으로서 사용하기 위한 백신에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학적 조성물, 키트, 또는 조립식 키트(kit-of-parts)에 관한 것이다: (a) 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물; 및 (b) 백신. 일 구현예에서, 백신은 열충격 단백질-기반 종양 백신이다. 일 구현예에서, 백신은 열충격 단백질-기반 병원균 백신이다. 소정의 구현예에서, 백신은 그 전체가 참조로서 본원에 통합되는 WO 2016/183486에 기술된 것과 같다.

[0282] 열충격 단백질 펩티드 복합체(HSPPC)는 항원 펩티드와 비공유 결합된 열충격 단백질로 이루어지는 단백질 펩티드 복합체이다. HSPPC는 선천 면역 반응과 적응적 면역 반응 모두를 유도한다. 특정 구현예에서, 항원 펩티드(들)는 치료 중인 암에 대한 항원성을 나타낸다. HSPPC는 막 수용체(주로 CD91)를 통하거나, 톨-유사 수용체(Toll-like receptor)에 결합됨으로써 APC에 의해 효율적으로 탈취(seized)된다. HSPPC 내재화로 인해 자연 살해 세포(NK), 단핵 세포, 및 Th1 및 Th2 매개 면역 반응의 활성화를 유도하는 케모카인(chemokine) 및 사이토카인(cytokine) 생산으로 APC의 기능적 성숙이 이뤄진다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 사용된 HSPPC는 항원 펩티드와 복합체를 이룬 스트레스 단백질의 hsp60, hsp70, 또는 hsp90 패밀리 유래의 하나 이상의 열충격 단백질을 포함한다. 소정의 구현예에서, HSPPC는 hsc70, hsp70, hsp90, hsp110, grp170, gp96, 칼레티쿨린(calreticulin), 또는 이들 중 둘 이상의 조합을 포함한다.

[0283] 특정 구현예에서, 열충격 단백질 펩티드 복합체(HSPPC)는 재조합 열충격 단백질(예: hsp70 또는 hsc70) 또는 재조합 항원성 펩티드와 복합체화된 이의 펩티드 결합 도메인을 포함한다. 재조합 열충격 단백질은 재조합 DNA 기술에 의해, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 Dworniczak 및 Mirault의 문헌[Nucleic Acids Res. 15:5181-5197 (1987)] 및 GenBank 수탁번호 P11142 및/또는 Y00371에 기술된 것과 같은 인간 hsc70 서열을 사용해 생산될 수 있다. 소정의 구현예에서, Hsp70 서열은 Hunt 및 Morimoto의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82 (19), 6455-6459 (1985)] 및 GenBank 수탁번호 PODMV8 및/또는 M11717에 기술된 것과 같다(이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 항원성 펩티드는 당업계에 알려진 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수도 있다.

[0284] 소정의 구현예에서, 항원성 펩티드는 변형된 아미노산을 포함한다. 소정의 구현예에서, 변형된 아미노산은 번역 후 변형을 포함한다. 소정의 구현예에서, 변형된 아미노산은 번역 후 변형의 모방체를 포함한다. 소정의 구현예에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민 상에서 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys, 또는 His이다. 소정의 구현예에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민 상에서 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys, 또는 His 아미노산의 모방체이다.

[0285] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노블구스 CD96) 항체는 암을 치료하기 위해 열충격 단백질 펩티드 복합체(HSPPC), 예를 들어 열충격 단백질 펩티드 복합체-96(HSPPC-96)과 함께 대상체에게 투여된다. HSPPC-96은 항원 펩티드와 복합체를 이루는 96 kDa 열충격 단백질(Hsp), gp96을 포함한다. HSPPC-96은 대상체의 종양에서 제조된 암 면역요법으로, 암의 항원 "지문"을 함유한다. 소정의 구현예에서, 이러한 지문은 특정 대상체의 특정 세포에서만 존재하는 독특한 항원을 함유하며, 백신의 주입은 대상체의 면역 시스템을 자극하여 특정 암 지문을 갖는 임의의 세포를 인식하고 공격하게 하기 위한 것이다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 의약으로서 사용하기 위한 및/또는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 열충격 단백질 펩티드 복합체(HSPPC)와 조합된 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0286] 소정의 구현예에서, HSPPC, 예를 들어 HSPPC-96은 대상체의 종양 조직으로부터 생산된다. 특정 구현예에서, HSPPC(예를 들어 HSPPC-96)는 치료 중인 암 또는 전이 유형의 종양으로부터 생산된다. 또 다른 특정 구현예에서, HSPPC(예를 들어 HSPPC-96)는 치료 중인 대상체의 자가 조직이다. 소정의 구현예에서, 종양 조직은 비괴사성 종양 조직이다. 소정의 구현예에서, 적어도 1그램(예를 들어 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10그램)의 비괴사성 종양 조직이 백신 요법을 생산하는 데 사용된다. 소정의 구현예에서, 외과적 절제술 이후, 비괴사성 종양 조직은 백신 제제에 사용되기 전에 냉동된다. 소정의 구현예에서, HSPPC, 예를 들어 HSPPC-96은 정제 기술에 의해 종양 조직으로부터 단리되고, 여과되어 주사 가능한 백신으로 제조된다. 소정의 구현예에서, HSPCC, 예를 들어 HSPCC-96의 6-12회 투여량이 대상체에게 투여된다. 이러한 구현예에서, HSPPC, 예를 들어 HSPPC-96의 투여량은 첫 4회 투여량이 매주 투여된 다음, 추가로 2-8회 투여량이 격주로 투여될 수 있다.

[0287] 본원에 기술된 방법에 따라 사용될 수 있는 HSPPC의 추가적인 예는 다음의 특허 및 특허 출원에 개시되어 있고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다: 미국 특허 제6,391,306호, 제6,383,492호, 제6,403,095호, 제6,410,026호, 제6,436,404호, 제6,447,780호, 제6,447,781호, 및 제6,610,659호.

- [0288] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 애주번트와 조합하여 대상체에게 투여된다. 다양한 애주번트가 치료 맥락에 따라 사용될 수 있다. 적합한 애주번트의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: 프로인트의 완전 애주번트(CFA), 프로인트의 불완전 애주번트(IFA), Montanide ISA(불완전 Seppic 애주번트), Ribi 애주번트 시스템(RAS), Titer Max, 뮤라밀 펩티드, Syntex Adjuvant Formulation(SAF), 명반(수산화알루미늄 및/또는 인산알루미늄), 알루미늄 염 애주번트, Gerbu[®] 애주번트, 니트로셀룰로오스 흡수 항원, 캡슐화되거나 포획된 항원, 3 데-O-아실화 모노포스포릴 지질 A(3 D-MPL), 면역자극 올리고뉴클레오티드, 툴-유사 수용체(TLR) 리간드, 만난-결합 렉틴(MBL) 리간드, STING 작용제, 사포닌과 같은 면역 자극 복합체, Quil A, QS-21, QS-7, ISCOMATRIX 등. 다른 애주번트는 CpG 올리고뉴클레오티드 및 이중 가닥 RNA 분자, 예컨대 폴리(A) 및 폴리(U)를 포함한다. 상기 애주번트의 조합이 사용될 수도 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,645,495호; 제7,029,678호; 및 제7,858,589호를 참조하고 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일 구현예에서, 본원에서 사용되는 애주번트는 QS-21 STIMULON이다.
- [0289] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 TCR을 포함하는 추가의 치료제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 가용성 TCR이다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 TCR을 발현하는 세포이다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 암 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 및/또는 암 치료 방법에 사용하기 위한 TCR을 포함하는 추가 치료제와 조합된 본 발명의 항체 및/또는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0290] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 조합하여 대상체에게 투여된다. 소정의 구현예에서, 세포는 T 세포이다.
- [0291] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 TCR 모방체 항체와 조합하여 대상체에게 투여된다. 소정의 구현예에서, TCR 모방체 항체는 펩티드-MHC 복합체에 특이적으로 결합하는 항체이다. TCR 모방체 항체의 비제한적인 예에 관해서는 미국 특허 제9,074,000호, 미국 공개 제US 2009/0304679 A1호, 및 제US 2014/0134191 A1호에 개시되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0292] 소정의 구현예에서, 본원에 개시된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 (예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 WO2005061547A2에 의해 기술된 것과 같은) 이중특이적 T 세포 관여자(BiTE) 및/또는 (예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 WO2012162067A2에 기술된 것과 같은) 이중-친화도 재표적화 항체(DART)와 조합하여 대상체에게 투여된다. 소정의 구현예에서, BiTE 및/또는 DART는 종양 연관 항원(예를 들어, 종양에서 과발현된 폴리펩티드, 종양바이러스(oncovirus)에서 유래된 폴리펩티드, 종양에 특이적인 번역 후 변형을 포함하는 폴리펩티드, 종양에서 특이적으로 돌연변이된 폴리펩티드) 및 효과기 세포 상의 분자(예를 들어 CD3 또는 CD16)에 특이적으로 결합한다. 소정의 구현예에서, 종양 연관 항원은 EGFR(예를 들어 인간 EGF R)이고, 임의로 여기서 BiTE 및/또는 DART는 세톡시마의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 소정의 구현예에서, 종양 연관 항원은 Her2(예를 들어 인간 Her2)이고, 임의로 여기서 BiTE 및/또는 DART는 트라스투주마의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 소정의 구현예에서, 종양 연관 항원은 CD20(예를 들어 인간 CD20)이다.
- [0293] 항-CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 및 추가 치료제(예를 들어, 화학요법제, 방사선치료제, 관문 표적화제, IDO 억제제, 백신, 애주번트, 가용성 TCR, TCR을 발현하는 세포, 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포, 및/또는 TCR 모방 항체)는 별도의 투여 형태로서 개별적으로, 순차적으로, 또는 동시에 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 비경구 투여되고, IDO 억제제는 경구 투여된다.
- [0294] 본원에 기술된 항체 또는 약학적 조성물은 다양한 경로로 대상체에게 전달될 수 있다. 이들 경로는 비경구, 비강 내, 기관 내, 경구, 피내, 국소, 근육 내, 복강 내, 경피, 정맥 내, 종양 내, 결막, 동맥 내, 및 피하 경로를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 흡입기 또는 네블라이저, 및 스프레이로서 사용하기 위한 에어로졸화제가 포함된 제형을 사용함으로써 폐 투여가 사용될 수도 있다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 약학적 조성물은 피하 또는 정맥내 전달된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 약학적 조성물은 동맥내 전달된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 약학적 조성물은 종양내 전달된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 약학적 조성물은 종양 배액 림프절 내에 전달된다.
- [0295] 병태의 치료 및/또는 예방에 효과적인 항체나 조성물의 양은 질환의 성질에 따라 달라질 것이며, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.

- [0296] 조성물에 사용될 정확한 투여량은 또한 투여 경로, 및 감염증 또는 감염증에 의한 질환의 심각성에 따라 달라질 것이며, 전문의의 판단 및 각 대상체의 상황에 따라 결정되어야 한다. 예를 들어, 투여 수단, 표적 부위, (연령, 체중 및 건강을 포함하는) 환자의 생리 상태, 환자가 인간인지 동물인지의 여부, 투여된 다른 약물, 또는 치료가 예방적인지 치료적인지 여부에 따라 유효 투여량도 달라질 수 있다. 일반적으로, 환자는 인간이지만, 유전자 이식 포유류를 포함하는 비인간 포유류도 치료할 수 있다. 치료 투여량은 안전성과 효능을 최적화하기 위해 최적으로 적정된다.
- [0297] 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 면역 침강, 또는 웨스턴 블롯팅과 같은 면역 검정을 포함하여, 당업자에게 알려져 있는 전통적인 면역 조직학적 방법을 사용해 생물학적 샘플에서 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 단백질 수준을 분석하는데 사용될 수도 있다. 적합한 항체 검정 표지는 당업계에 알려져 있으며, 글루코스 옥시다제와 같은 효소 표지; 요오드(¹²⁵I, ¹²¹I), 탄소(¹⁴C), 황(³⁵S), 삼중수소(³H), 인듐(¹²¹In), 및 테크네튬(⁹⁹Tc)과 같은 방사선 동위원소; 루미놀(luminol)과 같은 발광 표지; 및 플로오레세인(fluorescein)과 로다민(rhodamine) 및 비오틴(biotin)과 같은 형광 표지를 포함한다. 이러한 표지는 본원에 기술된 항체를 표지하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체를 인식하는 제2 항체가 표지되고 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체와 함께 사용되어 CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 단백질 수준을 검출할 수 있다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 시험관 내에서 생물학적 샘플에서 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 단백질을 검출을 위한 본 발명의 항체의 용도에 관한 것이다. 추가의 구현예에서, 본 발명은 시험관 내에서 생물학적 샘플에서 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 단백질 수준을 검정 및/또는 검출하기 위한 본 발명의 항-CD96 항체의 용도에 관한 것으로서, 임의로 여기서 항-CD96 항체는 방사성 핵종 또는 검출 가능한 표지에 접합되고/되거나 본원에 기술된 표지를 가지고/가지거나; 면역 조직학적 방법이 사용된다.
- [0298] CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 단백질의 발현 수준을 검정하는 것은 제1 생물학적 샘플에서 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 단백질의 수준을 (예를 들어 절대 단백질 수준을 결정하거나 추정함으로써) 직접적으로 정성적으로 또는 정량적으로 측정 또는 추정하거나 (예를 들어 제2 생물학적 샘플에서 질환 연관 단백질 수준과 비교함으로써) 상대적으로 정성적으로 또는 정량적으로 측정 또는 추정하는 것을 포함하도록 의도된다. 제1 생물학적 샘플에서의 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 폴리펩티드 발현 수준이 측정되거나 추정되어 표준 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 단백질 수준과 비교될 수 있으며, 상기 표준은 예를 들어 장애가 없는 개체로부터 획득한 제2 생물학적 샘플로부터 취한 것이거나, 장애가 없는 개체 모집단의 수준을 평균화하여 결정한 것이다. 당업계에서 이해할 수 있듯이, "표준" CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 폴리펩티드 수준이 알려지고 나면, 이는 비교를 위한 표준으로서 반복적으로 사용될 수 있다. 따라서, 추가의 구현예에서, 본 발명은 생물학적 샘플에서 CD96 단백질 수준(예를 들어 인간 CD96 단백질 수준)을 검정 및/또는 검출하는 시험관 내 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 면역조직학적 방법에 의해 생물학적 샘플에서 CD96 단백질(예를 들어 인간 CD96 단백질)의 수준을 정성적으로 또는 정량적으로 측정 또는 추정하는 단계를 포함한다.
- [0299] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생물학적 샘플"은 잠재적으로 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)을 발현하는 대상체, 세포주, 조직, 또는 다른 세포 공급원으로부터 수득한 임의의 생물학적 샘플을 지칭한다. 동물(예를 들어 인간 또는 시노몰구스 원숭이)로부터 조직 생검 및 체액을 수득하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 생물학적 샘플은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 포함한다.
- [0300] 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 본 명세서에 기초하여 사용될 수 있고, 당업자에게 잘 알려져 있고 당업자에게 표준인 시험관내(in vitro) 및 생체내(in vivo) 응용예를 포함하는 예후, 진단, 모니터링, 및 스크리닝 응용예에 사용될 수 있다. 면역 체계 상태 및/또는 면역 반응에 대한 시험관내(in vitro) 평가(assessment) 및 검증(evaluation)을 위한 예후, 진단, 모니터링과 스크리닝 분석 및 이를 위한 키트는, 면역 체계 기능 이상을 앓고 있거나 의심되는 환자를 포함하여 환자의 샘플을 평가하기 위해 예측, 진단 및 모니터링하는데 사용되거나, 예상되거나 원하는 면역 체계 반응, 항원 반응 또는 백신 반응과 관련하여 사용될 수 있다. 면역 체계 상태 및/또는 면역 반응에 대한 평가 및 검증은 상이한 체제 또는 항체 대비, 약물의 임상 시험에 대한 환자의 적합성 또는 특정 화학 요법제, 방사선치료제, 또는 항체(이들의 조합을 포함함)의 투여에 대한 환자의 적합성을 결정하는데 있어서도 유용하다. 이러한 유형의 예후 및 진단 모니터링 및 평가는 유방암의 HER2 단백질에 대항해 항체를 사용하여 이미 시행되고 있으며(HerceptestTM, Dako), 이러한

분석법은 Herceptin[®]을 사용하는 항체 치료법에 대한 환자의 평가에도 사용된다. 생체내 적용에는 유도성 세포 치료, 면역계 조절, 및 면역 반응의 방사선 영상화가 포함된다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 진단으로서 사용하기 위한 본 발명의 항-CD96 항체 및/또는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 면역계 기능장애를 갖거나 기능장애가 의심되는 대상체를, 및/또는 기대되거나 바람직한 면역계 반응, 항원 반응, 또는 백신 반응과 관련하여 대상체를 예측, 진단, 및/또는 모니터링 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항-CD96 항체 및/또는 약학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 시험관 내에서 대상체의 생물학적 샘플에서 인간-CD96 항체의 단백질 수준을 검정 및/또는 검출함으로써, 면역계 기능장애를 갖거나 기능장애가 의심되는 대상체를, 및/또는 기대되는 또는 바람직한 면역 반응, 항원 반응, 또는 백신 반응과 관련하여 대상체를 예측, 진단, 및/또는 모니터링하기 위한 본 발명의 항-CD96 항체의 용도에 관한 것이다.

[0301] 일 구현예에서, 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체는 생검 샘플의 면역 조직 화학에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내 방법이다. 또 다른 구현예에서, 항-CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)의 수준, 또는 막 표면에 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)을 함유하는 세포의 수준을 검출하는 데 사용될 수 있고, 이어서 그 수준은 소정의 질환 증상에 연결될 수 있다. 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체는 검출 가능한 또는 기능적 표지를 가질 수 있고/있거나 방사성 핵종 또는 검출 가능한 표지에 접합될 수 있다. 형광 표지가 사용되는 경우, 현재 이용 가능한 현미경 및 형광-활성화 세포 선별기 분석(FACS) 또는 당업계에 공지된 두 방법 절차의 조합이 특정 결합 멤버를 동정하고 정량화하는데 이용될 수 있다. 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체는 형광 표지를 갖거나 형광 표지에 접합될 수 있다. 예시적인 형광 표지는, 예를 들어, 반응성 및 접합된 프로브, 예를 들어 아미노쿠마린(Aminocoumarin), 플루오레신 및 텍사스 레드(Fluorescein 및 Texas red), 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 염료, Cy 염료, 및 DyLight 염료를 포함한다. 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체는 방사성 표지 또는 방사성 핵종, 예컨대 동위원소 ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁵¹Cr, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁵⁹Fe, ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹¹⁷Lu, ¹²¹I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹³Bi, ²²⁵Ac 및 ¹⁸⁶Re를 갖거나 이에 접합될 수 있다. 방사성 표지가 사용되는 경우, 당업계에 알려진 현재 이용 가능한 계수 절차를 사용하여 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)에 대한 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체의 특이적 결합을 식별하고 정량화할 수 있다. 표지가 효소인 경우, 당업계에 알려진 것과 같은, 현재 이용되는 비색 분석, 분광 측정, 형광 분광 측정, 전류 측정 또는 가스 측정 기술 중 어느 하나에 의해 검출을 수행할 수 있다. 이는 항체와 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 사이에 복합체를 형성할 수 있는 조건 하에 샘플 또는 대조군 샘플을 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체와 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 항체와 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 사이에 형성된 임의의 복합체가 샘플과 대조군에서 검출되고 비교된다. CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)에 대해 본원에 기술된 항체의 특이적 결합에 비추어, 항체는 세포의 표면 상에서 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 발현을 특이적으로 검출하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 항체는 면역 친화도 정제를 통해 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)을 정제하는 데 사용될 수도 있다. 또한, 예를 들어, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 또는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)/CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 리간드 복합체의 존재 정도를 정량적으로 분석하기 위한 시험 키트, 키트, 또는 조립식 키트의 형태로 제조될 수 있는 분석 시스템이 본원에 포함된다. 상기 시스템, 시험 키트, 키트, 또는 조립식 키트는 표지된 성분, 예를 들어, 표지된 항체, 및 하나 이상의 추가적 면역 화학 시약을 포함할 수 있다.

[0302] **5.5항-CD96 항체를 생산하는 방법, 폴리뉴클레오티드, 및 벡터**

[0303] 또 다른 양태에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항원에 특이적으로 결합하는, 본원에 기술된 항체, 또는 이의 일부, 또는 이의 단편(예를 들어 VL 및/또는 VH; 및 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 및 벡터, 예를 들어 숙주 세포(예를 들어 대장균 및 포유류 세포)에서의 재조합 발현을 위한 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 본원에 제공된다. 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드뿐만 아니라 이러한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터, 예를 들어 포유류 세포와 같은 숙주 세포에서 이들의 효율적인 발현을 위한 발현 벡터가 본원에 제공된다.

[0304] 본원에서 사용되는 바와 같이, "단리된(isolated)" 폴리뉴클레오티드 또는 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원에(예: 마우스 또는 인간에) 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 것이다. 또한, cDNA 분자와 같은

"단리된" 핵산 분자는, 재조합 기술에 의해 생산될 때 다른 세포 물질(cellular material)이나 배지가 실질적으로 없거나, 화학적으로 합성될 때 화학 전구체나 다른 화학 물질이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, "실질적으로 없는"이라는 용어는 다른 물질, 예를 들어, 세포 물질, 배지, 다른 핵산 분자, 화학적 전구체 및/또는 다른 화학 물질을 약 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만으로(특히, 약 10% 미만으로) 갖는 폴리뉴클레오티드 또는 핵산 분자의 조제를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체를 암호화하는 핵산 분자(들)은 단리되거나 정제된다.

[0305] 특정 양태에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하고 본원에 기술된 것과 같은 아미노산 서열을 포함하는 항체를 비롯하여 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 폴리펩티드에 결합하기 위해 (예를 들어 투여량 의존적 방식으로) 이러한 항체와 경쟁하거나, 이러한 항체의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다.

[0306] 소정의 양태에서, 본원에 기술된 항체의 경쇄 또는 중쇄를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항체의 VL FR 및 CDR을 포함하는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오티드 서열(예를 들어, 표 1참조) 또는 본원에 기술된 항체의 VH FR 및 CDR을 포함하는 중쇄를 암호화하는 뉴클레오티드 서열(예를 들어 표 1참조)을 포함할 수 있다.

[0307] 또한, 예를 들어, 코돈/RNA 최적화, 이중 신호 서열과의 치환, 및 mRNA 불안정 요소의 제거에 의해 최적화된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 코돈 변화를 도입하고/하거나 mRNA에서 억제 영역을 제거함으로써, 재조합 발현을 위해 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편(예를 들어 경쇄, 중쇄, VH 도메인, 또는 VL 도메인)을 암호화하는 최적화된 핵산을 생성하는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제5,965,726호; 제6,174,666호; 제6,291,664호; 제6,414,132호; 및 제6,794,498호(이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 최적화 방법을 적절히 조정으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, RNA 내의 잠재적 접합 부위 및 불안정 요소(예: A/T 또는 A/U가 풍부한 요소)는 핵산 서열에 의해 암호화된 아미노산을 변경시키지 않고 돌연변이되어 재조합 발현을 위한 RNA의 안정성을 증가시킬 수 있다. 변경은, 예를 들어 동일한 아미노산에 대한 대체 코돈을 사용하는 유전 코드의 축퇴(degeneracy)를 사용한다. 소정의 구현예에서, 보존적 돌연변이(예를 들어, 원래의 아미노산과 유사한 화학 구조 및 특성 및/또는 기능을 갖는 유사 아미노산)를 암호화하기 위해 하나 이상의 코돈을 변경시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 방법은 최적화되지 않은 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체의 발현에 비해 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편의 발현을 적어도 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배 또는 그 이상 증가시킬 수 있다.

[0308] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편(예를 들어 VL 도메인 또는 VH 도메인)을 암호화하는 최적화된 폴리뉴클레오티드 서열은 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편(예를 들어 VL 도메인 또는 VH 도메인)을 암호화하는 최적화되지 않은 폴리뉴클레오티드 서열의 안티센스(예를 들어 상보적) 폴리뉴클레오티드에 혼성화될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 최적화된 뉴클레오티드 서열은 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 최적화되지 않은 폴리뉴클레오티드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오티드에 높은 엄중도 조건(high stringency conditions) 하에 혼성화된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 최적화된 뉴클레오티드 서열은 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 최적화되지 않은 폴리뉴클레오티드 서열의 안티센스 뉴클레오티드에 중간 또는 낮은 엄중도 혼성화 조건 하에 혼성화된다. 엄중도 조건에 관한 정보는, 예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로서 통합된 미국 특허 출원 공개 제2005/0048549호(예: 72-73 단락)에 기술되어 있다.

[0309] 당업계에 알려진 방법에 의해 폴리뉴클레오티드를 수득할 수 있고, 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열을 결정할 수 있다. 본원에 기술된 항체, 예를 들어 표 1에 기술된 항체 및 이들 항체의 변형된 버전을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 즉, 특정 아미노산을 암호화하는 것으로 알려진 뉴클레오티드 코돈은 항체를 암호화하는 핵산을 생성하는 방식으로 조립된다. 항체를 암호화하는 이러한 폴리뉴클레오티드는 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드로부터 (예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 Kutmeier G 등의 문헌[(1994), BioTechniques 17: 242-6]에 기술된 것과 같이) 조립될 수 있으며,

이는 간략하게는, 항체를 암호화하는 서열의 일부를 함유하는 중첩 올리고뉴클레오티드를 합성하고, 이들 올리고뉴클레오티드를 어닐링하고 결합시킨 다음, 결합된 올리고뉴클레오티드를 PCR에 의해 증폭시키는 것을 포함한다.

- [0310] 대안적으로, 본원에 기술된 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 당업계에 잘 알려진 방법(예: PCR 및 다른 분자 클로닝 방법)을 사용하여 적절한 공급원(예를 들어 하이브리도마)에서 유래된 핵산으로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 알려진 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화될 수 있는 합성 프라이머를 사용하는 PCR 증폭은 관심 항체를 생산하는 하이브리도마 세포로부터 수득된 게놈 DNA를 사용하여 수행할 수 있다. 이러한 PCR 증폭 방법은 항체의 경쇄 및/또는 중쇄를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하는 데 사용될 수 있다. 이러한 PCR 증폭 방법은 항체의 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하는 데 사용될 수 있다. 증폭된 핵산은 숙주 세포에서의 발현 및, 예를 들어 키메라 항체 및 인간화 항체체를 생성하기 위한 추가 클로닝을 위해 벡터 내로 클로닝될 수 있다.
- [0311] 특정 항체를 암호화하는 핵산을 함유하는 클론을 이용할 수는 없지만 항체 분자의 서열을 알고 있는 경우, 3' 및 5' 단부에 혼성화할 수 있는 합성 프라이머를 사용하는 PCR 증폭에 의해서, 또는 예를 들어 항체를 암호화하는 cDNA 클론을 cDNA 라이브러리로부터 식별하는 특정 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하는 클로닝에 의해서, 면역글로불린을 암호화하는 핵산을 화학적으로 합성하거나 적절한 공급원으로부터 (예를 들어, 항체 cDNA 라이브러리로부터, 또는 항체를 발현하는 임의의 조직 또는 세포, 예컨대 본원에 기술된 항체를 발현하도록 선택된 하이브리도마 세포로부터 생성된 cDNA 라이브러리, 또는 이들 조직 또는 세포로부터 단리된 핵산, 바람직하게는 폴리 A+ RNA로부터) 수득할 수 있다. 그런 다음, PCR에 의해 생성된 증폭된 핵산을 당업계에 잘 알려진 임의의 방법을 사용하여 복제 가능한 클로닝 벡터 내에 클로닝할 수 있다.
- [0312] 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체를 암호화하는 DNA는 종래의 절차를 사용하여 (예를 들어, 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하여) 쉽게 단리되고 시퀀싱될 수 있다. 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 공급원의 역할을 할 수 있다. 단리된 후, DNA를 발현 벡터에 넣을 수 있는데, 그런 다음 달리 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 대장균 세포, 시미안 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포(예를 들어 CHO GS System(Lonza)의 CHO 세포), 또는 골수종 세포 내로 벡터를 형질감염시켜 재조합 숙주 세포에서 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96) 항체를 합성할 수 있다.
- [0313] 전체 항체를 생성하기 위해, VH 및 VL 뉴클레오티드 서열, 제한 부위, 및 제한 부위를 보호하는 인접 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용하여 scFv 클론에서 VH 또는 VL 서열을 증폭할 수 있다. 당업자에게 알려져 있는 클로닝 기술을 이용하면, PCR 증폭된 VH 도메인을 중쇄 불변 영역(예를 들어 인간 감마 1 또는 인간 감마 4 불변 영역)을 발현하는 벡터 내로 클로닝할 수 있고, PCR 증폭된 VL 도메인을 경쇄 불변 영역(예를 들어 인간 카파 또는 람다 불변 영역)을 발현하는 벡터 내로 클로닝할 수 있다. 소정의 구현예에서, VH 또는 VL 도메인을 발현시키기 위한 벡터는 EF-1 α 프로모터, 분비 신호, 가변 영역에 대한 클로닝 부위, 불변 도메인, 및 네오마이신과 같은 선택 마커를 포함한다. VH 및 VL 도메인을 필수 불변 영역을 발현하는 하나의 벡터 내로 클로닝할 수도 있다. 이어서, 중쇄 변환 벡터 및 경쇄 변환 벡터는 세포주에 공동으로 형질 감염되어, 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 전장 항체, 예를 들어, IgG를 발현하는 안정한 또는 일시적인 세포주를 생성할 수 있다.
- [0314] 예를 들어, 젓과 서열 대신에 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 암호화 서열을 치환시키거나, 비면역 글로불린 폴리펩티드에 대한 암호화 서열의 전부 또는 일부를 면역 글로불린 암호화 서열에 공유 결합시킴으로써 DNA 또한 변형될 수 있다.
- [0315] 또한, 본원에 기술된 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 높은 엄격성, 중간 엄격성, 또는 낮은 엄격성 혼성화 조건 하에서 혼성화되는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드는 본원에 제공된 VH 도메인 및/또는 VL 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 높은 엄중도, 중간 엄중도, 또는 낮은 엄중도의 혼성화 조건 하에 혼성화된다.
- [0316] 혼성화 조건은 당업계에서 기술되었고 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 엄중도 조건 하에서의 혼성화는 약 45°C의 6x 염화나트륨/구연산나트륨(SSC)에서 필터 결합된 DNA에 혼성화한 후 약 50-65°C의 0.2xSSC/0.1% SDS에서 1회 이상 세척하는 것을 포함할 수 있고; 높은 엄중도 조건 하에서의 혼성화는 약 45°C의 6xSSC에서 필터 결합된 핵산에 혼성화한 후 약 68°C의 0.1xSSC/0.2% SDS에서 1회 이상 세척하는 것을 포함할 수 있다. 다른 엄중도 혼성화 조건 하에서의 혼성화는 당업자에게 알려져 있고 기술되어 있다(예를 들어, Ausubel FM (eds.) 등의 문헌[(1989) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John

Wiley & Sons, Inc., New York 6.3.1-6.3.6 및 2.10.3쪽]을 참조하고, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).

- [0317] 소정의 양태에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합되는, 본원에 기술된 항체를 (예를 들어 재조합적으로) 발현하는 세포(예를 들어 숙주 세포) 및 관련 폴리뉴클레오티드 및 발현 벡터가 본원에 제공된다. 숙주 세포에서, 바람직하게는 포유류 세포(예를 들어 CHO 세포)에서의 재조합 발현을 위해 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터(예: 발현 벡터)가 본원에 제공된다. 또한, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체(예를 들어 인간 또는 인간화 항체)를 재조합적으로 발현하기 위한 이러한 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 본원에 기술된 항체를 생산하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 숙주 세포로부터 이러한 항체를 발현시키는 단계를 포함한다.
- [0318] CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는, 본원에 기술된 항체(예를 들어, 본원에 기술된 전장 항체, 항체의 중쇄 또는 경쇄, 또는 단쇄 항체)의 재조합 발현은 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 발현 벡터를 작제하는 것을 일반적으로 포함한다. 본원에 기술된 항체 분자, 항체의 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 이의 단편(예를 들어 중쇄 또는 경쇄 가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 획득되었다면, 항체 분자의 생산을 위한 벡터를 당업계에 알려진 기술을 사용하는 재조합 DNA 기술에 의해 생산할 수 있다. 따라서, 뉴클레오티드 서열을 암호화하는 항체 또는 항체 단편(예: 경쇄 또는 중쇄)을 함유하는 폴리뉴클레오티드를 발현시킴으로써 단백질을 조제하는 방법이 본원에 기술되어 있다. 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 항체 또는 항체 단편(예: 경쇄 또는 중쇄) 암호화 서열 및 적절한 전사 및 번역 제어 신호를 함유하는 발현 벡터를 작제할 수 있다. 이들 방법은, 예를 들어, 시험관내(*in vitro*) 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 생체내(*in vivo*) 유전적 재조합을 포함한다. 또한, 본원에 기술된 항체 분자를 암호화하는 뉴클레오티드 서열, 항체의 중쇄 또는 경쇄, 항체 또는 그의 단편의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 또는 경쇄 CDR을 포함하며 프로모터에 작동 가능하게 연결된 복제 가능 벡터가 제공된다. 이러한 벡터는, 예를 들어, 항체 분자의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고(예를 들어, 국제 공개 제WO 86/05807호 및 제WO 89/01036호; 및 미국 특허 제5,122,464호 참조, 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨), 항체의 가변 영역은 전체 중쇄, 전체 경쇄, 또는 전체 중쇄와 경쇄 모두의 발현을 위해 이러한 벡터 내로 클로닝될 수 있다.
- [0319] 발현 벡터는 종래 기술에 의해 세포(예: 숙주 세포)에 전달될 수 있고, 그런 다음 생성된 세포는 종래 기술에 의해 배양되어 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편을 생산할 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편, 또는 이의 중쇄 또는 경쇄, 또는 이의 단편, 또는 본원에 기술된 단쇄 항체를 암호화하고, 숙주 세포에서 이러한 서열을 발현시키기 위해 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드를 함유하는 숙주 세포가 제공된다. 소정의 구현예에서, 이중쇄 항체의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄 모두를 개별적으로 암호화하는 벡터는, 후술하는 바와 같이, 전체 면역 글로불린 분자의 발현을 위해 숙주 세포에서 공동 발현될 수 있다. 소정의 구현예에서, 숙주 세포는 본원에 기술된 항체의 중쇄 및 경쇄 모두, 또는 이의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 함유한다. 특정 구현예에서, 숙주 세포는 2개의 상이한 벡터를 포함하는데, 제1 벡터는 본원에 기술된 항체의 중쇄 또는 중쇄 가변 영역, 또는 이의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 벡터는 본원에 기술된 항체의 경쇄 또는 경쇄 가변 영역, 또는 이의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 다른 구현예에서, 제1 숙주 세포는 본원에 기술된 항체의 중쇄 또는 중쇄 가변 영역, 또는 이의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터를 포함하고, 제2 숙주 세포는 본원에 기술된 항체의 경쇄 또는 경쇄 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 세포에 의해 발현된 중쇄/중쇄 가변 영역은 제2 세포의 경쇄/경쇄 가변 영역과 결합하여 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체를 형성한다. 소정의 구현예에서, 이러한 제1 숙주 세포 및 이러한 제2 숙주 세포를 포함하는 숙주 세포의 모집단이 본원에서 제공된다.
- [0320] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체의 경쇄/경쇄 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터, 및 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체의 중쇄/중쇄 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터 모집단이 본원에서 제공된다.
- [0321] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템이 본원에 기술된 항체 분자를 발현하는데 이용될 수 있다(예를 들어 미국 특허 제5,807,715호를 참조하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합됨). 이러한 숙주-발현 시스템은, 관심 암호화 서열이 생성된 다음 정제될 수 있는 비히클에 해당될 뿐만 아니라, 적절한 뉴클레오티드 암호화 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때, 본원에 기술된 항체 분자를 인시튜(*in situ*) 발현할 수 있는 세포에도 해당된다. 이들은

다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: 예를 들어 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아와 같은 미생물(예: 대장균 및 고초균); 예를 들어 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질 전환된 효모(예: 사카로마이세스 피치아 (*Saccharomyces Pichia*)); 예를 들어 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예: 버클로바이러스)로 감염시킨 곤충 세포 시스템; 예를 들어 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예: 콜리플라워 모자이크 바이러스(CaMV); 담배 모자이크 바이러스(TMV))로 감염시켰거나, 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예: Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템(예: 녹조(*Chlamydomonas reinhardtii*)와 같은 녹색 조류); 또는 포유 동물 세포의 게놈으로부터 유래된 프로모터(예: 메탈로티오네인 프로모터(*metallothionein promoter*)) 또는 포유 동물 바이러스로부터 유래된 프로모터(예: 아데노바이러스 후기 프로모터; 우두 바이러스 7.5K 프로모터)를 함유하는 재조합 발현 작제물을 보유하는 포유 동물 세포 시스템(예를 들어, COS (예: COS1 또는 COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa, and NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, 및 BMT10 세포). 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체를 발현하기 위한 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포, 예를 들어 CHO GS System(Lonza)의 CHO 세포이다. 소정의 구현예에서, CHO 세포에 의해 생산된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄는 피코글루타메이트로 치환된 N-말단 글루타민 또는 글루타메이트 잔기를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체를 발현하기 위한 세포는 인간 세포, 예컨대, 인간 세포주이다. 특정 구현예에서, 포유류 발현 벡터는 pOptiVEC(예) 또는 pcDNA3.3이다. 특정 구현예에서, 특히 전체 재조합 항체 분자의 재조합 항체 분자의 발현을 위한 대장균(*Escherichia coli*)과 같은 세균 세포 또는 진핵 세포(예컨대, 포유류 세포)가 재조합 항체 분자의 발현을 위해 사용된다. 예를 들어, 인간 사이토메갈로바이러스 유래의 주요 중간 조기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께, CHO 세포와 같은 포유류 세포는 항체에 대한 효과적인 발현 시스템이다(Foecking MK & Hofstetter H의 문헌[(1986) *Gene* 45: 101-5]; 및 Cockett MI 등의 문헌[(1990) *Biotechnology* 8(7): 662-7], 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 CHO 세포 또는 NS0 세포에 의해 생산된다. 특정 구현예에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합되는 본원에 기술된 항체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 분비는 구성 프로모터, 유도성 프로모터, 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0322] 박테리아 시스템에서, 다수의 발현 벡터는 발현되는 항체 분자의 의도된 용도에 따라 유리하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체 분자의 약학적 조성물을 생성하기 위해 대량의 이러한 항체를 생산하는 경우, 쉽게 정제되는 용합 단백질 산물의 발현을 높은 수준으로 유도하는 벡터가 바람직할 수 있다. 이러한 벡터는 다음을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다: 용합 단백질이 생성되도록, 항체 코딩 서열이 lac Z 코딩 영역과 함께 벡터 내로 프레임 내 연결(ligation)될 수 있는 대장균 발현 벡터 pUR278(Ruether U & Mueller-Hill B의 문헌[(1983) *EMBO J* 2: 1791-1794]); pIN 벡터 (Inouye S & Inouye M의 문헌[(1985) *Nuc Acids Res* 13: 3101-3109]; Van Heeke G & Schuster SM의 문헌[(1989) *J Biol Chem* 24: 5503-5509]); 및 기타(이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 예를 들어, pGEX 벡터가 외래 폴리펩티드를 글루타티온 5-트랜스퍼라아제(GST)와의 용합 단백질로서 발현시키는데 사용될 수도 있다. 일반적으로, 이러한 용합 단백질은 가용성이며, 용해된 세포를 글루타티온-아گار로스 비드에 흡착시킨 다음 유리 글루타티온의 존재 하에 용리함으로써 용해된 세포로부터 쉽게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는, 클로닝된 표적 유전자 산물이 GST 모이머티로부터 방출될 수 있도록 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계된다.

[0323] 곤충 시스템에서, 예를 들어, 오토그라파 캘리포니카 핵 다각체병 바이러스(*Autographa californica nuclear polyhedrosis virus*, AcNPV)가 외래 유전자를 발현하기 위한 벡터로서 사용될 수 있다. 바이러스는 열대 거세미나방(*Spodoptera Frugiperda*) 세포에서 성장한다. 항체 코딩 서열은 바이러스의 비-필수 영역(예를 들어, 폴리헤드린 유전자) 내로 개별적으로 클로닝될 수 있고 AcNPV 프로모터(예를 들어, 폴리헤드린 프로모터)에 의해 조절될 수 있다.

[0324] 포유류 숙주 세포에서, 다수의 바이러스 기반 발현 시스템이 사용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우, 관심 항체 코딩 서열은 아데노바이러스 전사/번역 조절 복합체, 예를 들어, 후기 프로모터 및 삼중 리더 서열(tripartite leader sequence)에 연결될 수 있다. 그런 다음, 이러한 키메라 유전자 rk 시험관 내 또는 생체 내 재조합에 의해 아데노바이러스 게놈에 삽입될 수 있다. 바이러스 게놈을 비-필수 영역(예를 들어, 영역 E1 또는 E3)에 삽입하면, 감염된 숙주에서 생존할 수 있고 항체 분자를 발현할 수 있는 재조합 바이러스가 생성되게 된다(예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합되는 Logan J & Shenk T의 문헌[(1984) *PNAS* 81(12): 3655-9] 참조). 삽입된 항체 코딩 서열의 효율적인 번역을 위해서는 특정 개시 신호가 필요할 수도 있다. 이들 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열을 포함한다. 또한, 전체 삽입의 번역을 보장하기 위해 개시 코돈

은 원하는 코딩 서열의 관독 프레임과 같은 상이어야 한다. 이러한 외인성 번역 조절 신호 및 개시 코돈은 천연 기원 및 합성 기원 모두를 포함하는 다양한 기원의 것일 수 있다. 발현 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등을 포함시킴으로써 강화될 수 있다(예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 Bitter G 등의 문헌 [(1987) *Methods Enzymol.* 153: 516-544] 참조).

[0325] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나 원하는 특정 방식으로 유전자 산물을 변형하고 처리하는 숙주 세포 계통이 선택될 수 있다. 단백질 산물의 이러한 변형(예: 당화) 및 가공(예: 절단)은 단백질의 기능에 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 산물의 번역 후 처리 및 변형을 위한 특성 및 특이적 메카니즘을 갖는다. 발현된 외래 단백질의 정확한 변형과 처리를 보장하기 위한 적절한 숙주 세포 또는 숙주 시스템이 선택될 수 있다. 이를 위해서, 유전자 산물의 일차 전사, 당화, 및 인산화를 적절히 처리하기 위한 세포 기관을 보유한 진핵 숙주 세포가 사용될 수 있다. 이러한 포유류 숙주 세포는 CHO, VERO, BHK, HeLa, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NS0 (어떤 면역 글로불린 사슬도 내인성으로 생산하지 않는 쥐과의 골수종 세포주), CRL7030, COS (예컨대, COS1 또는 COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10, 및 HsS78Bst 세포를 포함하되 이들로 한정되지 않는다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체는 CHO 세포와 같은 포유류 세포에서 생산된다.

[0326] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 감소된 푸코스 함량을 갖거나 푸코스 함량을 갖지 않는다. 이러한 항체는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 항체는 푸코실화하는 능력이 부족하거나 결여된 세포에서 발현될 수 있다. 특정 구현예에서, α 1,6-푸코실 전이효소(fucosyltransferase)의 대립 유전자 모두의 녹아웃(knockout)을 갖는 세포주는 푸코스 함량이 감소된 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. Potelligent[®] 시스템(Lonza)은 푸코스 함량이 감소된 항체를 생산하는 데 사용될 수 있는 이러한 시스템의 예이다.

[0327] 재조합 단백질의 장기, 고 수율 생산을 위해 안정적인 발현 세포를 생성할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체를 안정적으로 발현하는 세포주를 조작할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 세포는 본원에 기술된 항체를 형성하도록 결합하는 경쇄/경쇄 가변 영역 및 중쇄/중쇄 가변 영역을 안정적으로 발현한다.

[0328] 소정의 양태에서, 바이러스의 복제 기원을 함유하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 적절한 발현 조절 요소(예: 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등) 및 선택성 마커에 의해 조절된 DNA로 숙주 세포를 형질전환할 수 있다. 외래 DNA/폴리뉴클레오티드를 도입한 다음, 조작된 세포를 농축된 배지에서 1~2일 동안 성장시킨 다음, 선택 배지로 옮길 수 있다. 재조합 플라스미드 내의 선택성 마커는 선택에 대한 저항성을 세포에게 부여하고, 세포가 플라스미드를 그들의 염색체에 안정적으로 통합시키고 성장시켜 병소를 형성하게 하며, 이는 궁극적으로 클로닝되어 세포주로 증식될 수 있다. 이러한 방법은 유리하게는 본원에 기술된 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체 또는 이의 단편을 발현하는 세포주를 조작하는 데 유리하게 사용될 수 있다. 이러한 조작된 세포주는 항체 분자와 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 스크리닝 및 평가에 특히 유용할 수 있다.

[0329] 다음 각각을 포함하되 이들로 한정되지 않는 다수의 선택 시스템이 사용될 수 있다: 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제(Wigler M 등의 문헌[(1977) *Cell* 11(1): 223-32]), 하이포크산틴구아닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(hypoxanthineguanine phosphoribosyltransferase; Szybalska EH & Szybalski W의 문헌[(1962) *PNAS* 48(12): 2026-2034]), 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(adenine phosphoribosyltransferase; Lowy I 등의 문헌[(1980) *Cell* 22(3): 817-23]), tk-세포, hgprt-세포, 또는 aprt-세포 내 유전자(이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 또한, 항대사물 저항성이 다음 유전자에 대한 선택의 근거로서 사용될 수 있다: 메토타렉세이트에 대한 저항성을 부여하는 dhfr (Wigler M 등의 문헌[(1980) *PNAS* 77(6): 3567-70]); O'Hare K 등의 문헌[(1981) *PNAS* 78: 1527-31]); 미코페놀산에 대한 저항성을 부여하는 gpt (Mulligan RC & Berg P의 문헌[(1981) *PNAS* 78(4): 2072-6]); 아미노글리코시드에 대한 저항성을 부여하는 neo (Wu GY & Wu CH의 문헌[(1991) *Biotherapy* 3: 87-95]; Tolstoshev P의 문헌[(1993) *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32: 573-596]; Mulligan RC의 문헌[(1993) *Science* 260: 926-932]; 및 Morgan RA & Anderson WF의 문헌[(1993) *Ann Rev Biochem* 62: 191-217]; Nabel GJ & Felgner PL의 문헌[(1993) *Trends Biotechnol* 11(5): 211-5]); 하이그로마이신에 의한 저항성을 부여하는 hygro (Santerre RF 등의 문헌[(1984) *Gene* 30(1-3): 147-56])(상기 문헌 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 재조합 DNA 기술 분야로서 일반적으로 당업계에 알려진 방법이 원하는 재조합 클론을 선

택하는 데 일상적으로 적용될 수 있으며, 이러한 방법은 예를 들어, Ausubel FM (eds.) 등의 문헌[Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)]; Kriegler M의 문헌[Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)]; 및 Dracopoli NC (eds.) 등의 문헌[Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994)]의 제12장 및 제13장; Colbere-Garapin F 등의 문헌[(1981) J Mol Biol 150: 1-14]에 기술되어 있으며, 이들 문헌 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

- [0330] 항체 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다(검토는 Bebbington CR & Hentschel CCG의 문헌[The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987)]을 참조하고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 항체를 발현하는 벡터 시스템 내의 마커를 증폭할 수 있는 경우, 숙주 세포의 배양물에 존재하는 억제제 수준을 증가시키면 마커 유전자의 복제 수가 증가하게 된다. 증폭된 영역은 항체 유전자와 결합되어 있으므로, 항체의 생산도 증가하게 된다(Crouse GF 등의 문헌[(1983) Mol Cell Biol 3: 257-66], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).
- [0331] 숙주 세포는 본원에 기술된 2개 이상의 발현 벡터, 즉 제1 Fc 폴리펩티드를 암호화하는 제1 벡터 및 제2 Fc 폴리펩티드를 암호화하는 제2 벡터로 공동으로 형질감염될 수 있다. 2개의 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 동일한 발현을 가능하게 하는 동일한 선택성 마커를 함유할 수 있다. 숙주 세포는 상이한 양의 2개 이상의 발현 벡터로 공동 형질감염될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포는 제1 발현 벡터와 제2 발현 벡터 간의 다음 비율 중 어느 하나에 해당하는 제1 발현 벡터 및 제2 발현 벡터로 형질감염될 수 있다: 약 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 또는 1:50.
- [0332] 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 다를 암호화하고 발현할 수 있는 단일 벡터가 사용될 수 있다. 이러한 상황에서, 경쇄는 무독성 중쇄의 과잉을 피하기 위해 중쇄 앞에 배치되어야 한다(Proudfoot NJ의 문헌[(1986) Nature 322: 562-565]; 및 Kϕhler G의 문헌[(1980) PNAS 77: 2197-2199], 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 중쇄 및 경쇄에 대한 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 모노시스트론(monocistronic) 벡터이거나 멀티시스트론(multicistronic) 벡터일 수 있다. 멀티시스트론 핵산 작제물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 유전자/뉴클레오티드 서열을 암호화하거나, 2~5, 5~10, 또는 10~20개 범위의 유전자/뉴클레오티드 서열을 암호화할 수 있다. 예를 들어, 바이시스트론(bicistronic) 핵산 작제물은 프로모터, 제1 유전자(예를 들어, 본원에 기술된 항체의 중쇄), 및 제2 유전자(예를 들어, 본원에 기술된 항체의 경쇄)를 순서대로 포함할 수 있다. 이러한 발현 벡터에서, 두 유전자의 전사는 프로모터에 의해 유도될 수 있는 반면, 제1 유전자의 mRNA의 번역은 캡-의존적 스캐닝 메커니즘에 의해 유도될 수 있고, 제2 유전자의 mRNA의 번역은 캡-독립적 메커니즘, 예를 들어, IRES에 의해 유도될 수 있다.
- [0333] 본원에 기술된 항체 분자가 재조합 발현에 의해 생산되었으면, 면역 글로불린 분자의 정제를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환, 친화성, 특히 단백질 A 다음의 특정 항원에 대한 친화성 및 크기 조절 칼럼 크로마토그래피), 원심 분리, 차등 용해도, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 생산된 항체 분자를 정제할 수 있다. 또한, 본원에 기술된 항체는 정제를 용이하게 하기 위해 본원에 기술된 이중 폴리펩티드 서열 또는 달리 당업계에 공지된 이중 폴리펩티드 서열에 융합될 수 있다.
- [0334] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 단리되거나 정제된다. 일반적으로, 단리된 항체는 단리된 항체와 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체의 제제에는 세포 물질 및/또는 화학적 전구체가 실질적으로 없다. 용어 "세포 물질이 실질적으로 없는"은 항체가 단리되거나 재조합적으로 생산된 세포의 세포 성분으로부터 항체가 분리된 항체의 제제를 포함한다. 따라서, 세포 물질이 실질적으로 없는 항체는 이중 단백질(본원에서 "오염 단백질"로도 지칭됨) 및/또는 항체의 변이체, 예를 들어, 항체의 상이한 번역 후 변형 형태 또는 항체의 다른 상이한 버전(예를 들어 항체 단편)의 (건조 중량 기준으로) 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만을 갖는 항체의 제제를 포함한다. 항체가 재조합적으로 생산되면, 이는 또한 배지가 실질적으로 없는 것으로, 배지는 단백질 제제 부피의 약 20%, 10%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만을 나타낸다. 항체가 화학적 합성에 의해 생산되면, 이는 일반적으로 화학적 전구체 또는 다른 화학 물질이 실질적으로 없는 것으로, 항체 또는 단편은 단백질의 합성에 관여한 화학적 전구체 또는 다른 화학 물질로부터 분리된 것이다. 이와 같이, 항체의 이러한 제제는 관심 항체 외에 화학적 전구체 또는 화합물을 (건조 중량 기준으로) 약 30%, 20%, 10%, 또는 5% 미만으로 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기술

된 항체는 단리되거나 정제된다.

- [0335] CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 항체의 합성을 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 화학적 합성 또는 재조합 발현 기술에 의해 생산될 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기술된 방법은 분자생물학, 미생물학, 유전 분석, 재조합 DNA, 유기화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 변형, 핵산 하이브리드화, 및 당업계의 관련 분야의 통상의 기술을 사용한다. 이들 기술은, 예를 들어, 본원에 인용된 참조 문헌에 기술되어 있으며, 문헌에서 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, 하기 문헌들을 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다: Maniatis T 등의 문헌[(1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press]; Sambrook J 등의 문헌[(1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition*, Cold Spring Harbor Laboratory Press]; Sambrook 등의 문헌[(2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; Ausubel FM 등의 문헌[*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987 및 연간 업데이트분)]; [Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987 및 연간 업데이트분)]; Gait (ed.)의 문헌[(1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press]; Eckstein (ed.)의 문헌[(1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press]; Birren B (eds.) 등의 문헌[(1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press].
- [0336] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체는, 예를 들어 합성을 통한 생성, DNA 서열의 유전자 조작을 포함하는 임의의 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체(예를 들어 재조합 항체)이다. 소정의 구현예에서, 이러한 항체는 동물이나 포유류(예: 인간)의 생체내의 항체 생식세포 레퍼토리(antibody germline repertoire)내에 자연적으로 존재하지 않는 서열(예: DNA 서열 또는 아미노산 서열)을 포함한다.
- [0337] 일 양태에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 항체를 제조하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 세포 또는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내에서 수행된다. 소정의 양태에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하는 항체를 제조하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 세포 또는 숙주 세포(예: 본원에 기술된 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포 또는 숙주 세포)를 사용해 항체를 발현시키는 (예를 들어 재조합적으로 발현시키는) 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 세포는 단리된 세포이다. 특정 구현예에서, 외인성 폴리뉴클레오타이드는 세포 내에 도입되어 있다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 세포 또는 숙주 세포로부터 수득한 항체를 정제하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0338] 다클론 항체를 생산하는 방법은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, Ausubel FM (eds.) 등의 문헌[*Short Protocols in Molecular Biology*, (2002) 5th Ed., John Wiley and Sons, New York]의 11장 참조, 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).
- [0339] 단클론 항체는 하이브리도마, 재조합, 및 파지 디스플레이 기술, 또는 이들의 조합의 사용을 포함하여 당업계에 알려진 매우 다양한 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 단클론 항체는, 각각이 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 문헌(예를 들어 Harlow E & Lane D의 문헌[*Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)]; Hammerling GJ 등의 문헌[*Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563 681 (Elsevier, N.Y., 1981)])에서의 교시 및 당업계에 알려진 것들을 포함하는 하이브리도마 기술을 사용해 제조할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "단클론 항체(monoclonal antibody)"는 하이브리도마 기술을 통해 생산된 항체들로 한정되지 않는다. 예를 들어, 단클론 항체는 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편, 예를 들어, 이러한 항체의 경쇄 및/또는 중쇄를 외생적으로 발현하는 숙주 세포로부터 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0340] 특정 구현예에서, 본원에 사용된 "단클론 항체"는 단일 세포(예를 들어, 재조합 항체를 생산하는 하이브리도마 또는 숙주 세포)에 의해 생산된 항체이며, 여기서 항체는, 예를 들어, 당업계에 알려졌거나 본원의 실시예를 통해 알려진 ELISA 또는 다른 항원 결합 검정 또는 경쟁 결합 검정에 의해 결정했을 때, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 단클론 항체는 키메라 항체 또는 인간화 항체일 수 있다. 소정의 구현예에서, 단클론 항체는 1가 항체 또는 다가(예를 들어 2가) 항체이다. 특정 구현예에서, 단클론 항체는 단일특이적 항체 또는 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체이다. 본원에 기술된 단클론 항체는, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 Kohler G & Milstein C의 문헌[(1975) *Nature* 256: 49 5]에 기술된 것과 같은 하이브리도마 방법에 의해 제조되거나, 예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 기술을 사용

하여 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현된 단클론 항체를 제조하는 다른 방법은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, 전술한 Ausubel FM 등의 문헌[Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed.] 중 11장 참조).

- [0341] 본원에서 사용되는 바와 같이, 항체가 적어도 2개의 (예를 들어 2개 이상의) 1가 결합 도메인을 포함하고, 각각의 1가 결합 도메인이 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 경우, 항체는 항원에 다가(예를 들어 2가) 결합한다. 각각의 1가 결합 도메인은 항원 상의 동일하거나 상이한 에피토프에 결합할 수 있다.
- [0342] 하이브리도마 기술을 사용하여 특이적 항체를 생산하고 스크리닝하는 방법은 통상적이며 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물, 예컨대 양, 염소, 토끼, 랫트, 햄스터, 또는 짧은 꼬리 원숭이(macaque monkey)를 면역화하여 면역화에 사용된 단백질(예를 들어 CD96 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합하게 될 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안적으로, 림프구는 시험관 내에서 면역화될 수 있다. 그런 다음, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 용합제를 사용하여 림프구를 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다(Goding JW (Ed)의 문헌[Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 또한, RIMMS(반복 면역화 다중 부위) 기술을 사용하여 동물을 면역화할 수 있다(Kilpatrick KE 등의 문헌 [(1997) Hybridoma 16:381-9], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).
- [0343] 소정의 구현예에서, 마우스(또는 랫트, 원숭이, 당나귀, 돼지, 양, 햄스터, 또는 개와 같은 다른 동물)를 항원(예를 들어, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96))으로 면역화할 수 있고, 면역 반응이 검출되면, 예를 들어, 항원에 특이적인 항체가 마우스 혈청에서 검출되면, 마우스 비장을 채취하고 비장 세포를 단리한다. 그런 다음, 잘 알려진 기술에 의해 비장 세포를 임의의 적절한 골수종 세포, 예를 들어, American Type Culture Collection (ATCC[®]) (Manassas, VA)으로부터 입수 가능한 세포주 SP20 유래의 세포에 융합시켜 하이브리도마를 형성한다. 하이브리도마를 선택하고 제한 희석에 의해 클로닝한다. 소정의 구현예에서, 면역화된 마우스의 림프절을 채취하고 NSO 골수종 세포와 융합시킨다.
- [0344] 이와 같이 제조된 하이브리도마 세포를, 바람직하게는 융합되지 않은 부모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유하는 적절한 배양 배지에 시딩하고 성장시킨다. 예를 들어, 부모 골수종 세포에 효소 하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 전이효소(HGPRT 또는 HPRT)가 결여된 경우, 하이브리도마를 위한 배양 배지는 일반적으로 하이포크산틴, 아미노프테린, 및 티미딘(HAT 배지)을 포함하게 되는데, 이 물질들은 HGPRT 결핍 세포가 성장하지 못하게 한다.
- [0345] 특정 구현예는, 효율적으로 융합되고, 선택된 항체-생산 세포에 의한 항체의 안정적인 고수준 생산을 뒷받침하고, HAT 배지와 같은 배지에 민감한 골수종 세포를 사용한다. 이들 골수종 세포주 중에는 칫과 골수종 세포주, 예컨대 NSO 세포주 또는 Salk Institute Cell Distribution Center(San Diego, CA, USA)로부터 입수할 수 있는 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양 유래의 세포주, 및 American Type Culture Collection(Rockville, MD, USA)으로부터 입수할 수 있는 SP-2 또는 X63-Ag8.653 세포가 있다. 인간 단클론 항체의 생산에 대해 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주도 기술되어 있다(Kozbor D의 문헌[(1984) J Immunol 133: 3001-5]; Brodeur 등의 문헌[Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)], 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨).
- [0346] 하이브리도마 세포를 성장시키는 배양 배지를 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 대해 유도된 단클론 항체의 생산에 대해 검정한다. 하이브리도마 세포에 의해 생산된 단클론 항체의 결합 특이성은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 면역침강에 의해, 또는 방사성 면역검정(RIA) 또는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)과 같은 시험관 내 결합 검정에 의해 결정한다.
- [0347] 하이브리도마 세포가 원하는 특이성, 친화도, 및/또는 활성을 갖는 항체를 생산하는 것으로 식별된 후, 제한 희석 절차에 의해 클론을 서브클로닝하고 표준 방법에 의해 성장시킬 수 있다(전술한 Goding JW (Ed)의 문헌 [Monoclonal Antibodies: Principles and Practice]). 이러한 목적에 적합한 배양 배지는, 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI 1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포를 동물의 복수 종양(ascites tumors)으로서 생체 내에서 성장시킬 수 있다.
- [0348] 서브클론에 의해 분비되는 단클론 항체는, 예를 들어, 단백질 A-세파로오스, 하이드록시아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 또는 친화도 크로마토그래피와 같은 종래의 면역글로불린 정제 절차에 의해 배양 배지, 복수액, 또는 혈청으로부터 적절히 분리된다.

- [0349] 본원에 기술된 항체는, 예를 들어, 특이적 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노물구스 CD96)을 인식하고, 당업자에게 공지된 임의의 기술에 의해 생성될 수 있는 항체 단편을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기술된 Fab 및 F(ab')₂ 단편은 (Fab 단편을 생산하는) 파파인 또는 (F(ab')₂ 단편을 생산하는) 펩신과 같은 효소를 사용하여 면역글로불린 분자의 단백질 분해성 절단에 의해 생성될 수 있다. Fab 단편은 항체 분자의 2개의 동일한 아암 중 하나에 상응하며 중쇄의 VH 및 CH1 도메인과 쌍을 이룬 완전한 경쇄를 함유한다. F(ab')₂ 단편은 힌지 영역에서의 이황화 결합에 의해 연결된 항체 분자의 2개의 항원 결합 아암을 함유한다.
- [0350] 또한, 본원에 기술된 항체는 당업계에 공지된 다양한 파지 디스플레이 방법을 사용해 생성될 수도 있다. 파지 디스플레이 방법에서, 기능적 항체 도메인은 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열을 갖는 파지 입자의 표면에 디스플레이된다. 특히, VH 및 VL 도메인을 암호화하는 DNA 서열은 동물 cDNA 라이브러리(예: 감염된 조직의 인간 또는 쥐 cDNA 라이브러리)로부터 증폭된다. VH 및 VL 도메인을 암호화하는 DNA는 PCR에 의해 scFv 링커와 함께 재조합되어 파지미드 벡터(phagemid vector)에 클로닝된다. 벡터는 대장균(*E. coli*)에서 전기천공되고, 대장균은 헬퍼 파지로 감염된다. 이들 방법에서 사용된 파지는 일반적으로 fd 및 M13을 포함하는 섬사상(filamentous) 파지이며, VH 및 VL 도메인은 일반적으로 파지 유전자 III 또는 유전자 VIII 중 하나에 재조합적으로 융합된다. 특정 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 파지는 항원을 사용하여, 예를 들어, 표지된 항원 또는 고체 표면이나 비드에 결합되거나 포획된 항원을 사용하여 선택되거나 식별될 수 있다. 본원에 기술된 항체를 제조하는 데 사용될 수 있는 파지 디스플레이 방법의 예는 다음 문헌에 기술된 것들을 포함하고, 이들 문헌 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다: Brinkman U 등의 문헌[(1995) *J Immunol Methods* 182: 41-50]; Ames RS 등의 문헌[(1995) *J Immunol Methods* 184: 177-186]; Kettleborough CA 등의 문헌[(1994) *Eur J Immunol* 24: 952-958]; Persic L 등의 문헌[(1997) *Gene* 187: 9-18]; Burton DR & Barbas CF의 문헌[(1994) *Advan Immunol* 57: 191-280]; PCT 출원 제PCT/GB91/001134호; 국제 공개 제WO 90/02809호, 제WO 91/10737호, 제WO 92/01047호, 제WO 92/18619호, 제WO 93/11236호, 제WO 95/15982호, 제WO 95/20401호, 및 제WO 97/13844호; 및 미국 특허 제5,698,426호, 제5,223,409호, 제5,403,484호, 제5,580,717호, 제5,427,908호, 제5,750,753호, 제5,821,047호, 제5,571,698호, 제5,427,908호, 제5,516,637호, 제5,780,225호, 제5,658,727호, 제5,733,743호, 및 제5,969,108호.
- [0351] 상기 참조 문헌에 기술된 바와 같이, 파지의 선택 후, 항체 코딩 영역을 파지로부터 분리하여 인간 항체 또는 임의의 다른 원하는 항원 결합 단편을 포함하는 전체 항체를 생성하는데 사용할 수 있고, 예를 들어, 아래에 기술된 것과 같은 포유류 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모, 및 박테리아를 포함하는 임의의 원하는 숙주에서 발현시킬 수 있다. Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 단편과 같은 항체 단편을 재조합적으로 생산하는 기술은 당업계에 알려진 방법, 예컨대 PCT 공개 제WO 92/22324호; Mullinax RL 등의 문헌[(1992) *BioTechniques* 12(6): 864-9]; Sawai H 등의 문헌[(1995) *Am J Reprod Immunol* 34: 26-34]; 및 Better M 등의 문헌[(1988) *Science* 240: 1041-1043](이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 개시된 방법들을 사용하여 적용할 수 있다.
- [0352] 소정의 구현예에서, 전체 항체를 생성하기 위해, VH 및 VL 뉴클레오티드 서열, 제한 부위, 및 제한 부위를 보호하는 인접 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용하여 scFv 클론과 같은 주형으로부터 VH 또는 VL 서열을 증폭할 수 있다. 당업자에게 공지된 클로닝 기술을 이용하여, PCR 증폭된 VH 도메인을 VH 불변 영역을 발현하는 벡터에 클로닝할 수 있고, PCR 증폭된 VL 도메인을 VL 불변 영역, 예를 들어, 인간 카파 또는 람다 불변 영역을 발현하는 벡터에 클로닝할 수 있다. VH 및 VL 도메인을 필수 불변 영역을 발현하는 하나의 벡터 내로 클로닝할 수도 있다. 이어서, 중쇄 변환 벡터 및 경쇄 변환 벡터는 세포주에 공동으로 형질 감염되어, 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 전장 항체, 예를 들어, IgG를 발현하는 안정한 또는 일시적인 세포주를 생성할 수 있다.
- [0353] 키메라 항체는 항체의 상이한 부분이 상이한 면역 글로불린 분자로부터 유래된 분자이다. 예를 들어, 키메라 항체는 인간 항체의 불변 영역에 융합된 마우스 또는 랫트 단클론 항체의 가변 영역을 함유할 수 있다. 키메라 항체를 생산하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Morrison SL의 문헌[(1985) *Science* 229: 1202-7]; Oi VT & Morrison SL의 문헌[(1986) *BioTechniques* 4: 214-221]; Gillies SD 등의 문헌[(1989) *J Immunol Methods* 125: 191-202]; 및 미국 특허 제5,807,715호, 제4,816,567호, 제4,816,397호, 및 제6,331,415호를 참조하며, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0354] 인간화 항체는 소정의 항원에 결합될 수 있고, 실질적으로 인간 면역 글로불린의 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역 및 실질적으로 비인간 면역 글로불린(예, 쥐와 면역 글로불린)의 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는 또한, 면역 글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 일반적으로 인간 면역 글로불린의 일부를 포함한다. 항체는 또한 중쇄의 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 CH4 영역을 포함할 수 있다. 인간화

항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함하는 면역 글로불린의 임의의 클래스, 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하는 임의의 이소형으로부터 선택될 수 있다. 인간화 항체는 다음을 포함하되 이들로 한정되지 않는 당 업계에 알려진 다양한 기술을 사용해 생산될 수 있다: CDR-이식(유럽 특허 제EP 239400호; 국제 공개 제WO 91/09967호; 및 미국 특허 제5,225,539호, 제5,530,101호, 및 제5,585,089호), 비니어링(veneering) 또는 재표면화(resurfacing)(유럽 특허 제EP 592106호 및 제EP 519596호; Padlan EA의 문헌[(1991) Mol Immunol 28(4/5): 489-498]; Studnicka GM 등의 문헌[(1994) Prot Engineering 7(6): 805-814]; 및 Roguska MA 등의 문헌[(1994) PNAS 91: 969-973]), 사슬 서플링(미국 특허 제5,565,332호), 및 예를 들어 다음 문헌에 개시된 기술: 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,766,886호, 국제 공개 제93/17105호; Tan P 등의 문헌[(2002) J Immunol 169: 1119-25]; Caldas C 등의 문헌[(2000) Protein Eng. 13(5): 353-60]; Morea V 등의 문헌[(2000) Methods 20(3): 267-79]; Baca M 등의 문헌[(1997) J Biol Chem 272(16): 10678-84]; Roguska MA 등의 문헌[(1996) Protein Eng 9(10): 895-904]; Couto JR 등의 문헌[(1995) Cancer Res. 55 (23 전술함): 5973s-5977s]; Couto JR 등의 문헌[(1995) Cancer Res 55(8): 1717-22]; Sandhu JS의 문헌[(1994) Gene 150(2): 409-10], 및 Pedersen JT 등의 문헌[(1994) J Mol Biol 235(3): 959-73]. 또한, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 미국 특허 출원 공개 제US 2005/0042664 A1호 (Feb. 24, 2005)를 참조한다.

[0355] 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체를 제조하는 방법이 기술되어 있으며, 이에 대해서는 예를 들어 미국 특허 제7,951,917호; 제7,183,076호; 제8,227,577호; 제5,837,242호; 제5,989,830호; 제5,869,620호; 제6,132,992호, 및 제8,586,713호를 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0356] 단일 도메인 항체, 예를 들어, 경쇄가 결여된 항체는 당 업계에 잘 알려진 방법에 의해 생산될 수 있다. 이에 대해서는 Riechmann L & Muylldermans S의 문헌[(1999) J Immunol 231: 25-38]; Nuttall SD 등의 문헌[(2000) Curr Pharm Biotechnol 1(3): 253-263]; Muylldermans S의 문헌[(2001) J Biotechnol 74(4): 277-302]; 미국 특허 제6,005,079호; 및 국제 공개 제WO 94/04678호, 제WO 94/25591호, 및 제WO 01/44301호를 또한 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0357] 또한, CD96(예를 들어, 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 궁극적으로, 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 항원을 "모방"하는 항-이디오타입(anti-idiotypic) 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. 이에 대해서는 예를 들어 Greenspan NS & Bona CA의 문헌[(1989) FASEB J 7(5): 437-444]; 및 Nissinoff A의 문헌[(1991) J Immunol 147(8): 2429-2438]을 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0358] 특정 구현예에서, 항-CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항체와 동일한 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)의 에피토프에 결합하는 본원에 기술된 항체는 인간 항체이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나가 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 결합하는 것을(예를 들어 투여량 의존적 방식으로) 경쟁적으로 차단하는, 본원에 기술된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당 업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 기능적 내인성 면역 글로불린을 발현할 수 없지만 인간 면역 글로불린 유전자를 발현할 수 있는 유전자 이식된 마우스가 사용될 수 있다. 특히, 인간 중쇄 및 경쇄 면역 글로불린 유전자 복합체가 무작위로 또는 상동 재조합에 의해 마우스 배아 줄기 세포에 도입될 수 있다. 대안적으로, 인간 가변 영역, 불변 영역, 및 다양성 영역이 인간 중쇄 및 경쇄 유전자에 추가하여 마우스 배아 줄기 세포에 도입될 수 있다. 마우스 중쇄 및 경쇄 면역 글로불린 유전자는 상동성 재조합에 의해 인간 면역글로불린 유전자좌를 도입함으로써 개별적으로 또는 동시에 비기능화 될 수 있다. 특히, J_H 영역의 동형 접합체 결실에 의해 내인성 항체 생산이 방지된다. 변형된 배아 줄기 세포는 팽창되고 낭포(blastocysts)에 미량주입되어 키메라 마우스를 생산한다. 그런 다음 키메라 마우스를 사육하여 인간 항체를 발현하는 동형 접합성 새끼를 생산한다. 유전자 이식된 마우스는 선택된 항원으로, 예를 들어 항원(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96))의 일부 또는 전부로 정상적인 방식으로 면역화된다. 항원을 향하는 단클론 항체는 통상적인 하이브리도마 기술을 사용하여 면역화된 유전자 이식 마우스로부터 획득될 수 있다. 유전자 이식 마우스가 보유하고 있는 인간 면역 글로불린 이식 유전자는 B 세포 분화 동안 재배열되고, 이어서 클래스 스위칭 및 체세포 돌연변이를 겪는다. 따라서, 이러한 기술을 사용하면, 치료적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 생산하는 것이 가능하다. 인간 항체를 생산하기 위한 이러한 기술의 개요에 대해서는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 Lonberg N & Huszar D의 문헌[(1995) Int Rev Immunol 13:65-93]을 참조한다. 인간 항체 및 인간 단클론 항체를 생산하기 위한 이러한 기술 및 이러한 항체를 생산하기 위한 프로토콜에 대한 상세한 논의에 대해서는, 예를 들어, 국제 공개 제WO 98/24893호, 제WO 96/34096호, 및 제WO 96/33735호; 및 미국 특허 제5,413,923호, 제5,625,126호, 제5,633,425호, 제5,569,825호, 제5,661,016호, 제5,545,806호, 제5,814,318호, 및 제

5,939,598호를 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 인간 항체를 생산할 수 있는 마우스의 예는 Xenomouse제 (Abgenix, Inc.; 미국 특허 제6,075,181호 및 6,150,184호), HuAb-Mouse제 (Medarex, Inc./Gen Pharm; 미국 특허 제5,545,806호 및 제5,569, 825호), Trans Chromo Mouse제 (Kirin), 및 KM Mouse제 (Medarex/Kirin)를 포함하며, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0359] CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)에 특이적으로 결합되는 인간 항체는 당업계에서 알려진 다양한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이에 는 인간 면역 글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하는 전술한 파지 디스플레이 방법이 포함된다. 또한 미국 특허 제4,444,887호, 제4,716,111호, 및 제5,885,793호; 및 국제 공개 WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735, 및 WO 91/10741 을 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0360] 소정의 구현예에서, 인간 항체는 인간-마우스 하이브리도마를 사용해 생산될 수 있다. 예를 들어, 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)로 형질전환된 인간 말초 혈액 림프구를 마우스 골수종 세포와 융합시켜 인간 단클론 항체를 분비하는 마우스-인간 하이브리도마를 생산할 수 있고, 이들 마우스-인간 하이브리도마를 스크리닝하여 표적 항원(예를 들어 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96))에 특이적으로 결합하는 인간 단클론 항체를 분비하는 것들을 결정할 수 있다. 이러한 방법은 당업계에 알려져 있고 기술되어 있다. 예를 들어 Shinmoto H 등의 문헌[(2004) Cytotechnology 46: 19-23]; Naganawa Y 등의 문헌[(2005) Human Antibodies 14: 27-31]을 참조하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0361] **5.6키트**

[0362] 본원에 기술된 하나 이상의 항체, 또는 이의 약학적 조성물 또는 접합체를 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 항체와 같은 본원에 기술된 약학적 조성물의 하나 이상의 성분으로 채워진 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트가 본원에 제공된다. 소정의 구현예에서, 상기 키트는 본원에 기술된 약학적 조성물 및 본원에 기술된 것들과 같은 임의의 예방제 또는 치료제를 포함한다. 소정의 구현예에서, 상기 키트는 예를 들어 피토헤마글루티닌(phytohaemagglutinin, PHA) 및/또는 포르볼 미리스 테이트 아세테이트(phorbol myristate acetate, PMA)와 같은 T 세포 분열 촉진제(mitogen), 또는 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 같은 TCR 복합체 자극 항체를 포함할 수 있다. 이러한 용기(들)과 선택적으로 관련된 것은 의약품이나 생물학적 제제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 정한 형태인 안내문일 수 있으며, 상기 안내문에는 인간 투여용으로 제조, 사용 또는 판매에 대한 정부 기관의 승인이 표시된다.

[0363] 또한, 전술한 방법에 사용될 수 있는 키트가 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 항체, 바람직하게는 정제된 항체를 하나 이상의 용기에 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 키트는 대조군으로서 실질적으로 단리된 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원을 함유한다. 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 기술된 키트는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원과 반응하지 않는 대조군 항체를 추가로 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 기술된 키트는 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원에 대한 항체의 결합을 검출하기 위한 하나 이상의 요소를 함유한다(예를 들어, 항체는 형광 화합물, 효소 기질, 방사능 화합물 또는 발광성 화합물과 같은 검출 가능한 기질에 접합될 수 있거나, 제1 항체를 인식하는 제2 항체가 검출 가능한 기질에 접합될 수 있음). 특정 구현예에서, 본원에 제공된 키트는 재조합적으로 생산되었거나 화학적으로 합성된 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원을 포함할 수 있다. 키트에 제공된 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원도 고형 지지체에 부착될 수 있다. 보다 특정한 구현예에서, 전술한 키트의 검출 수단은 CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원이 부착되는 고형 지지체를 포함한다. 이러한 키트는 비부착성 리포터-표지된 항인간 항체 또는 항마우스/항랫트 항체를 포함할 수도 있다. 이러한 구현예에서, CD96(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96) 항원에 대한 항체의 결합은 상기 리포터-표지된 항체의 결합에 의해 검출될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 생물학적 샘플에서 CD96 항원(예를 들어 인간 CD96 또는 시노몰구스 CD96)을 시험관 내에서 검정 및/또는 검출하기 위한 본 발명의 키트의 용도에 관한 것이다.

[0364] **6. 실시예**

[0365] 본 섹션(즉, 섹션 6)의 실시예는 예시로서 제공되며 한정하기 위한 것은 아니다.

[0366] **6.1 실시예 1: 항-CD96 항체의 특성 분석**

[0367] 본 실시예는 인간 CD96에 특이적으로 결합하는 항체의 특성 분석을 기술한다. 이들 항체의 아미노산 서열은 표 1에 제시되어 있다.

- [0368] 6.1.1 항-인간 CD96 항체는 정제된 인간 및 시노몰구스 원숭이 CD96 단백질에 결합한다
- [0369] C89S 돌연변이를 갖는 인간 CD96의 His-태그된 이소형 2에 대한 부모 및 생식선 항-CD96 항체의 결합
- [0370] C89S 돌연변이(서열번호 129)를 갖는 His 태그된 인간 CD96의 전장 이소형 2에 대한 부모 항체 BA072, 및 생식선 변이체 BA083 및 BA084의 결합 친화도를 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가하였다.
- [0371] 간략하게, Biacore T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 실험을 수행하였고, Biacore T200 평가 소프트웨어로 1:1 결합 모델을 사용하여 각 실험으로부터 결합 속도(K_a), 해리 속도(K_d), 및 해리 상수(K_D)를 계산하였다.
- [0372] 단일 유세포를 기준으로 유지하는 Series S Protein A 센서 칩(GE Healthcare Ltd, cat #29-1275-56)의 개별 유세포 내에, 영동 완충액(10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.05% 계면활성제 P20)에서 희석된 대략 4 $\mu\text{g/ml}$ 의 BA072, BA083, BA084, BA0833, 및 BA0834를 포획하였다. 약 150 공명 단위(RU)에 도달하도록 10 μl /분의 유속으로 15초 주입을 사용하여 항체를 포획하였다. 영동 완충액에서 0.41, 1.23, 3.7, 11.1, 33.3, 100, 300 nM의 농도로 희석된, C89S 돌연변이(서열번호 129)를 갖는 His 태그된 인간 CD96의 전장 이소형 2를 30 μl /분의 유속으로 칩 표면에 흘려 3분 동안 결합시키고, 10분 또는 15분 동안 해리시켰다. 사이클 사이에, 10 mM 글리신, pH 1.5의 30초 주입으로 센서 칩을 재생시켰다. BIAevaluation 3.1 소프트웨어의 글로벌 데이터 분석 옵션을 사용하여 센서그램을 평가하고 간단한 랭뮤어(Langmuir) 1:1 상호작용 모델에 피팅하였다. 편차와 곡선 피팅을 시각적으로 검사하고, R_{max} , Chi2, 및 Tc의 파라미터를 평가함으로써 데이터 정확도를 확인하였다. 결합 동역학(K_a , K_d , 및 K_D)은 센서그램 분석으로부터 결정하였으며, 이는 표 3에 나타나 있다.

표 3

C89S 돌연변이를 포함하는 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 129)에 결합하는 항-CD96 항체의 동역학 파라미터.

항체	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (M)
BA072	8.95E+04	3.08E-04	4.34E-09
BA083	1.71E+05	2.98E-04	3.11E-09
BA084	8.98E+04	4.03E-04	4.80E-09

- [0373]
- [0374] C89S 돌연변이를 갖는 인간 CD96의 His-태그된 이소형 2에 대한 부모 및 생식선 항-CD96 항체의 결합
- [0375] C89S 돌연변이(서열번호 129)를 갖고 His 태그된 인간 CD96의 전장 이소형 2에 대한 부모 항체 BA101, 및 생식선 변이체 BA102, BA103, BA104, BA105, BA106, 및 BA107의 결합 친화도를 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가하였다.
- [0376] 간략하게, Biacore T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 실험을 수행하였고, Biacore T200 평가 소프트웨어로 1:1 결합 모델을 사용하여 각 실험으로부터 결합 속도(K_a), 해리 속도(K_d), 및 해리 상수(K_D)를 계산하였다.
- [0377] 단일 유세포를 기준으로 유지하는 Series S Protein A 센서 칩(GE Healthcare Ltd, cat #29-1275-56)의 개별 유세포 상에, 영동 완충액(10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.05% 계면활성제 P20)에서 희석된 대략 4 $\mu\text{g/ml}$ 의 BA102, BA103, BA104, BA105, BA106, 및 BA107을 포획하였다. 약 200 공명 단위(RU)에 도달하도록 10 μl /분의 유속으로 15초 주입을 사용하여 항체를 포획하였다. 영동 완충액에서 0.41, 1.23, 3.7, 11.1, 33.3, 100, 300 nM의 농도로 희석된, C89S 돌연변이(서열번호 129)를 갖는 His 태그된 인간 CD96의 전장 이소형 2를 30 μl /분의 유속으로 칩 표면에 흘려 3분 동안 결합시키고, 10분(g16의 경우) 또는 15분 동안 해리시켰다. 사이클 사이에, 10 mM 글리신, pH 1.5의 30초 주입으로 센서 칩을 재생시켰다. BIAevaluation 3.1 소프트웨어의 글로벌 데이터 분석 옵션을 사용하여 센서그램을 평가하고 간단한 랭뮤어(Langmuir) 1:1 상호작용 모델에 피팅하였다. 편차와 곡선 피팅을 시각적으로 검사하고, R_{max} , Chi2, 및 Tc의 파라미터를 평가함으로써 데이터

정확도를 확인하였다. 결합 동역학(K_a , K_d , 및 K_D)은 센서그램 분석으로부터 결정하였으며, 이는 표 4에 나타나 있다.

표 4

C89S 돌연변이를 포함하는 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 129)에 결합하는 항-CD96 항체의 동역학 파라미터.

항체	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (M)
BA101	2.77E+05	9.57E-04	4.52E-09
BA102	3.19E+05	8.34E-04	2.61E-09
BA103	3.53E+05	0.001272	3.61E-09
BA104	3.36E+05	9.90E-04	2.95E-09
BA105	3.28E+05	8.41E-04	2.56E-09
BA106	3.08E+05	8.72E-04	2.83E-09
BA107	1.15E+05	1.59E-03	1.38E-08

[0378]

[0379]

C89S 돌연변이를 갖는 인간 CD96의 His 태그된 도메인 1 또는 시노물구스 원숭이 CD96의 His 태그된 도메인 1에 대한 친화도-성숙된 항-CD96 항체의 결합

[0380]

C89S 돌연변이(서열번호 131)을 갖고 His 태그된 인간 CD96의 도메인 1 또는 His 태그된 시노물구스 원숭이 CD96의 도메인 1(서열번호 134)에 대한 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화성 성숙 변이체 BA093, BA092, BA091, BA089, BA086, BA094, BA088, BA090, BA087, 및 BA085의 결합 친화도를 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가하였다. 시노물구스 원숭이 CD96에 대한 친화도 증가를 위해 친화도-성숙된 변이체를 선택하였다.

[0381]

간략하게, Biacore T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 실험을 수행하였고, Biacore T200 평가 소프트웨어로 1:1 결합 모델을 사용하여 각 실험으로부터 결합 속도(K_a), 해리 속도(K_d), 및 해리 상수(K_D)를 계산하였다.

[0382]

구체적으로, 단일 유세포를 기준으로 유지하는 Series S Protein A 센서 칩(GE Healthcare Ltd, cat #29-1275-56)의 개별 유세포 상에, 영동 완충액(10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.05% 계면활성제 P20)에서 희석된 항체를 포획하였다. 동역학 분석에 최적인 포획 수준(약 430 RU)에 도달하도록 10 μ l/분의 유속으로 15 초 주입을 사용하여 항체를 포획하였다. 최적의 포획 수준에 도달하기 위한 항체의 농도는 각각의 실험에 대해 별도로 결정하였다(각 항체에 대해 약 8 μ g/ml를 사용함). 영동 완충액에서 0.41, 1.23, 3.7, 11.1, 33.3, 100, 300 nM의 농도로 희석된, C89S 돌연변이(서열번호 131)를 갖고 His 태그된 인간 CD96의 도메인 1 또는 His 태그된 시노물구스 원숭이 CD96의 도메인 1(서열번호 134)를 30 μ l/분의 유속으로 칩 표면에 흘려 3분 동안 결합시키고, 15분 동안 해리시켰다. 사이클 사이에, 10 mM 글리신, pH 1.5의 30초 주입으로 센서 칩을 재생시켰다. BIAevaluation 3.1 소프트웨어의 글로벌 데이터 분석 옵션을 사용하여 센서그램을 평가하고 간단한 랭뮤어(Langmuir) 1:1 상호작용 모델에 피팅하였다. 편차와 곡선 피팅을 시각적으로 검사하고, R_{max} , Chi2, 및 Tc의 파라미터를 평가함으로써 데이터 정확도를 확인하였다. 결합 동역학(K_a , K_d , 및 K_D)은 센서그램 분석으로부터 결정하였으며, 이는 표 5(인간) 및 표 6(시노물구스)에 나타나 있다.

표 5

[0383]

C89S 돌연변이를 포함하는 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 131)에 결합하는 항-CD96 항체의 동역학 파라미터			
항체	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (M)
BA093	3.33E+05	4.32E-04	1.30E-09
BA092	9.46E+05	4.66E-04	4.93E-10

BA091	8.13E+05	4.35E-04	5.35E-10
BA089	1.23E+07	2.16E-03	1.76E-09
BA086	9.80E+05	4.40E-04	4.49E-10
BA083	1.02E+06	4.99E-05	4.88E-10
BA094	8.23E+05	4.53E-04	5.51E-10
BA088	7.79E+05	4.04E-04	5.18E-10
BA090	7.75E+05	4.58E-04	9.13E-10
BA087	6.43E+05	4.10E-04	6.39E-10
BA085	6.43E+05	3.94E-04	6.12E-10
BA072	6.87E+05	4.20E-04	6.11E-10

표 6

[0384]

시노물구스 원숭이 CD96의 도메인 1(서열번호 134)에 결합하는 항-CD96 항체의 동역학 파라미터			
항체	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (M)
BA093	3.95E+05	4.10E-04	1.04E-09
BA092	2.33E+05	5.46E-04	2.44E-09
BA091	3.36E+05	3.70E-04	1.10E-09
BA089	4.72E+05	4.14E-04	8.77E-09
BA086	3.03E+05	7.69E-04	2.54E-09
BA083	4.23E+05	3.39E-03	8.03E-09
BA094	3.69E+05	5.42E-04	1.47E-09
BA088	3.43E+05	7.73E-04	2.26E-09
BA090	3.57E+05	1.40E-03	3.93E-09
BA087	3.67E+05	3.94E-04	1.075-9
BA085	3.14E+05	5.33E-04	1.70E-09
BA072	4.33E+05	5.09E-03	1.18E-08

[0385]

C89S 돌연변이를 갖는 인간 CD96의 His 태그된 도메인 1 또는 시노물구스 원숭이 CD96의 His 태그된 도메인 1에 대한 친화도-성숙된 항-CD96 항체의 결합

[0386]

C89S 돌연변이(서열번호 131)를 갖고 His 태그된 인간 CD96의 도메인 1 또는 His 태그된 시노물구스 원숭이 CD96의 도메인 1(서열번호 134)에 대한 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화성 성숙 변이체 BA073, BA074, BA078, BA079, BA080, BA081, BA076, BA077, BA082, BA075의 결합 친화도를 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가하였다. 시노물구스 원숭이 CD96에 대한 친화도 증가를 위해 친화도-성숙된 변이체를 선택하였다.

[0387]

간략하게, Biacore T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 실험을 수행하였고, Biacore T200 평가 소프트웨어로 1:1 결합 모델을 사용하여 각 실험으로부터 결합 속도(K_a), 해리 속도(K_d), 및 해리 상수(K_D)를 계산하였다.

[0388]

구체적으로, 단일 유세포를 기준으로 유지하는 Series S Protein A 센서 칩(GE Healthcare Ltd, cat #29-1275-56)의 개별 유세포 상에, 영동 완충액(10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.05% 계면활성제 P20)에서 희석된 항체를 포획하였다. 동역학 분석에 최적인 포획 수준(약 250 RU)에 도달하도록 10 μ l/분의 유속으로 15 초 주입을 사용하여 항체를 포획하였다. 최적의 포획 수준에 도달하기 위한 항체의 농도는 각각의 실험에 대해 별도로 결정하였다(각 항체에 대해 약 4 μ g/ml를 사용함). 영동 완충액에서 0.75, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 nM의 농도로 희석된, C89S 돌연변이(서열번호 131)를 갖고 His 태그된 인간 CD96의 도메인 1 또는 His 태그된 시노물구스 원숭이 CD96의 도메인 1(서열번호 134)를 30 μ l/분의 유속으로 칩 표면에 흘려 3분 동안 결합시키고, 15분 동안 해리시켰다. 사이클 사이에, 10 mM 글리신, pH 1.5의 30초 주입으로 센서 칩을 재생시켰다. BIAevaluation 3.1 소프트웨어의 글로벌 데이터 분석 옵션을 사용하여 센서그램을 평가하고 간단한 랭뮤어(Langmuir) 1:1 상호작용 모델에 피팅하였다. 편차와 곡선 피팅을 시각적으로 검사하고, R_{max} , Chi2, 및 Tc

의 파라미터를 평가함으로써 데이터 정확도를 확인하였다. 결합 동역학(K_a , K_d , 및 K_D)은 센서그램 분석으로부터 결정하였으며, 이는 표 7(인간) 및 표 8(시노물구스)에 나타나 있다.

표 7

[0389]

C89S 돌연변이를 포함하는 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 131)에 결합하는 항-CD96 항체의 동역학 파라미터			
항체	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (M)
BA073	9.32E+05	3.25E-04	3.48E-10
BA074	9.15E+05	4.42E-04	4.83E-10
BA078	8.32E+05	3.57E-04	4.29E-10
BA079	5.54E+05	3.18E-04	5.75E-10
BA080	9.95E+05	4.41E-04	4.43E-10
BA081	7.80E+05	4.60E-04	5.90E-10
BA076	6.67E+05	2.77E-04	4.15E-10
BA077	5.65E+05	3.01E-04	5.32E-10
BA082	7.53E+05	4.39E-04	5.83E-10
BA075	5.29E+05	3.83E-04	7.25E-10
BA083	1.14E+06	4.91E-04	4.31E-10
BA072	9.69E+05	5.01E-04	5.17E-10

표 8

[0390]

시노물구스 원숭이 CD96의 도메인 1(서열번호 134)에 결합하는 항-CD96 항체의 동역학 파라미터			
항체	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (M)
BA073	5.38E+05	2.36E-04	4.38E-10
BA074	4.59E+05	2.18E-04	4.74E-10
BA078	5.11E+05	2.79E-04	5.46E-10
BA079	4.46E+05	2.66E-04	5.97E-10
BA080	5.31E+05	2.86E-04	5.40E-10
BA081	4.05E+05	3.06E-04	7.55E-10
BA076	3.46E+05	2.25E-04	6.50E-10
BA077	2.90E+05	2.17E-04	7.47E-10
BA082	4.91E+05	2.85E-04	5.81E-10
BA075	2.81E+05	2.75E-04	9.78E-10
BA083	4.40E+05	0.003536	8.04E-09
BA072	5.18E+05	0.006013	1.16E-08

[0391]

6.1.2 항-인간 CD96 항체는 인간 및 시노물구스 원숭이 CD96을 발현하는 세포에 결합한다

[0392]

인간 CD96 또는 시노물구스 원숭이 CD96을 발현하는 세포에 결합하는 항-CD96 IgG1 항체의 역량을 다양한 세포 유형에서 시험하였다.

[0393]

인간 CD96의 이소형 2를 발현하는 Jurkat 세포에 대한 항-CD96 항체의 결합

[0394]

Jurkat 세포의 표면에서 발현된 인간 CD96의 이소형 2에 결합하는 부모 항체 BA072 및 BA101의 능력을 평가하였다. 간략하게, 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 128)를 암호화하는 벡터로 Jurkat 세포를 형질감염시키고, 높은 수준의 CD96을 안정적으로 발현하는 클론을 선택하였다. 이러한 안정적인 세포주를 10% 열 불활성화 FBS 및 1% 푸로마이신이 보충된 RPMI-1640 배지(R10 배지)에서 배양하였다.

[0395]

항체 결합 검정을 위해, 96-웰 둥근 조직 배양 플레이트에 웰 당 5×10^4 개의 세포 밀도로 세포를 시딩하고, 2% 열 불활성화 FBS(FACS 완충액)가 보충된 PBS에서 10 $\mu\text{g/mL}$ 내지 0.3 ng/mL 의 농도로 희석된 BA072, BA101, 또

는 이소형 대조군 항체의 연속 희석물과 함께 4°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0396] 항체 염색을 위해, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 1:20으로 희석된 R-피코에리트린 염소 항-인간 IgG(Fab'2)(Fitzgerald/43C-CJ0123)를 함유하는 FACS 완충액에 재현탁하였다. 4°C에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 유세포 측정법(BD LSR Fortesa 유세포 측정기)으로 세포를 분석하였다. 단일 세포 선택을 위해, 전방 산란 면적(FSC-A) 대 측면 산란 면적(SSC-A)의 플롯 및 FSC-A 대 FSC-높이(FSC-H)의 또 다른 플롯을 사용해 림프구 모집단 상에서 게이팅하기 위해 염색되지 않은 대조군 세포를 사용하였다. 샘플은 다음 모집단을 순차적으로 게이팅하여 분석하였다: FSC-A 대 SSC-A, FSC-H 대 FSC-A, 및 SSC-A 대 PE. 평균 형광 강도(MFI) 값을 계산하고, GraphPad Prism 소프트웨어로 데이터를 도표화하였다.

[0397] 도 1a 및 도 1b에 도시된 바와 같이, BA072(도 1a) 및 BA101(도 1b)은 투여량 의존적 방식으로 인간 CD96-발현 Jurket 세포에 결합하였다. 도 1a 및 1b에 제시된 항-CD96 항체에 대해 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 및 EC50 값은 표 9 및 표 10에 열거되어 있다.

표 9

도 1a 및 1b에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA072	417270	2658
BA101	733360	10440
이소형	4763	359.5

[0398]

표 10

도 1a 및 1b에서의 항-CD96 항체에 대한 EC50 값.*

항체	EC ₅₀ (ng/ml)	95% CI (ng/ml)
BA072	28.23	23.45~33.91
BA101	157.2	144~171.6

* 2 개의 실험으로부터 계산됨.

[0399]

[0400] 인간 CD96의 이소형 1 또는 인간 CD96의 이소형 2를 발현하는 CHO 세포에 대한 부모 항-CD96 항체의 결합

[0401] CHO 세포의 표면에서 발현된 인간 CD96에 결합하는 부모 항체 BA072 및 BA101의 능력을 평가하였다. 간략하게, CHO 세포를 인간 CD96의 전장 이소형 1(서열번호 127) 또는 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 128)를 암호화하는 벡터로 형질감염시키고, CD96 이소형 1 또는 이소형 2를 안정적으로 발현하는 클론을 선택하였다. 이러한 안정한 세포주들을 4 mM L-글루타민, 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신, 1x HT-보충제, 및 2.5 µg/ml 푸로마이신을 함유하는 Power CHO-2 배지에서 배양하였다.

[0402] 항체 결합 검정을 위해, 인간 CD96-CHO 세포(이소폼 1 또는 이소형 2)의 동결 분취물을 37°C에서 해동한 다음, 0.5% 소 혈청 알부민 및 0.05% 아지드화 나트륨(FACS 완충액)이 보충된 PBS가 담긴 튜브에 옮겼다. 세포를 300g에서 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 버리고, FACS 완충액에 재현탁된 세포를 50 µL 중 웰 당 2X10⁵개의 세포 밀도로 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트에 시딩하였다. 별도의 마이크로플레이트에서, 각 항체(즉, BA072, BA101, 및 이소형 대조군)의 2x 농축된 중간체 모액을 제조하였다. 항체를 FACS 완충액에서 1:3으로 연속 희석하였다. 60 µg/mL 내지 0.000339 µg/mL 범위의 총 11개의 작업 희석물을 제조하였다. 그런 다음, 50 µL의 각 희석물을 인간 CD96-CHO 세포가 담긴 마이크로플레이트에 옮겼다. 그런 다음, 세포를 4°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 항체 염색을 위해, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, R-피코에리트린(PE)

AffiniPure F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG, Fc γ 단편 특이적(Jackson, Cat # 109-116-098)을 함유하는 FACS 완충액에 재현탁하여 1:800으로 최종 희석하였다. 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 유세포 측정법(BD LSR Fortesa 유세포 측정기)로 세포를 분석하였다. FlowJo 소프트웨어를 사용해 FSC-A 대 SSC-A, 및 SSC-H 대 SSC-A를 순차적으로 게이팅함으로써 데이터를 분석하였다. PE에 대한 평균 형광 강도(MFI) 값을 계산하고, GraphPad Prism 소프트웨어에 의해 데이터를 도표화하였다. 소프트웨어를 사용해, 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용한 곡선 피팅에 의해 최대 결합의 50%를 초래하는 항체의 농도(유효 농도 50, [EC50])를 결정하였다.

[0403] 도 2a 및 도 2b에 도시된 바와 같이, BA072(도 2a) 및 BA101(도 2b)은 인간 CD96의 전장 이소형 1(서열번호 127)을 발현하는 CHO 세포에 투여량 의존적 방식으로 결합하였다. 도 2a 및 2b에 제시된 항-CD96 항체에 대해 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 및 EC50 값은 표 11 및 표 12에 열거되어 있다.

표 11

도 1a 및 1b 에서의 항-CD96 항체에 대한 EC50 값.*

항체	EC ₅₀ (ng/ml)	95% CI (ng/ml)
BA072	28.23	23.45~33.91
BA101	157.2	144~171.6

* 2 개의 실험으로부터 계산됨.

[0404]

표 12

도 2a 및 2b 에서의 항-CD96 항체에 대한 EC50 값.*

항체	EC ₅₀ (ng/ml)	95% CI (ng/ml)
BA072	258	169-393
BA101	393	185-834

* 4 개의 실험으로부터 계산됨.

[0405]

[0406] 도 3a 및 도 3b에 도시된 바와 같이, BA072(도 3a) 및 BA101(도 3b)은 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 128)를 발현하는 CHO 세포에 투여량 의존적 방식으로 결합하였다. 도 3a 및 3b에 제시된 항-CD96 항체에 대해 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 및 EC50 값은 표 13 및 표 14에 열거되어 있다.

표 13

도 3a 및 3b 에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA072	122641	3382
BA101	115846	2318
이소형	5811	851.6

[0407]

표 14

도 3a 및 3b 에서의 항-CD96 항체에 대한 EC50 값.*

항체	EC ₅₀ (ng/ml)	95% CI (ng/ml)
BA072	221	17-2932
BA101	348	89 - 1352

* 3 개의 실험으로부터 계산됨.

[0408]

[0409]

시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2를 발현하는 CHO 세포에 대한 부모 항-CD96 항체의 결합

[0410]

전술한 본 섹션에 기술된 것들과 유사한 실험에서, 세포 표면에서 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2(서열번호 133)를 발현하도록 조작된 CHO 세포에 결합하는 부모 항체 BA072 및 BA101의 능력을 시험하였다. 간략하게, CHO 세포를 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2를 암호화하는 벡터로 형질감염시키고, CD96을 안정적으로 발현하는 클론을 선택하였다. 이러한 안정한 세포주를 4 mM L-글루타민, 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신, 1x HT-보충제, 및 2.5 µg/ml 푸로마이신을 함유하는 Power CHO-2 배지에서 배양하였다. 시노물구스 원숭이 CD96-CHO의 이소형 2에 결합하는 항체 BA072 및 BA101의 능력을 인간 CD96-CHO 세포에 대해 전술한 것과 같이 결정하였다.

[0411]

도 4a 및 도 4b에 도시된 바와 같이, BA072(도 4a) 및 BA101(도 4b)은 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2(서열번호 133)를 발현하는 CHO 세포에 투여량 의존적 방식으로 결합하였다. 도 4a 및 4b에 제시된 항-CD96 항체에 대해 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 및 EC50 값은 표 15 및 표 16에 열거되어 있다.

표 15

도 4a 및 4b 에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA072	160331	3674
BA101	21400	689.3
이소형	6028	1824

[0412]

표 16

도 4a 및 4b 에서의 항-CD96 항체에 대한 EC50 값.*

항체	EC ₅₀ (ng/ml)	95% CI (ng/ml)
BA072	29	4~200
BA101	N/A	N/A

* 3 개의 실험으로부터 계산됨.

[0413]

[0414]

활성화된 일차 인간 세포에 대한 항-CD96 항체의 결합

[0415]

이 실험에서, 활성화된 인간 T 세포에 결합하는 항-CD96 항체의 역량을 시험하였다.

[0416]

활성화된 T 세포의 경우, 인간 PBMC의 동결 분취물을 액체 질소로부터 회수한 즉시 37°C의 물에서, 물에 얼음이 뜨는 것을 관찰할 때까지 해동하였다. Pan T 세포 단리 키트(Miltenyi Biotec/130-096-535)를 사용하여 T 세포

를 단리하였다. 그런 다음, T 세포를 미리 데워 둔 10 mL의 R10 배지에 옮겼다. 20 μ L를 덜어내서 380 μ L의 생존력 검출 염료에 첨가하고, Muse 장치를 사용해 세포를 계수하고 생존력을 확인하였다. 샘플을 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리한 다음, R10 배지로 1×10^6 개 세포/mL의 최종 농도로 현탁하였다.

[0417] 전술한 것과 같이 제조한 단리된 T 세포에 콘카나발린 A(Concanavalin A, Sigma/C-5275)를 50U의 IL-2(R&D Systems/202-IL)와 함께 5 μ g/ml의 최종 농도로 첨가하고, 96 웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트의 각 웰에 100 μ L의 자극된 세포를 피펫팅하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 8일 동안 인큐베이션하였다.

[0418] 투여량 범위의 항체를 96-웰 둥근 바닥 플레이트에서 제조하였다. 먼저, 50 μ g/ml의 각 항체(즉, BA072, BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군) 600 μ L를 완충액 중에서 제조하였다. 그런 다음, 200 μ L의 이전 희석물을 400 μ L의 샘플 완충액에 피펫팅한 3배 희석물과 함께 항체를 적정하였다. 10 μ g/ml 내지 0.3 ng/mL 범위의 총 9가지 희석물을 제조하였다.

[0419] 8일 후, 샘플 플레이트를 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 샘플을 PBS에서 LIVE/DEAD[®] Fixable Near-IR Dead Cell Stain(Life Technologies/L10119)으로 10분 동안 염색하였다. 그런 다음, 샘플 플레이트를 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 그런 다음, 세포를 100 μ L의 BA072, BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군에 도 5, 도 6, 및 도 7에 도시된 농도로 재현탁하였다. 샘플 플레이트를 4°C에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 차가운 샘플 완충액을 첨가하여 세포를 세척하고, 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 이러한 세척을 1회 반복하였다.

[0420] 11 mL의 FACS 완충액 중에서 PE-표지된 이차 항-인간 IgG(Fab'2) 항체의 최종 각테일을 제조하였다. 50 μ L의 이차 항체를 둥근 바닥 96-웰 플레이트에 웰마다 첨가하였다. 4°C에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고 PBS 중 1.6% 파라포름알데히드에 재현탁하였다.

[0421] BD LSR Fortesa 유세포 계측기를 사용하여 유세포 계측법에 의해 항체 결합을 측정하였다. 단일 세포 선택을 위해, FSC-A 대 측면 산란 면적(SSC-A)의 플롯 및 FSC-A 대 FSC-H의 또 다른 플롯을 사용해 림프구 모집단 상에서 게이팅하기 위해 염색되지 않은 대조군 세포를 사용하였다. 각각의 개별 항체로 염색된 세포의 튜브를 사용해, 실험에 사용된 다양한 색상의 보상을 계산하였다. 각 샘플에 대해 50,000개의 이벤트를 기록하였다. 샘플은 다음 모집단을 순차적으로 게이팅하여 분석하였다: FSC-A 대 SSC-A, FSC-H 대 FSC-A, SSC-A 대 LIVE/DEAD, 및 SSC-A 대 PE. MFI를 계산하였다.

[0422] 도 5a 및 도 5b에 도시된 바와 같이, BA072(도 5a) 및 BA101(도 5b)은 CD96을 발현하는 활성화된 일차 인간 T 세포에 투여량 의존적 방식으로 결합하였다. 도 5a 및 5b에 제시된 항-CD96 항체에 대해 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 및 EC50 값은 표 17 및 표 18에 열거되어 있다.

표 17

도 5a 및 5b에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA072	5587	57.92
BA101	11603	207.5
이소형	1409	90.83

[0423]

표 18

도 5a 및 5b 에서의 항-CD96 항체에 대한 EC50 값.

항체	EC ₅₀ (ng/ml)	95% CI (ng/ml)
BA072	6.67	3.61~14.74
BA101	10.54	8.58~12.95

[0424]

[0425]

도 6a 내지 6c에 도시된 바와 같이, BA072(도 6a), BA083(도 6b), 및 BA084(도 6c)는 활성화된 일차 인간 T 세포에 투여량 의존적 방식으로 결합하였다. 도 6a 내지 6c에 제시된 항-CD96 항체에 대해 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 값은 표 19에 열거되어 있다.

표 19

도 6a 내지 6c 에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA072	71147	714.2
BA083	68546	2250
BA084	69040	775.7
이소형	23135	515.5

[0426]

[0427]

도 7a 내지 7f에 도시된 바와 같이, BA101(도 7a), BA102(도 7b), BA103(도 7c), BA104(도 7d), BA105(도 7e), 및 BA106(도 7f)은 활성화된 일차 인간 T 세포에 투여량 의존적 방식으로 결합하였다. 도 7a 내지 7f에 제시된 항-CD96 항체에 대해 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 값은 표 20에 열거되어 있다.

표 20

도 7a 내지 7f 에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA101	120826	1037
BA102	124947	2067
BA103	123323	1053
BA104	122312	1367
BA105	123476	1864
BA106	125241	4917
이소형	23135	515.5

[0428]

[0429]

활성화된 일차 인간 세포에 대한 친화도 성숙된 항-CD96 항체의 결합

[0430]

NY-ESO-1 형질감염 CD8⁺ T 세포에 결합하는 BA072, BA083, BA073, BA074, BA078, BA079, BA080, BA081, BA076, BA077, BA075, BA082, 및 BA101의 역량을 시험하였다. 간략하게, NY-ESO-1 형질도입된 T 세포의 동결 분취물을

액체 질소에서 회수한 즉시 37°C의 물에서, 물에 얼음이 뜨는 것을 관찰할 때까지 해동하였다. 그런 다음, 세포를 미리 데워 둔 9 mL의 R10 NY-ESO-1 배지에 옮겼다. 샘플을 300g로 5분 동안 원심분리한 다음, R10 배지를 이용해 1×10^6 개의 세포/mL의 최종 농도로 현탁하였다. NY-ESO-1 펩티드로 형질도입된 조사된 U251MG 세포를 함유하는 조직 배양 플라스크에 T 세포를 1:1의 희석 비율로 첨가하고, 모든 U251MG 세포가 사멸될 때까지 37°C에서 5% CO₂ 하에 조직 배양 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. T 세포를 새로 조사된 U251MG NYESO 세포와 함께 플라스크에 옮기고 인큐베이션을 반복하였다. 이 사이클을 8일에 걸쳐 3회 반복하였다.

[0431] 투여량 범위의 항체를 96 웰의 둥근 바닥 플레이트에서 제조하였다. 먼저, 40 µg/mL의 각 항체 300 µL를 완충액 중에서 제조하였다. 그런 다음, 250 µL의 샘플 완충액에 62.5 µL의 이전 희석물을 피펫팅하여 항체를 1:5로 연속 희석하였다. 40 µg/mL 내지 0.000512 µg/mL 범위의 총 8개의 희석물을 제조하였다. 위에서 활성화된 T 세포를 4°C에서 500 µL PBS에서 2 µL LIVE/DEAD[®] Fixable Near-IR Dead Cell Stain(Life Technologies, Cat # L10119)으로 15분 동안 염색하였다. 최대 10mL의 세포를 PBS와 함께 덜어낸 다음, 300g로 5분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 세포를 500 µL의 차가운 FACS 완충액에 재현탁시키고, 1:10으로 희석된 인간 TruStain FcX제(Fc 수용체 차단 용액, BioLegend, Cat # 422302)과 함께 4°C에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, 세포를 15 mL의 FACS 완충액에 재현탁하고, 도 8a 내지 8m에 도시된 농도의 50 µL의 항-CD96 항체 또는 관련 이소형 대조군에 첨가된 1:50으로 희석된 인간 TruStain FcX제(Fc 수용체 차단 용액, BioLegend, Cat # 422302)과 함께 인큐베이션하였다. 샘플 플레이트를 4°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 차가운 샘플 완충액을 첨가하여 세포를 세척하고, 300g에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 이러한 세척을 1회 반복하였다.

[0432] 그런 다음, 세포를 형광 표지된 항체의 각테일에 재현탁하였다. 항체 염색을 위해, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, FACS 완충액에서 모든 샘플을 제조하기에 충분한, 형광 표지된 항체의 FACS A 각테일에 재현탁하였다. 그런 다음, 1:100으로 희석된 R-피코에리트린 AffiniPure F(ab')₂ 단편 당나귀 항-인간 IgG(H+L)(Jackson, Cat # 09-116-149), 1:200으로 희석된 CD4 BUV496, 및 1:200으로 희석된 CD8 APC를 함유하는 50 µL의 완충액을 샘플 플레이트에 첨가하였다. 샘플 플레이트를 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 차가운 샘플 완충액을 첨가하여 세포를 세척하고, 300g에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 이러한 세척을 1회 반복하였다. 세포를 FAC 완충액 중 1.6% PFA에 재현탁하였다.

[0433] BD LSR Fortesa 유세포 계측기를 사용하여 유세포 계측법에 의해 항체 결합을 측정하였다. 단일 세포 선택을 위해, 전방 산란 면적(FSC-A) 대 측면 산란 면적(SSC-A)의 플롯 및 FSC-A 대 FSC-높이(FSC-H)의 또 다른 플롯을 사용해 림프구 모집단 상에서 게이팅하기 위해 미염색 대조군 세포를 사용하였다. 각각의 개별 항체로 염색된 세포의 튜브를 사용해, 실험에 사용된 다양한 색상의 보상을 계산하였다. 각 샘플에 대해 20,000개의 이벤트를 기록하였다. 샘플은 다음 모집단을 순차적으로 게이팅하여 분석하였다: FSC-A 대 SSC-A, FSC-H 대 FSC-A, SSC-A 대 LIVE/DEAD, 및 CD4 대 CD8. PE의 평균 형광 강도(MFI)를 계산하였다.

[0434] 도 8a 내지 8m에 도시된 바와 같이, BA072(도 8a), BA083(도 8b), BA074(도 8c), BA073(도 8d), BA079(도 8e), BA078(도 8f), BA081(도 8g), BA080(도 8h), BA077(도 8i), BA076(도 8j), BA082(도 8k), BA075(도 8l), 및 BA101(도 8m)은 NY-ESO-1 형질감염 CD8+ T 세포에 투여량 의존적 방식으로 결합하였다. 도 8a 내지 8m에 제시된 항-CD96 항체에 대한 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 값은 표 21에 열거되어 있다. 실험을 2회 수행하였고, 1회 반복에 대해 제시된 결과가 대표적인 것이다.

표 21

도 8a 내지 8m 에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA072	146011	2840
BA083	153719	705.1
BA073	152117	1510
BA074	153273	847.4
BA078	152808	731.6
BA079	152593	1000
BA080	150253	736.6
BA081	146170	1925
BA076	168753	777.1
BA077	166930	1468
BA082	168052	853
BA075	170820	1379
BA101	248634	3574
이소형	35746	647.6

[0435]

[0436]

활성화된 일차 시노물구스 원숭이 세포에 대한 항-CD96 항체의 결합

[0437]

본 실시예에서, 활성화된 시노물구스 원숭이 세포에 결합하는 BA072 및 BA101의 역량을 시험하였다.

[0438]

시노물구스 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 동결 분취물을 액체 질소에서 회수한 즉시 37°C의 물에서, 물에 얼음이 뜨는 것을 관찰할 때까지 해동하였다. 그런 다음, 세포를 미리 데워 둔 9 mL의 R10 배지에 옮겼다. 20 µL를 덜어내서 380 µL의 생존력 검출 염료에 첨가하고, Muse 장치를 사용해 세포를 계수하고 생존력을 확인하였다. 샘플을 2000 rpm에서 5분 동안 원심분리한 다음, R10 배지를 이용해 1X10⁶ 개의 세포/mL의 최종 농도로 현탁하였다.

[0439]

전술한 것과 같이 제조한 PBMC 세포에 콘카나발린 A(Sigma/C-5275)를 50U의 IL-2(R&D Systems/202-IL)와 함께 5 µg/ml의 최종 농도로 첨가하고, 100 µL의 자극된 세포를 96-웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트의 각 웰에 피펫팅하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 8일 동안 인큐베이션하였다.

[0440]

투여량 범위의 항체를 96 웰의 둥근 바닥 플레이트에서 제조하였다. 먼저, 50 µg/ml의 각 항체(즉, BA072, BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군) 600 µL를 완충액 중에서 제조하였다. 그런 다음, 200 µL의 이전 희석물을 400 µL의 샘플 완충액에 피펫팅한 3배 희석물과 함께 항체를 적정하였다. 10 µg/ml 내지 0.3 ng/mL 범위의 총 9가지 희석물을 제조하였다. 8일 후, 샘플 플레이트를 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 샘플을 PBS에서 LIVE/DEAD[®] Fixable Near-IR Dead Cell Stain(Life Technologies/L10119)으로 10분 동안 염색하였다. 그런 다음, 샘플 플레이트를 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 그런 다음, 세포를 100 µL의 BA072, BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군에 도 9a 및 9b에 도시된 농도로 재현탁하였다. 샘플 플레이트를 4°C에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 차가운 샘플 완충액을 첨가하여 세포를 세척하고, 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 이러한 세척을 1회 반복하였다.

[0441]

11 mL의 FACS 완충액 중에서 PE-표지된 이차 항-인간 IgG(Fab'2) 항체의 최종 각테일을 제조하였다. 50 µL의 이차 항체를 둥근 바닥 96-웰 플레이트에 웰마다 첨가하였다. 4°C에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 차가

운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, PBS 중 1.6% 파라포름알데히드에 재현탁하였다.

[0442] BD LSR Fortesa 유세포 계측기를 사용하여 유세포 계측법에 의해 항체 결합을 측정하였다. 단일 세포 선택을 위해, FSC-A 대 SSC-A의 플롯 및 FSC-A 대 FSC-H의 또 다른 플롯을 사용해 림프구 모집단 상에서 게이팅하기 위해 미염색 대조군 세포를 사용하였다. 각각의 개별 항체로 염색된 세포의 튜브를 사용해, 실험에 사용된 다양한 색상의 보상을 계산하였다. 각 샘플에 대해 50,000개의 이벤트를 기록하였다. 샘플은 다음 모집단을 순차적으로 게이팅하여 분석하였다: FSC-A 대 SSC-A, FSC-H 대 FSC-A, SSC-A 대 LIVE/DEAD, 및 SSC-A 대 PE. MFI를 계산하였다.

[0443] 도 9a 및 9b에 도시된 바와 같이, BA072(도 9a) 및 BA101(도 9b)은 CD96을 발현하는 활성화된 일차 시노볼구스 T 세포에 결합하였다. 도 9a 및 9b에 제시된 항-CD96 항체에 대한 계산된 곡선 아래 면적(AUC) 값은 표 22에 열거되어 있다.

표 22

도 9a 및 9b 에서의 항-CD96 항체에 대한 AUC 값.

항체	곡선 아래 면적(AUC)	표준 오차
BA072	2484	114.7
BA101	1494	57.97
이소형	1274	76.96

[0444]

[0445] 6.1.3 항-CD96 항체는 CD96에 대한 리간드 결합을 차단한다

[0446] 본 실시예에서, CD96과 이의 리간드 PVR(CD155로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 항-CD96 항체의 역량을 시험하였다.

[0447] 부모 항-CD96 항체는 CD96의 인간 이소형 2를 발현하는 CHO 세포에 대한 CD155/PVR-Fc의 결합을 차단한다

[0448] CD96-발현 CHO 세포를 PBS와 함께 1×10^6 개의 세포/mL로 재현탁하였다. 100 μ L의 세포를 96-웰 둥근 바닥 플레이트에 분취하고, 1200 rpm으로 5분 동안 원심분리하고, 상청액은 버렸다. 각 항체(즉, BA07, BA101, 또는 IgG1 이소형 대조군)를 FACS 완충액에서 30 μ g/mL로 제조하였다. 그런 다음, 112 μ L의 이전 희석물을 224 μ L의 샘플 완충액에 피펫팅한 3배 희석물과 함께 항체를 적정하였다. 30 μ g/mL 내지 0.033 μ g/mL 범위의 총 7개의 작업 희석물을 제조하였다. 각 항체 농도별로 50 μ L를 96-웰 플레이트 내의 세포에 첨가하고 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0449] LYNX Rapid R-PE 항체 접합 키트(Bio-Rad/LNK022RPE)를 사용해 PVR-Fc(Sino Biological/10109-H02H-100)를 R-피코에리트린과 접합시켰다. PVR-Fc-PE를 PBS에 5 μ g/mL로 재현탁하고, 50 μ L의 용액을 항체와 함께 세포에 첨가하고, 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 차가운 FACS 완충액을 첨가하여 세포를 세척하였다. 이러한 세척을 1회 반복하고, 세포를 PBS 중 1.6% 파라포름알데히드에 재현탁하였다.

[0450] BD LSR Fortesa 유세포 계측기를 사용하여 유세포 계측법에 의해 항체 결합을 측정하였다. 단일 세포 선택을 위해, FSC-A 대 SSC-A의 플롯 및 FSC-A 대 FSC-H의 또 다른 플롯을 사용해 림프구 모집단 상에서 게이팅하기 위해 미염색 대조군 세포를 사용하였다. 각각의 개별 항체로 염색된 세포의 튜브를 사용해, 실험에 사용된 다양한 색상의 보상을 계산하였다. 각 샘플에 대해 50,000개의 이벤트를 기록하였다. 샘플은 다음 모집단을 순차적으로 게이팅하여 분석하였다: FSC-A 대 SSC-A, FSC-H 대 FSC-A, 및 SSC-A 대 PE. MFI를 계산하였다. 결합 백분율은 다음과 같이 계산하였다: $(\text{MFI}(\text{샘플}) - \text{MFI}(\text{스트랩타비딘 단독}^{\text{배경}})) / (\text{MFI}(\text{항체 없음}^{\text{전체 결합}})) * 100$.

[0451] 도 10a 및 10b에 도시된 바와 같이, BA072(도 10a) 및 BA101(도 10b)은 CD96-발현 세포에 대한 PVR-Fc의 결합을 차단하였다.

[0452] 부모 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 인간 CD96-CHO 세포 결합의 차단

- [0453] 본 실시예에서, 인간 CD96과 이의 리간드 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 BA072 및 BA101의 역량을 시험하였다. 구체적으로, BABA072, BA101, 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 CD96의 인간 이소형 2와 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다.
- [0454] 간략하게, 각 항체(즉, BA072, BA101, 및 이소형 대조군)의 4x 농축된 중간체 모액을 마이크로플레이트에서 제조하였다. 항체를 FACS 완충액에서 1:3으로 연속 희석하였다. 120 µg/mL 내지 0.000677 µg/mL 범위의 총 11개의 희석물을 제조하였다. 그런 다음, 섹션 6.1.2에 기술된 것과 같이 제조된 25 µL의 인간 CD96-CHO 세포를 함유하는 96-웰 둥근 바닥 마이크로플레이트에 25 µL의 각 희석물을 옮겼다. 세포를 4°C에서 30분 동안 항체 희석물과 함께 사전 배양한 후, 다음과 같이 CD96 리간드를 첨가하였다. R-피코에리트린(CD155-His-PE)에 접합된 300 ng/mL의 인간 CD155-His를 함유하는 용액을 FACS 완충액에서 제조하였다. 그런 다음, 인간 CD155-His-PE의 이러한 작업 모액 50 µL를 인간 CD96-CHO 세포 및 항체를 함유하는 마이크로역가 플레이트의 웰에 첨가하였다. 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 유세포 계측법(BD LSR Fortesa 유세포 계측기)로 세포를 분석하였다. FSC-A 대 SSC-A 및 SSC-H 대 SSC-A 상에서 순차적으로 게이팅함으로써 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다. PE에 대한 평균 형광 강도(MFI) 값을 계산하고, GraphPad Prism 소프트웨어에 의해 데이터를 도표화하였다. 각 항체 농도별로, 식 1에 따라, 항체가 없는 가운데 CD155-His-PE와 함께 인큐베이션한 인간 CD96-CHO 세포에 대해 수득한 MFI 값 및 식 1에 따른 인간 CD96-CHO 세포 자가형광(배경)에 대한 MFI 값을 사용해 실험 데이터를 정규화하였다.
- [0455] 식 1
- [0456] 최대 신호 (%) =
- [0457] $(\text{MFI "항체"} - \text{MFI "배경"}) / (\text{MFI "총"} - \text{MFI "배경"})$
- [0458] 식 중
- [0459] "항체"는 BA072 또는 BA101이고
- [0460] "배경"은 세포 단독(항체 또는 CD155-his-PE 없음)이고
- [0461] "총(total)"은 항체의 부재 하에 CD155-His-PE와 함께 인큐베이션한 세포이다.
- [0462] 인간 CD96-CHO 세포에 대한 CD155-His-PE 결합의 50%를 억제하는 항체 농도(IC50)를 결정하였다. GraphPad Prism 소프트웨어를 사용해 4 파라미터 로지스틱 방정식을 사용한 곡선 피팅에 의해 IC50 값을 계산하였다.
- [0463] 도 11a 및 11b에 도시된 바와 같이, BA072(도 11a) 및 BA101(도 11b)은 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 각 항체에 대한 평균 IC50 값 및 95% 신뢰 구간을 계산하여 표 23에 보고하였다.

표 23

인간 CD155에 결합하는 인간 CD96의 이소형 2를 차단하는

항체 BA072 및 BA101에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50(기하 평균), ng/ml	95% CI, ng/ml
BA072	97	56-165
BA101	317	364-382

* 4 개의 실험으로부터 계산됨.

- [0464]
- [0465] 생식선 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 CD96(인간 이소형 2) 발현 CHO 세포 결합의 차단
- [0466] 본 실시예에서, 인간 CD96과 이의 리간드 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 BA072, BA083, 및 BA084의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 인간 CD96의 이소형 2와 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다.
- [0467] 간략하게, R-피코에리트린(CD155-His-PE)에 접합된 200 ng/mL의 인간 CD155-Fc를 함유하는 용액을 FACS 완충액

에서 제조하였다. 그런 다음, 인간 CD155-Fc-PE의 이러한 작업 모액 50 μ L을 96-웰 등근 바닥 마이크로플레이트의 웰에 첨가하였다. 각 항체(즉, BA072, BA083, BA084, 및 이소형 대조군)의 4x 농축된 중간체 모액을 별도의 마이크로플레이트에서 제조하였다. 항체를 FACS 완충액에서 40 μ g/ml에서 시작하여 1:3으로 연속 희석하였다. 총 11개의 작업 희석물을 제조하였다. 그런 다음, 25 μ L의 각 희석액을 50 μ L의 CD155-Fc-PE를 함유하는 마이크로플레이트에 옮겼다. 마지막으로, 섹션 6.1.1에 기술된 바와 같이 제조된 25 μ L의 인간 CD96-CHO 세포(이소형 2)를 각 웰에 첨가하였다. 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 유세포 측정법(BD LSR Fortesa 유세포 측정기)로 세포를 분석하였다. FSC-A 대 SSC-A 및 SSC-H 대 SSC-A 상에서 순차적으로 게이팅함으로써 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다. PE에 대한 평균 형광 강도(MFI) 값을 계산하고, GraphPad Prism 소프트웨어에 의해 데이터를 도표화하고, 섹션 6.1.1에 기술된 것과 같이 분석하였다.

[0468] 도 12a 내지 12c에 도시된 바와 같이, BA072(도 12a), 및 생식선 변이체 BA083(도 12b), 및 BA084(도 12c)는 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 24에 보고되어 있다.

표 24

인간 CD155에 결합하는 인간 CD96의 이소형 2를 차단하는 항체 BA083 및 BA084에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50, ng/ml
BA072	235
BA083	296
BA084	271

* 1개의 실험으로부터 계산됨.

[0469]

[0470] 친화도-성숙 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 CD96(인간 이소형 2) 발현 CHO 세포 결합의 차단

[0471] 본 실시예에서, 인간 CD96과 이의 리간드 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화도-성숙 변이체 BA085, BA086, BA087, BA089, BA090, BA088, BA091, BA092, BA093, 및 BA094의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 인간 CD96의 이소형 2와 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 측정법에 의해 시험관 내에서 시험하였다. 항체 적정농도 30 μ g/ml의 최종 최고 농도에서 시작하였고 CD155-Fc-PE 농도가 1 μ g/ml인 것을 제외하고는, 실험은 섹션 6.1.3에 기술된 것과 같이 설정하였다.

[0472] 도 13a 내지 13k에 도시된 바와 같이, 항-CD96 항체 BA072(도 13a), BA083(도 13b), BA085(도 13c), BA086(도 13d), BA087(도 13e), BA089(도 13f), BA090(도 13g), BA088(도 13h), BA091(도 13i), BA092(도 13j), BA093(도 13k), 및 BA094(도 13l)은 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 25에 보고되어 있다.

표 25

인간 CD155 에 결합하는 인간 CD96 의 이소형 2 를 차단하는
친화도-성숙 항-CD96 항체 변이체에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50, ng/ml
BA072	1655
BA083	1421
BA085	321
BA086	1185
BA088	84
BA087	209
BA089	1408
BA090	2244
BA091	2449
BA092	2856
BA093	998
BA094	559

* 1 개의 실험으로부터 계산됨.

[0473]

[0474]

친화도-성숙 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 인간 CD96(이소형 1) 발현 CHO 세포 결합의 차단

[0475]

본 실시예에서, 인간 CD96의 이소형 1 및 이의 리간드 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화도-성숙 변이체 BA073, BA074, BA078, BA079, BA080, BA081, BA076, BA077, BA082, 및 BA075의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 인간 CD96(이소형 1)과 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다. 항체 적정을 30 µg/ml의 최종 최고 농도에서 시작하였고 CD155-Fc-PE 농도가 1 µg/ml인 것을 제외하고는, 실험은 BA072 생식선 변이체 항체에 대해 기술된 것과 같이(섹션 6.1.3) 설정하였다.

[0476]

도 14a 내지 14l에 도시된 바와 같이, 항-CD96 항체 BA073(도 14a), BA074(도 14b), BA078(도 14c), BA079(도 14d), BA080(도 14e), BA081(도 14f), BA076(도 14g), BA077(도 14h), BA082(도 14i), BA075(도 14j), BA083(도 14k), 및 BA072(도 14l)는 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 26에 보고되어 있다.

표 26

인간 CD155 에 결합하는 인간 CD96 의 이소형 1 을 차단하는
친화도-성숙 항-CD96 항체 변이체에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50(기하 평균), ng/ml
BA073	111.86
BA074	153.17
BA078	124.24
BA079	135.54
BA080	150.74
BA081	132.33
BA076	135.82
BA077	127.3
BA082	144.32
BA075	172.05
BA083	136.65
BA072	141

* 2 개의 실험으로부터 계산됨.

[0477]

[0478]

친화도-성숙 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 CD96(인간 이소형 2) 발현 CHO 세포 결합의 차단

[0479]

본 실시예에서, 인간 CD96의 이소형 2와 이의 리간드 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화도-성숙 변이체 BA073, BA074, BA078, BA079, BA080, BA081, BA076, BA077, BA082, 및 BA075의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 인간 CD96(이소형 2)과 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다. 항체 적정을 30 µg/ml의 최종 최고 농도에서 시작하였고 CD155-Fc-PE 농도가 1 µg/ml인 것을 제외하고는, 실험은 BA072 생식선 변이체 항체에 대해 기술된 것과 같이(섹션 6.1.3) 설정하였다.

[0480]

도 15a 내지 15l에 도시된 바와 같이, 항-CD96 항체 BA073(도 15a), BA074(도 15b), BA078(도 15c), BA079(도 15d), BA080(도 15e), BA081(도 15f), BA076(도 15g), BA077(도 15h), BA082(도 15i), BA075(도 15j), BA083(도 15k), 및 (도 15l)은 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 27에 보고되어 있다.

표 27

인간 CD155 에 결합하는 인간 CD96 의 이소형 2 를 차단하는
친화도-성숙 항-CD96 항체 변이체에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50(기하 평균), ng/ml
BA073	155
BA074	142
BA078	134
BA079	123
BA080	195
BA081	173
BA076	157
BA077	106
BA082	193
BA075	230
BA083	176
BA072	165

* 2 개의 실험으로부터 계산됨.

[0481]

[0482]

생식선 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 CD96(인간 이소형 2) 발현 CHO 세포 결합의 차단

[0483]

본 실시예에서, 인간 CD96의 이소형 2와 이의 리간드 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 BA101, 및 생식선 변이체 BA102, BA103, BA104, BA105, 및 BA106의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군이 CHO 세포에서 과발현된 인간 CD96(이소형 2)과 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 능력을, 항체 적정을 30 µg/ml의 최종 최고 농도로 시작한 것을 제외하고는 BA072 생식선 변이체 항체에 대해 전술한 것과 같이(섹션 6.1.3), 유세포 측정법에 의해 시험관 내에서 시험하였다.

[0484]

도 16a 내지 16f에 도시된 바와 같이, 항-CD96 항체 BA101(도 16a), BA102(도 16b), BA103(도 16c), BA104(도 16d), BA105(도 16e), 및 BA106(도 16f)은 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 28에 보고되어 있다.

표 28

인간 CD155 에 결합하는 인간 CD96 을 차단하는 항체 BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, 및 BA106 에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50, ng/ml
BA101	1421
BA102	1383
BA103	1379
BA104	1488
BA105	1499
BA106	1571

* 1 개의 실험으로부터 계산됨.

[0485]

[0486] 생식선 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 CD96(인간 이소형 2) 발현 CHO 세포 결합의 차단

[0487] 본 실시예에서, 인간 CD96과 이의 리간드 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 BA101 및 변이체 BA107의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 인간 CD96의 이소형 2와 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다. 항체 적정을 15 µg/ml의 최종 최고 농도에서 시작하였다는 것을 제외하고는, 실험은 BA072 생식선 변이체 항체에 대해 기술된 것과 같이(섹션 6.1.3) 설정하였다.

[0488] 도 17a 및 17b에 도시된 바와 같이, BA101(도 17a) 및 BA107(도 17b) 항체는 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 29에 보고되어 있다.

표 29

인간 CD155 에 결합하는 인간 CD96 을 차단하는 항체 BA101 및 BA107 에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50, ng/ml
BA101	1419
BA107	2302

* 1 개의 실험으로부터 계산됨.

[0489]

[0490] 생식선 항-CD96 항체에 의한 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 시노물구스 원숭이 CD96(이소형 2) 발현 CHO 세포 결합의 차단

[0491] 본 실시예에서, 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2(서열번호 133)와 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 BA072, 및 생식선 변이체 BA083 및 BA084의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2와 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다.

[0492] 간략하게, R-피코에리트린(CD155-His-PE)에 접합된 200 ng/mL의 인간 CD155-Fc를 함유하는 용액을 FACS 완충액에서 제조하였다. 그런 다음, 인간 CD155-Fc-PE의 이러한 작업 모액 50 µL을 96-웰 등근 바닥 마이크로플레이트의 웰에 첨가하였다. 각 항체(즉, BA072, BA083, BA084, 및 이소형 대조군)의 4x 농축된 중간체 모액을 별도의 마이크로플레이트에서 제조하였다. 항체를 FACS 완충액에서 30 µg/ml에서 시작하여 1:3으로 연속 희석하였다. 총 11개의 작업 희석물을 제조하였다. 그런 다음, 25 µL의 각 희석액을 50 µL의 CD155-Fc-PE를 함유하는

마이크로플레이트에 옮겼다. 마지막으로, 섹션 6.1.2에 기술된 바와 같이 제조된 25 μ L의 시노물구스 원숭이 CD96 발현 CHO 세포의 이소형 2를 각 웰에 첨가하였다. 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척하고, 유세포 계측법(BD LSR Fortesa 유세포 계측기)로 세포를 분석하였다. FSC-A 대 SSC-A 및 SSC-H 대 SSC-A 상에서 순차적으로 게이팅함으로써 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다. PE에 대한 평균 형광 강도(MFI) 값을 계산하고, GraphPad Prism 소프트웨어에 의해 데이터를 도표화하고, 섹션 6.1.2에 기술된 것과 같이 분석하였다.

[0493] 도 18a 내지 18c에 도시된 바와 같이, BA072(도 18a) 및 생식선 변이체 BA083(도 18b) 및 BA084(도 18c)는 CD155에 대한 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2를 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 30에 보고되어 있다.

표 30

**인간 CD155 에 결합하는 시노물구스 원숭이 CD96 의 이소형 2 를
차단하는 항체 BA072, BA083, 및 BA084 에 대한 IC50 값.***

항체 명칭	IC50, ng/ml
BA072	425
BA083	611
BA084	459

* 1 개의 실험으로부터 계산됨.

[0494]

[0495] *가용성 인간 CD155/PVR에 대한 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2를 발현하는 CHO 세포 결합의 친화도-성숙 항-CD96 항체에 의한 차단*

[0496] 본 실시예에서, 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2와 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화도-성숙 변이체 BA085, BA086, BA088, BA087, BA089, BA090, BA091, BA092, BA093, 및 BA094의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2와 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다. 항체 적정을 30 μ g/ml의 최종 최고 농도에서 시작하였고 CD155-Fc-PE 농도가 1 μ g/ml인 것을 제외하고는, 실험은 BA072 생식선 변이체 항체에 대해 기술된 것과 같이(섹션 6.1.3) 설정하였다.

[0497] 도 19a 내지 19i에 도시된 바와 같이, 항-CD96 항체 BA072(도 19a), BA083(도 19b), BA085(도 19c), BA086(도 19d), BA088(도 19e), BA087(도 19f), BA089(도 19g), BA090(도 19h), BA091(도 19i), BA092(도 19j), BA093(도 19k), 및 BA094(도 19l)는 CD155에 대한 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2를 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 31에 보고되어 있다.

표 31

인간 CD155 에 결합하는 시노물구스 원숭이 CD96 의 이소형 2 를
차단하는 친화도-성숙 항-CD96 항체 변이체에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50, ng/ml
BA072	645
BA083	821
BA085	537
BA086	378
BA088	390
BA087	451
BA089	401
BA090	941
BA091	886
BA092	1725
BA093	347
BA094	238

* 1 개의 실험으로부터 계산됨.

[0498]

[0499] 가용성 인간 CD155/PVR에 대한 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 1을 발현하는 CHO 세포 결합의 차단

[0500] 본 실시예에서, 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 1과 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화도-성숙 변이체 BA074, BA078, BA079, BA080, BA081, BA076, BA077, BA082, BA075, 및 BA072의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 1과 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 계측법에 의해 시험관 내에서 시험하였다. 항체 적정을 30 µg/ml의 최종 최고 농도에서 시작하였고 CD155-Fc-PE 농도가 1 µg/ml인 것을 제외하고는, 실험은 BA072 생식선 변이체 항체에 대해 기술된 것과 같이(섹션 6.1.3) 설정하였다.

[0501] 도 20a 내지 20l에 도시된 바와 같이, 항-CD96 항체 BA073(도 20a), BA074(도 20b), BA078(도 20c), BA079(도 20d), BA080(도 20e), BA081(도 20f), BA076(도 20g), BA077(도 20h), BA082(도 20i), BA075(도 20j), BA083(도 20k), 및 BA072(도 20l)는 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 32에 보고되어 있다.

표 32

인간 CD155 에 결합하는 시노물구스 CD96 의 이소형 1 을 차단하는 친화도-성숙 항-CD96 항체 변이체에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50(기하 평균), ng/ml
BA073	74
BA074	74
BA078	62
BA079	54
BA080	96
BA081	121
BA076	N/A
BA077	N/A
BA082	99
BA075	142
BA083	298
BA072	365

* 1 개의 실험으로부터 계산된 BA074 를 제외하고, 2 개의 실험으로부터 계산됨.

[0502]

[0503]

가용성 인간 CD155/PVR에 대한 시노물구스 원숭이 CD96(이소형 2) 발현 CHO 세포 결합의 차단

[0504]

본 실시예에서, 시노물구스 원숭이 CD96의 이소형 2와 인간 CD155(PVR로도 지칭됨) 간의 결합을 차단하는 부모 항체 BA072, 생식선 항체 BA083, 및 친화도-성숙 변이체 BA073, BA074, BA078, BA079, BA080, BA081, BA076, BA077, BA082, 및 BA075의 역량을 시험하였다. 구체적으로, 이들 항체 및 이소형 대조군을, CHO 세포에서 과발현된 시노물구스 CD96의 이소형 2와 가용성 인간 CD155 간의 결합을 차단하는 이들의 능력에 대해 유세포 측정법에 의해 시험관 내에서 시험하였다. 항체 적정을 30 µg/ml의 최종 최고 농도에서 시작하였고 CD155-Fc-PE 농도가 1 µg/ml인 것을 제외하고는, 실험은 BA072 생식선 변이체 항체에 대해 기술된 것과 같이(섹션 6.1.3) 설정하였다.

[0505]

도 21a 내지 21l에 도시된 바와 같이, 항-CD96 항체 BA073(도 21a), BA074(도 21b), BA078(도 21c), BA079(도 21d), BA080(도 21e), BA081(도 21f), BA076(도 21g), BA077(도 21h), BA082(도 21i), BA075(도 21j), BA083(도 21k), 또는 BA072(도 21l)는 CD155에 대한 인간 CD96 결합을 부분적으로 차단하였다. 이들 각각의 IC50 값은 표 32에 보고되어 있다.

표 33

인간 CD155 에 결합하는 시노몰구스 CD96 의 이소형 2 를
차단하는 친화도-성숙 항-CD96 항체 변이체에 대한 IC50 값.*

항체 명칭	IC50(기하 평균), ng/ml
BA073	102
BA074	93
BA078	55
BA079	54
BA080	44
BA081	26
BA076	N/A
BA077	N/A
BA082	66
BA075	135
BA083	97
BA072	123

* 2 개의 실험으로부터 계산됨.

[0506]

[0507] 항-CD96 항체는 CD96-발현 세포에 대한 CD155/PVR-발현 세포의 결합을 차단한다

[0508] CD96-발현 CHO 세포 및 PVR-발현 CHO 세포를 PBS로 2회 세척하고, 1200 rpm에서 5분 동안 회전시켰다. 20 µL 를 덜어내서 380 µL의 생존력 검출 염료에 첨가하고, Muse 장치를 사용해 세포를 계수하고 생존력을 확인하였다. 샘플을 1200 rpm으로 5분 동안 원심분리한 다음, PKH26 세포 링커 키트(Sigma/PKH26GL) 또는 PKH67 세포 링커 키트(Sigma/PKH67GL)의 희석물 C와 함께 1×10^7 개의 세포/mL의 최종 농도로 현탁하였다. 4 µL의 PKH26 적 색 염료를 1 mL의 희석물 C에서 제조하여 1 mL의 재현탁된 PVR-발현 CHO 세포에 첨가하고, 4 µL의 PKH67 녹색 염료를 1 mL의 희석물 C에서 제조하여 1 mL의 재현탁된 CD96-발현 CHO 세포에 첨가하였다. 세포를 염료와 함께 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다.

[0509] 10 mL의 PowerCHO 배지를 표지된 세포의 각 튜브에 첨가하고 실온에서 1분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 1200 rpm으로 5분 동안 회전시키고 10 mL의 PowerCHO 배지로 2회 세척하였다.

[0510] 표지된 세포를 10% 열 불활성화 FBS 및 1% HEPES 완충액이 보충된 1 mL의 HBSS에 재현탁하고, 8×10^5 개의 세포 /mL로 재현탁하였다. 25 µL의 표지된 CD96-발현 CHO 세포를 96-웰 등근 바닥 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[0511] 각 항체(즉, BA072, BA101, 이들의 생식선 변이체, 또는 IgG1 이소형 대조군)을 FACS 완충액에서 30 µg/mL로 제조하였다. 그런 다음, 112 µL의 이전 희석물을 30 µg/mL 내지 0.1 µg/mL 범위의 샘플 완충액 224 µL에 피 펫팅한 3배 희석물과 함께 항체를 적정하였다. 각 항체 농도별로 25 µL를 96-웰 플레이트 내의 세포에 첨가하 고 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 중간에 세척하지 않고, 25 µL의 표지된 PVR-발현 CHO 세포를 96-웰 플레이트의 각 웰에 웰 당 총 75 µL씩 첨가하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 45분 동안 인큐베이션하였다.

[0512] BD LSR Fortesa 유세포 분석기를 사용하는 유세포 계측법에 의해 접합 형성을 즉시 측정하였다. 각각의 염료로 염색된 세포 튜브를 사용하여 적색 PKH26-표지된 세포(PE 채널) 및 녹색 PKH67-표지된 세포(FITC 채널)의 보상

을 계산하였다. 각 샘플에 대해 50,000개의 이벤트를 기록하였다. 샘플은 다음 모집단을 순차적으로 게이팅하여 분석하였다: FSC-A 대 SSC-A, 및 FITC 대 PE. 도 22c에 도시된 바와 같이, 차단이 발생하지 않을 때, 접합체는 산포도의 사분면 Q2에 나타난다. 블록 항체가 존재하지 않으면 접합체가 형성될 수 없고, 산포도의 사분면 Q2에서 접합체는 검출되지 않는다. 접합 백분율을 계산하고 GraphPad Prism 소프트웨어로 도표화하였다.

[0513] 도 22a 및 22b에 도시된 바와 같이, BA072 및 BA101은 CD96-발현 세포에 대한 PVR-발현 세포의 결합(접합체 형성)을 투여량 의존적 방식으로 차단하였다. 도 23에 도시된 바와 같이, BA072 및 BA083, 및 BA084는 CD96-발현 세포에 대한 PVR-발현 세포의 결합을 투여량 의존적 방식으로 차단하였다. 도 24에 도시된 바와 같이, BA101, BA102, BA103, BA104, BA105, 및 BA106은 CD96-발현 세포에 대한 PVR-발현 세포의 결합을 차단하였다.

[0514] **6.2 실시예 2: 항-CD96 항체의 기능성 및 병용 치료**

[0515] **6.2.1 항-CD96 항체는 일차 세포에 의한 T_H1 사이토카인 분비를 강화한다**

[0516] *항-CD96 항체는 자극된 PBMC에 의해 IL-2 분비를 투여량 의존적 방식으로 강화한다*

[0517] 항-CD96(BA072 및 BA101) 및 이소형 대조군 항체의 투여량 범위를 1.2 ml 불릿 튜브에서 4x 농도로 제조하였다. 먼저, 200 µg/ml(50 µg/ml의 최종 농도)의 각 항체 600 µL를 R10 배지에서 제조하였다. 그런 다음, 항체를 50 µg/ml에서 0.5 ng/ml의 최종 농도로 10배 희석하여 적정하였다. 96-웰 둥근 바닥 플레이트에서, 25 µl의 각각의 항-CD96 항체 또는 이소형 대조군 항체를 상응하는 웰 내로 피펫팅하였다.

[0518] 각각의 이소형 대조군을 갖는 항-PD-1 항체를 R10 배지에서 20 µg/ml의 4x 최종 농도(5 µg/ml의 최종 농도)로 제조하였다. 25 µl의 항-PD-1 또는 이소형 항체를 이전에 제조된 항체가 포함된 상응하는 웰에 첨가하였다. 인간 PBMC 동결 분취물을 액체 질소로부터 회수한 즉시 37°C의 물에서, 물에 얼음이 뜨는 것을 관찰할 때까지 해동하였다. 세포를 미리 데워 둔 10 mL의 R10 배지에 옮기고, 즉시 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 세포를 계수하고 생존력을 확인하기 위해, 20 µL의 샘플을 덜어내서 380 µL의 생존력 검출 염료에 첨가하고, 혼합하고, Muse 장치를 사용해 판독하였다.

[0519] 샘플을 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리한 다음, R10 배지에서 2×10^6 개의 세포/mL의 최종 농도로 재현탁하였다. 10 µg/ml의 중간체 농도를 만들기 위해, 1000 µg/ml의 SEA 1 µL를 99 µL의 R10에 첨가하여 중간체 모액 농도의 SEA를 제조하였다. 세포를 자극하기 위해, 2 ng/ml의 2x 최종 농도(1 ng/ml의 최종 농도)의 SEA를 위에서 제조한 세포에 첨가하였다. 50 µL의 세포(0.1×10^6 세포/웰)와 SEA의 혼합물을 항체와 함께 상응하는 웰에 첨가하고, 가슴 챔버 내에서 37°C 및 5% CO₂ 하에 4일 동안 인큐베이션하였다.

[0520] 4일 동안 인큐베이션한 후, 인큐베이터로부터 플레이트를 꺼냈다. 그런 다음, 플레이트를 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하였다. 5 µL의 상층액을 사이토카인 분석을 위해 384-웰 AlphaLISA 플레이트에 옮겼다. AlphaLISA 키트(Perkin Elmer)를 사용해 IL-2 분비를 측정하였다. 간략하게, 2.5 mL의 10 X AlphaLISA 면역검정 완충액을 22.5 mL의 물에 피펫팅하여 검정 완충액을 제조하였다. 인간 IL-2 분석물을 사용하여 표준 희석물을 제조하였다. 검정 완충액 중에서 1.6 X AlphaLISA 항-IL-2 수용체 비드와 비오틴화 항-IL-2 항체의 혼합물을 제조하였다. 8 µL를 각 웰에 첨가하고, 실온의 암소에서 인큐베이션하였다. AlphaLISA 플레이트를 2000 rpm으로 잠깐 원심분리하였다. 검정 완충액 중에서 2.3 X 스트렙타비딘 공여자 비드 중간체 모액을 제조하였다. 10 µL를 각 웰에 첨가하고, 실온의 암소에서 인큐베이션하였다. AlphaLISA 플레이트를 2000 rpm으로 잠깐 원심분리하였다. 상대 광 단위(RLU)는 EnVision 플레이트 판독기 상에서 AlphaScreen 프로토콜을 사용하여 측정하였다. 결과를 GraphPad Prism에 도표화하고, 독립표본 t-검정(unpaired t-test)을 사용해 통계적 분석을 수행하였다.

[0521] 도 25a 내지 25h에 도시된 바와 같이, BA072 또는 BA101은 항-PD-1이 없거나 있는 모든 경우에 이소형 대조군에 비해 IL-2 분비를 평균적으로 강화하였다. 이러한 반응은 일반적으로 투여량 의존적이었다. 도 25a 내지 25d는 제1 공여자에 대한 제1 실험을 나타내고, 도 25e 내지 25h는 제2 공여자에 대한 제2 실험을 나타낸다.

[0522] *항-CD96 친화도 성숙 항-CD96 항체는 자극된 PBMC에 의한 IL-2 분비를 강화시킨다*

[0523] 본 실시예의 실험은 하기 변경 사항을 제외하고는 상기 본 섹션에서의 개략적인 절차에 따라 수행하였다. 항체(BA072, 이의 친화도-성숙 변이체, 또는 IgG1 이소형 대조군 항체)를 1.2 ml 불릿 튜브에서 0.2 µg/ml의 4x 농도(0.05 µg/ml의 최종 농도)로 제조하고, 각 항체의 25 µl를 96-웰 플레이트 내의 상응하는 웰에 첨가하였다.

[0524] 도 26a 내지 26f에 도시된 바와 같이, BA083, BA073, BA080, 및 BA076은 이소형 대조군과 비교했을 때, 항-PD-

1의 존재와 무관하게 모든 공여자에서 IL-2 분비를 증가시켰다. 도 26a 및 26b는 항-PD-1 항체가 없을 때(도 26a)와 있을 때(도 26b)의 하나의 실험을 나타낸다. 도 26c 및 26d는 상이한 공여자를 이용한 제2 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 26c)와 있을 때(도 26d)의 실험을 나타낸다. 도 26e 및 26f는 상이한 공여자를 이용한 제3 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 26e)와 있을 때(도 26f)의 실험을 나타낸다.

[0525] 도 27a 내지 27f에 도시된 바와 같이, BA072, BA074, BA079, BA081, BA077, BA082, 및 BA075는 항-PD-1이 없거나 있는 모든 경우에 이소형 대조군에 비해 IL-2 분비를 평균적으로 강화하였다. 도 27a 및 27b는 항PD-1이 없을 때(도 27a)와 있을 때(도 27b)의 하나의 실험을 나타낸다. 도 27c 및 27d는 상이한 공여자를 이용한 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 27c)와 있을 때(도 27d)의 제2 실험을 나타낸다. 도 27e 및 27f는 상이한 공여자를 이용한 제3 실험으로서, 항-PD-1 항체가 없을 때(도 27e)와 있을 때(도 27f)의 실험을 나타낸다.

[0526] **6.2.2 인간 T 세포 리포터 검정에서, 항-CD96 항체는 인간 CD96을 차단하고 TCR-NFAT 및 NFκB 신호전달을 증가시킨다**

[0527] *NFAT-Luc* 및 *NFκB-Luc* Jurkat 세포에서 CD96의 차단

[0528] CD96 및 NFAT-루시페라아제 또는 NFκB-루시페라아제를 발현하도록 내부적으로 조작된 Jurkat 세포를 1 μg/mL의 퓨로마이신과 함께 R10 배지에서 배양하였다. 이들 Jurkat 리포터 세포를 1200 rpm에서 5분 동안 회전시키고, R10 배지에 1x10⁶개의 세포/mL로 재현탁하였다. 항-CD28 항체(BD Biosciences/347698)를 NFκB-루시페라아제 리포터 Jurkat 세포에만 2 μg/mL의 4x 최종 농도(0.5 μg/mL의 최종 농도)로 첨가하였다. 25 μL의 리포터 세포를 분석 플레이트 상의 상응하는 웰에 CHO 세포 및 항체와 함께 첨가하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 4시간 동안 인큐베이션하였다.

[0529] 본 실시예에서, 가용성 BA072가 CD96-발현 리포터 세포와 PVR-발현 세포 간의 결합을 차단하고 NFAT 및 NFκB를 통한 T 세포 수용체(TCR) 신호전달을 강화하는 역할을 시험하였다.

[0530] 높은 수준의 PVR 및 항-CD3(클론 OKT3)을 발현하도록 내부적으로 조작된 분류된 클론성 CHO 세포를 5x10⁵개의 세포/mL로 R10 배지에 재현탁하였다. 50 μL의 세포(2.5x10⁴개의 세포)를 바닥이 편평한 백색 96-웰 검정 플레이트 상에 도말하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 4시간 동안 인큐베이션하여 부착시켰다.

[0531] BA072 및 IgG1 이소형 대조군 항체를 R10 배지에서 40 μg/mL의 4x 최종 농도(10 μg/mL의 최종 농도)로 제조하고, 112 μL의 이전 희석물을 224 μL의 샘플 완충액에 피펫팅한 3배 희석물과 함께 적정하였다. 4시간의 인큐베이션 후, 각 항체 농도의 25 μL를 검정 플레이트 내의 CHO 세포가 부착된 상응하는 웰에 첨가하였다.

[0532] 4시간 후, 플레이트를 15분 동안 실온으로 평형화시킨 다음, 100 μL의 나노-Glo 루시페라아제 검정 시약(Promega/N1120)을 웰마다 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온에서 5분 동안 인큐베이션하고, 플레이트 판독기(Envision)를 사용하여 발광을 측정하였다. RLU를 계산하였다: RLU_(유도) - RLU_(배경). 델타 RLU는 다음과 같이 계산하고: RLU(BA072) - RLU(이소형), GraphPad Prism을 사용해 도표화하였다.

[0533] 도 28a 및 28b에 도시된 바와 같이, BA072는 인간 CD96-발현 Jurkat 리포터 세포(도 28c)에서 이소형 대조군에 비해 TCR-NFAT(도 28a) 및 NFκB(도 28b) 신호전달을 모두 증가시켰다.

[0534] 유사한 실험에서, CD96 유도 신호전달에 대한 CD226 발현의 영향을 조사하였다. 실험은 도 28a 내지 28c에 대해 전술한 바와 같이 수행하였지만; 사용된 리포터 세포는 CD96 및 NFAT-루시페라아제를 발현하도록 내부적으로 조작된 Jurkat 세포(도 29a) 또는 CD96 및 CD226이 녹아아웃된 NFAT-루시페라아제를 발현하도록 내부적으로 조작된 Jurkat 세포(도 29b)였다. 도 29a 및 29b에 도시된 바와 같이, BA072는 이소형 대조군에 비해 TCR-NFAT를 증가시켰는데, 이는 이러한 효과가 CD226 발현에 의존적이지 않았음을 보여준다.

[0535] **6.3실시예 3: 항-CD96 항체의 Fc 변이체**

[0536] 본 실시예에서, BA072의 결합 및 기능적 활성에 대한 Fc 영역/FcγR 상호작용의 영향을 분석하였다. 특히, 표 34에 요약된 바와 같이, BA072의 VH 영역은 다양한 Fc 백본을 이용해 발현시켰다.

표 34

BA072의 Fc 변이체.

항체 명칭	항체 설명(EU 넘버링 체계에 따라 넘버링됨)	중쇄 서열번호	경쇄 서열번호
BA072	IgG1	76	102
BA108	BA072의 N297A 변이체	116	102
BA109	BA072의 S239D/A330L/I332E 변이체	118	102
BA110	BA072의 S267E/L328F 변이체	120	102

[0537]

[0538]

그런 다음, BA072의 이러한 Fc 변이체들을 후술한 것과 같은 기능 검정에서 시험하였다.

[0539]

6.3.1 BA072의 Fc 변이체는 CD16⁺ NK 세포와의 공배양물에서 CD96⁺ Jurkat 세포를 더 강하게 사멸시켰다

[0540]

CD96-발현 Jurkat 세포와 CD16-발현 자연 살해(NK) 세포의 공배양물에서 BA072의 Fc 변이체가 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC) 활성을 유도하는 역량에 대해 조사하였다. 간략하게, 10% 소 태아 혈청(Benchmark 카탈로그 #100-106, 로트 A69E00F) 및 1% Pen Step 글루타민(Gibco 카탈로그 #10378-016)이 보충된 RPMI 1640(Corning Catalog #10-040-CM)에서 Jurkat 세포를 배양하였다. 5% 인간 혈청(Sigma 카탈로그 #H4522), 1% Pen Strep 글루타민(Gibco 카탈로그 #10378-016), 100 단위/mL IL-2(R&D Systems 카탈로그 #202-16), 및 100 단위/mL IL-15(R&D Systems 카탈로그 #247-ILB)가 보충된 RPMI 1640(Corning Catalog #10-040-CM)에서 NK 세포를 배양하였다. 2백만개의 Jurkat 세포를 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 펠릿화하였다. 1 mL의 0.5 μM CellTrace Far Red(Invitrogen 카탈로그 #C34565) 중 펠릿을 PBS(Corning 카탈로그 #21-040-CV)에 재현탁하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 30분 동안 인큐베이션함으로써 세포를 염색하였다. 인큐베이션 후, 9 mL의 PBS를 첨가하고, 세포를 300 g에서 5분 동안 원심분리하여 펠릿화하였다. 그런 다음, 1 μM CellEvent Caspase-3/7 녹색 검출 시약(Invitrogen 카탈로그 #C10423)을 함유하는 Jurkat 배양 배지에 펠릿화된 세포를 재현탁하였다. NK 배양 배지에서 세포를 최종 농도의 3배로 희석하였다. 염색된 Jurkat 세포를 mL 당 62.5만 개의 세포로 희석하고 NK 세포를 mL 당 62.5만 개의 세포로 희석하였다. 384-웰 현미경 플레이트(Greiner, 카탈로그 # 781936)에서 20 μL의 항체, 20 μL의 염색된 Jurkat 세포(12500개), 및 20 μL의 NK 세포(12500개)를 웰마다 피펫팅하여 검정을 수행하였다.

[0541]

검정 직후에, 조절된 환경(37°C, 5% CO₂) 하에 ImageXpress 마이크로 공초점 고함량 현미경(Molecular Devices)을 사용하여 실시간 영상화를 수행하고, 4시간의 과정에 걸쳐 Jurkat 세포 및 카스파제 3/7-양성 Jurkat 세포에 대해 각각 Cy5(CellTrace Far Red) 및 FITC(카스파제 3/7) 채널로부터 30분마다 이미지를 획득하였다. 이미지 분석은 MetaXpress 분석 소프트웨어(Molecular Devices)를 사용하여 수행하였다. Cy5 채널로부터 Jurkat 세포를 식별하였고, FITC 채널로부터 카스파제 3/7 신호의 양을 세포별로 정량화하였다. 배경을 초과하는 카스파제 3/7 강도를 갖는 세포를 세포자멸성으로 지정하였다. 세포자멸성 세포의 수를 조건별 총 세포 수에 대해 정규화하여 사멸 백분율 측정을 결정하였다.

[0542]

도 30a 내지 30c에 도시된 바와 같이, Fc 강화 BA072(BA109)(도 30b)는 CD96-발현 Jurkat 세포의 살해를 BA072(BA108)(도 30a) 및 BA072의 "Fc-침묵" N297A 돌연변이(BA108)(도 30c), 및 이소형 대조군보다 더 큰 정도로 촉진하였다.

[0543]

6.3.2 Fc γRIIIA를 통한 항-CD96 항체 Fc 변이체 신호전달

[0544]

또 다른 실시예에서, Fc γRIIIA^{V158}을 발현하는 리포터 세포를 활성화하는 BA072 Fc 변이체의 역량을 시험하였다.

[0545]

25 μL의 표적 세포(즉, 섹션 6.1.2에 기술된 높은 수준의 인간 CD96을 발현하도록 내부적으로 조작된 Jurkat 세포)를 ADCC 분석 플레이트의 웰에 첨가하였다(1.5 X 10⁶ 세포/mL). 항체(즉, BA072, 이의 Fc 변이체, 또는 상

응하는 이소형 대조군)의 3배 희석물을, 4% 저-IgG FBS(Promega/G711A)가 보충된 보충된 RPMI-1640(ADCC 검정 완충액)에서 30 µg/mL 내지 0.0003 µg/mL 범위의 3x 최종 농도(10 µg/mL 내지 0.0001 µg/mL의 최종 농도 범위)로 제조하였다. 25 µL의 3x 항체 희석물을 표적 세포를 함유하는 검정 플레이트 웰에 첨가하였다. 효과기 세포(즉, 배양물에서 6주 이내에 고 친화도 158 V/V 다형성으로 FcγRIIIA CD16A를 과발현하는 Jurkat NFAT-루시페라아제 리포터 세포)를 ADCC 검정 완충액에 6×10^6 세포/mL로 재현탁하고, 25 µL를 검정 플레이트 상의 각 웰에 첨가하였다(150,000 세포/웰). 그런 다음, 검정 플레이트를 37°C에서 5% CO₂ 하에 20시간 동안 인큐베이션 하였다. 표적 세포 표면 상의 항체/항원 복합체가 효과기 세포 표면 상의 CD16A에 결합하는 것은 리포터 작제물에 대한 신호전달 및 루시페라아제의 발현을 초래하게 된다.

[0546] 다음 날, 플레이트를 15분 동안 실온으로 평형화시킨 다음, 75 µL의 Bio-Glo 루시페라아제 검정 시약(Promega/G7940)을 웰마다 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온에서 5 내지 10분 동안 인큐베이션하고, 플레이트 판독기(Envision)를 사용하여 발광을 측정하였다. RLU를 계산하였다: $RLU_{(유도)} - RLU_{(배경)}$.

[0547] 도 31a 내지 31c에 도시된 바와 같이, FcγRIIIA 결합 및 신호전달을 위해, BA072(도 31a), BA108(도 31c) 및 이소형 대조군은 신호 전달을 나타내지 않은 반면, BA109(도 31b)는 FcγRIIIA를 통해 신호전달을 나타냈다.

[0548] **6.3.3 항-CD96 항체 Fc 변이체에 대한 T 세포 반응**

[0549] 본 실시예에서, BA072의 Fc 변이체가 일차 T 세포:APC 공배양물 검정에서 T 세포 반응을 유도하는 능력을 시험 하였다.

[0550] 항-CD96 항체 BA072(IgG1) 및 BA108(BA072의 Fc 침묵 변이체)을 비롯하여 이소형 대조군 항체의 투여량 범위를 1.2 ml 불릿 튜브에서 2x 농도로 제조하였다. 먼저, 100 µg/ml(50 µg/ml의 최종 농도)의 각 항체 600 µL를 R10 배지에서 제조하였다. 그런 다음, 항체를 50 µg/ml에서 0.05 ng/mL의 최종 농도로 10배 희석하여 적정하였다. 96-웰 둥근 바닥 플레이트에서, 50 µl의 각각의 항-CD96 항체 또는 이소형 대조군 항체를 상응하는 웰 내로 피펫팅하였다.

[0551] 인간 PBMC 동결 분취물을 액체 질소로부터 회수한 즉시 37°C의 물에서, 물에 얼음이 뜨는 것을 관찰할 때까지 해동하였다. 세포를 미리 데워 둔 10 mL의 R10 배지에 옮긴 즉시 1200 rpm으로 5분 동안 원심분리하였다. 20 µL의 각 샘플을 덜어서 380 µL의 생존력 검출 염료에 첨가하고, Muse 장치를 사용해 세포를 계수하고 생존력을 확인하였다.

[0552] 샘플을 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리한 다음, R10 배지에서 2×10^6 개의 세포/mL의 최종 농도로 재현탁하였다. 10 µg/mL의 중간체 농도를 만들기 위해, 1000 µg/mL의 SEA 1 µL를 99 µL의 R10에 첨가하여 중간체 모액 농도의 SEA를 제조하였다. 세포를 자극하기 위해, 1 ng/mL의 SEA를 위에서 제조한 세포에 첨가하였다. 50 µL의 세포(0.1×10^6 세포/웰)와 SEA의 혼합물을 항체와 함께 상응하는 웰에 첨가하고, 가슴 챔버 내에서 37°C 및 5% CO₂ 하에 4일 동안 인큐베이션하였다.

[0553] 4일 동안 인큐베이션한 후, 인큐베이터로부터 플레이트를 꺼냈다. 그런 다음, 플레이트를 2000 rpm에서 2분 동안 원심분리하였다. 5 µL의 상청액을 사이토카인 분석을 위해 384-웰 AlphaLISA 플레이트에 옮겼다. AlphaLISA 키트(Perkin Elmer)를 사용해 IL-2 분비를 측정하였다. 간략하게, 2.5 mL의 10X AlphaLISA 면역검정 완충액을 22.5 mL의 물에 피펫팅하여 검정 완충액을 제조하였다. 인간 IL-2 분석물을 사용하여 표준 희석물을 제조하였다. 검정 완충액 중에서 1.6X AlphaLISA 항-IL-2 수용체 비드와 비오틴화 항-IL-2 항체의 혼합물을 제조하였다. 8 µL를 각 웰에 첨가하고, 실온의 암소에서 인큐베이션하였다. AlphaLISA 플레이트를 2000 rpm으로 잠깐 원심분리하였다. 검정 완충액 중에서 2.3X 스트렙타비딘 공여자 비드 중간체 모액을 제조하였다. 10 µL를 각 웰에 첨가하고, 실온의 암소에서 인큐베이션하였다. AlphaLISA 플레이트를 2000 rpm으로 잠깐 원심분리하였다. 상대 광 단위(RLU)는 EnVision 플레이트 판독기 상에서 AlphaScreen 프로토콜을 사용하여 측정하였다. 결과를 GraphPad Prism에 도표화하고, 독립표본 t-검정(unpaired t-test)을 사용해 통계적 분석을 수행하였다.

[0554] 도 32a 및 32b에 도시된 바와 같이, BA072는 공여자 1 및 공여자 2 모두로부터 유래된 PBMC 샘플에서 이소형 대조군에 비해 강화된 IL-2 분비를 유도하였다. 이러한 반응은 일반적으로 투여량 의존적이었다. BA108에 의해 유도된 IL-2 분비는 이소형 대조군과 비슷하였다.

[0555] **6.4실시예 4: CD96 내재화**

[0556] **6.4.1 CD96-발현 Jurkat 세포에서 CD96의 내재화**

[0557] BA072의 변이체를 CD96-발현 Jurkat 세포에서 CD96의 항체 의존성 내재화를 유도하는 능력에 대해 조사하였다. 간략하게, 10% 소 태아 혈청(Benchmark 카탈로그 #100-106, 로트 A69E00F) 및 1% Pen Step 글루타민(Gibco 카탈로그 #10378-016)이 보충된 RPMI 1640(Corning Catalog #10-040-CM)에서 Jurkat 세포를 배양하였다. 2백만개의 Jurkat 세포를 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 펠릿화하였다. 1 mL의 0.5 μM CellTrace Far Red(Invitrogen 카탈로그 #C34565) 중의 펠릿 및 HaloTag 리간드와 AF488(Promega 카탈로그 #G100A)의 1:500 희석물을 PBS(Corning 카탈로그 #21-040-CV)에 재현탁하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 15분 동안 인큐베이션함으로써 세포를 염색하였다. 인큐베이션 후, 9 mL의 PBS를 첨가하고, 세포를 300 g에서 5분 동안 원심분리하여 펠릿화하였다. 그런 다음, 세포 펠릿을 Jurkat 배양 배지에 재현탁하였다. 항체를 배양 배지에서 2X의 최종 농도(10 μg/mL) 희석하였다. 염색된 Jurkat 세포를 mL 당 40만 개의 세포로 희석하였다. 384-웰 현미경 플레이트(Greiner, 카탈로그 # 781936)에서 30 μL의 항체 및 30 μL의 염색된 Jurkat 세포(12500개)를 웰마다 피펫팅하여 검정을 수행하였다.

[0558] 검정 직후에, 조절된 환경(37°C, 5% CO₂) 하에 ImageXpress 마이크로 공초점 고함량 현미경(Molecular Devices)을 사용하여 실시간 영상화를 수행하고, 8시간의 과정에 걸쳐 Jurkat 세포에 대해 Cy5(CellTrace Far Red) 및 FITC(HaloTag 리간드) 채널로부터 1시간마다 이미지를 획득하였다. 이미지 분석은 MetaXpress 분석 소프트웨어(Molecular Devices)를 사용하여 수행하였다. Cy5 채널로부터 Jurkat 세포를 식별하였고, FITC 채널로부터 HaloTag 리간드 신호의 양을 세포별로 정량화하였다. HaloTag 리간드 강도가 배경을 초과하는 세포는 내재화한 것으로 지정하였다. 내재화된 세포의 수를 조건별 총 세포 수에 대해 정규화하여 내재화 백분을 측정을 결정하였다.

[0559] 도 33a 내지 33d에 도시된 바와 같이, BA072(도 33a), BA101(도 33b), 기준 A(도 33c), 및 PVR-Fc(도 33d)는, CD96-발현 Jurkat 세포 상에서 CD96의 내재화를 이소형 대조군에 비해 더 높은 수준으로 촉진하였다.

[0560] 도 34에 도시된 바와 같이, BA072(도 34a), 및 생식선 변이체 BA083(도 34b) 및 BA084(도 34c)는, CD96-발현 Jurkat 세포 상에서 CD96의 내재화를 이소형 대조군에 비해 더 높은 수준으로 촉진하였다.

[0561] **6.4.2 일차 세포에서 CD96 내재화**

[0562] 본 실시예에서, CD96을 발현하는 일차 활성화 T 세포 내로 항-CD96 항체 BA072의 내재화를 분석하였다. 피롤로벤조디아제핀(PBD)에 접합된 항-인간 IgG Fc 항체를 사용해 BA072 또는 IgG1 이소형 대조군 항체의 내재화를 평가하였다. 이러한 이차 항체 약물 접합체 αHFc-PBD는 항체(예를 들어 BA072)에 결합하여, 항체가 내재화될 때 세포독성 페이로드 PBD를 세포의 세포질 내로 방출시킨다.

[0563] 간략하게, CD96을 발현하는 미리 활성화된 일차 T 세포를 웰당 5 x 10⁴의 밀도로 백색 바닥 조직 배양 플레이트에 도말하였다. 이차 항체 약물 접합체 αHFc-PBD를 사용하여, αHFc-PBD(일차 항체와 1:1)와 함께 BA072 또는 IgG 이소형 대조군 항체의 3배 희석물(3.3 μg/ml 내지 0.003 μg/ml)을 사용해 7점 투여량 적정을 100 μl/웰의 최종 부피로 세포에 첨가하였다. 세포를 일차 항체 및 이차 항체 약물 접합체와 함께 37°C에서 5% CO₂ 하에 72시간 동안 인큐베이션하였다.

[0564] 인큐베이션 후, 90 μl의 재구성된 CellTiter-Glo(Promega)를 각 웰에 첨가하고, 세포를 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 생성된 발광은 Envision 기기(Perkin Elmer)를 사용해 기록하였다.

[0565] 도 35a 및 35b에 도시된 바와 같이, 2개의 별개 공여자에서 BA072는 이소형 대조군보다 더 크게 세포 생존을 감소를 유도하였다. 세포 사멸은 내재화의 마커이기 때문에, 이 결과는 BA072가 이소형 대조군에 비해 CD96의 내재화를 강화한다는 것을 나타낸다.

[0566] **6.5실시예 5: 항-CD96 항체의 에피토프 결합**

[0567] **6.5.1 인간 CD96의 Fc-태그된 전장 이소형 2 또는 인간 CD96의 Fc-태그된 도메인 1에 대한 BA072 및 BA101 Fab의 결합**

[0568] Fc 태그가 있는 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 128), 또는 Fc 태그가 있는 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 130)에 대한 BA072 Fab 및 BA101 Fab의 결합을 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가하였다.

[0569] 간략하게, Biacore T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 실험을 수행하고, Biacore T200 평가 소프트웨어

3.0을 사용하여 센서그램을 시각적으로 검사하였다.

[0570] 구체적으로, 영동 완충액(10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.05% 계면활성제 P20)에 희석시킨 17 μ g/ml의 Fc 태그가 있는 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 128) 및 5 μ g/ml의 Fc 태그가 있는 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 130)을, 약 900 공명 단위(RU)에 도달하도록 약 10 μ l/분의 유속에서 60초 주입을 사용해, 일련의 S Protein A 센서 칩(GE Healthcare Ltd, 카탈로그 #29-1275-56)의 개별 유세포 상에 포획하였다. 단일 유세포를 기준으로서 유지하였다. 100 nM 농도의 BA072 Fab, BA101 Fab, 또는 기준 A Fab를 30 μ l/분의 속도로 각각의 유세포 위에 흘려 3분 동안 결합시킨 다음 20분 동안 해리시켰다. 사이클 사이에, 10 mM 글리신, pH 1.5의 40초 주입으로 센서 칩을 재생시켰다. 센서그램을 Biacore T200 평가 소프트웨어 3.0을 사용하여 시각적으로 검사하였다.

[0571] 도 36a에 도시된 바와 같이, 항-인간 CD96 항체 BA072 Fab, BA101 Fab, 및 기준 A Fab는 인간 CD96의 정제된 재조합 전장 이소형 2(서열번호 128)에 결합하였다. 도 36b에 도시된 바와 같이, BA072 Fab는 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 130)에 결합하였다. 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 130)에 BA101 Fab가 결합할 때 더 제한된 결합이 관찰되었다. 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 130)과 기준 A Fab 사이에서는 결합이 관찰되지 않았다.

[0572] **6.5.2 BA072 및 BA101 Fab의 에피토프 결합**

[0573] Fc 태그가 있는 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 128), 또는 Fc 태그가 있는 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 130)에 대한 BA072 Fab 및 BA101 Fab의 결합을 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가하였다.

[0574] 간략하게, Biacore T200 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 실험을 수행하고, Biacore T200 평가 소프트웨어 3.0을 사용하여 센서그램을 시각적으로 검사하였다.

[0575] 구체적으로, 영동 완충액(10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.05% 계면활성제 P20)에 희석시킨 17 μ g/ml의 Fc 태그가 있는 인간 CD96의 전장 이소형 2(서열번호 128) 및 5 μ g/ml의 Fc 태그가 있는 인간 CD96의 도메인 1(서열번호 130)을, 약 900 공명 단위(RU)에 도달하도록 약 10 μ l/분의 유속에서 60초 주입을 사용해, 일련의 S Protein A 센서 칩(GE Healthcare Ltd, 카탈로그 #29-1275-56)의 개별 유세포 상에 포획하였다. 단일 유세포를 기준으로서 유지하였다. 100 nM 농도의 BA072 Fab 또는 BA101 Fab를 30 μ l/분의 속도로 각각의 유세포 위에 흘려 3분 동안 결합시켰다. Biacore T200의 이중 주입 프로토콜을 사용하여, 결합 단계 직후에, 등물 농도의 초기 Fab + 2차 Fab의 조합(즉, 100 nM BA072 Fab + BA101 Fab, 100 nM BA072 Fab + 기준 A Fab, 100 nM BA101 Fab + BA072 Fab, 또는 100 nM BA101 Fab + BA072 Fab)을 2차로 주입하였다. 이중 Fab 주입물을 30 μ l/분의 속도로 유세포 위에 흘려 3분 동안 결합시킨 다음 10분 동안 해리시켰다. 사이클 사이에, 10 mM 글리신, pH 1.5의 40초 주입으로 센서 칩을 재생시켰다. 센서그램을 Biacore T200 평가 소프트웨어 3.0을 사용하여 시각적으로 검사하였다.

[0576] 도 37a에 도시된 바와 같이, 기준 A Fab는 BA072 Fab가 결합한 후 인간 CD96의 전장 이소형 2에 결합할 수 있었는데, 이는 BA072가 기준 A에 비해 CD96 상에서 상이한 에피토프에 결합함을 시사한다. 도 37b에 도시된 바와 같이, 기준 A Fab는 BA101 Fab가 결합한 후 전장 인간 CD96에 결합할 수 있었는데, 이는 BA101이 기준 A에 비해 CD96 상에서 상이한 에피토프에 결합함을 시사한다. 도 37c에 도시된 바와 같이, 기준 A Fab와 BA101은 BA072 Fab가 결합한 후에 인간 CD96의 도메인 1에 결합할 수 없었다. 도 37d에 도시된 바와 같이, BA101 Fab는 CD96의 도메인 1에 결합할 수 있었다. 기준 A Fab는 BA101 Fab가 결합한 후에 CD96의 도메인 1에 결합할 수 없었다. BA072 Fab는 BA101 Fab가 결합한 후에 CD96의 도메인 1에 결합할 수 있었는데, 이는 BA072가 BA101에 비해 상이한 에피토프에 결합함을 나타낸다.

[0577] * * *

[0578] 본 발명은 본원에 기술된 특정 구현예에 의해 그 범위가 한정되지 않는다. 실제로, 기술된 것 외에도 본 발명의 다양한 변형이 가능함은 전술한 설명과 첨부된 도면으로부터 당업자에게 자명해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속한다.

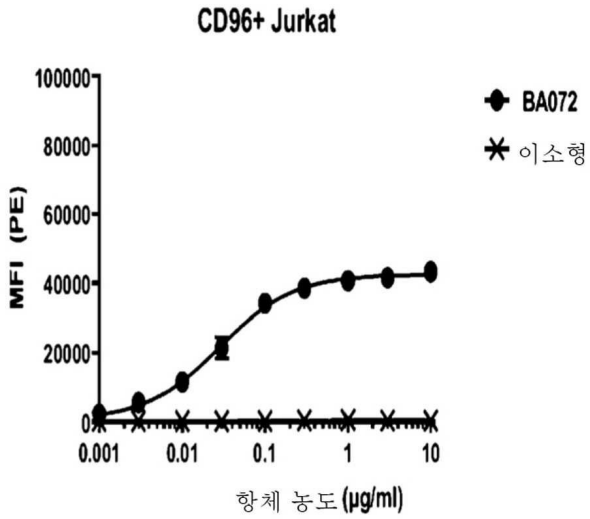
[0579] 본원에 인용된 모든 참조 문헌(예컨대, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)은 마치 각각의 개별 참조 문헌(예컨대, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)이 개별적으로 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참조로 통합된 것과 동일한 정도로 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 참조로서 통합된다.

[0580] 다른 구현예들은 다음 청구 범위에 포함된다.

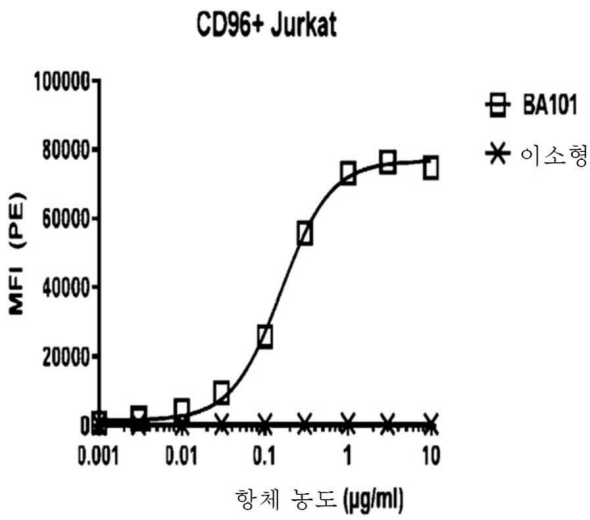
도면

도면1a

CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는 Jurkat 세포에
대한 부모 항-CD96 항체의 결합

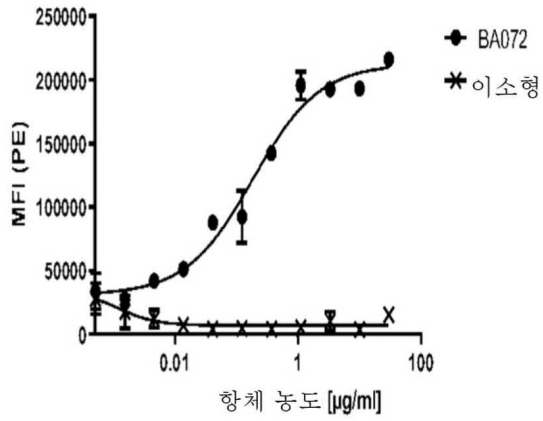


도면1b

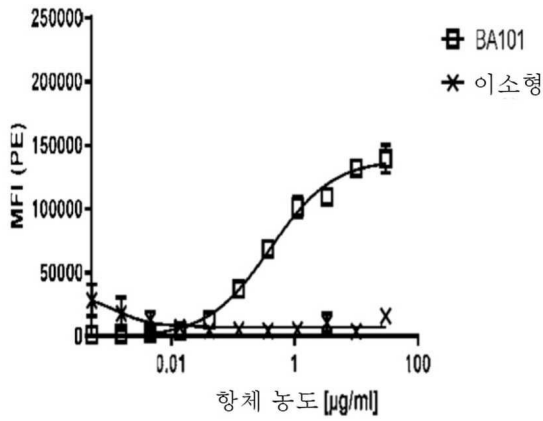


도면2a

CD96 의 인간 이소형 1 을 발현하는 CHO 세포에
대한 부모 항-CD96 항체의 결합

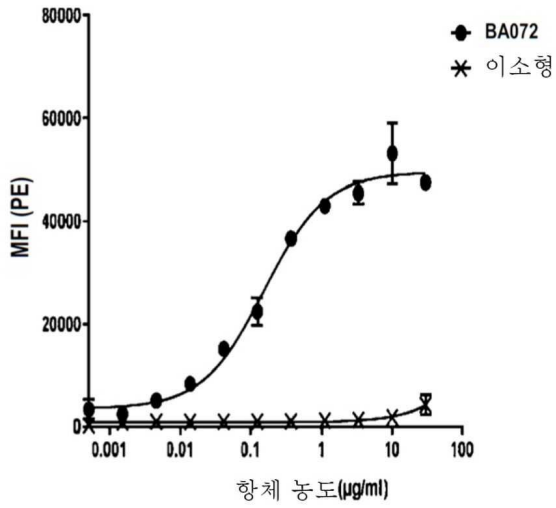


도면2b

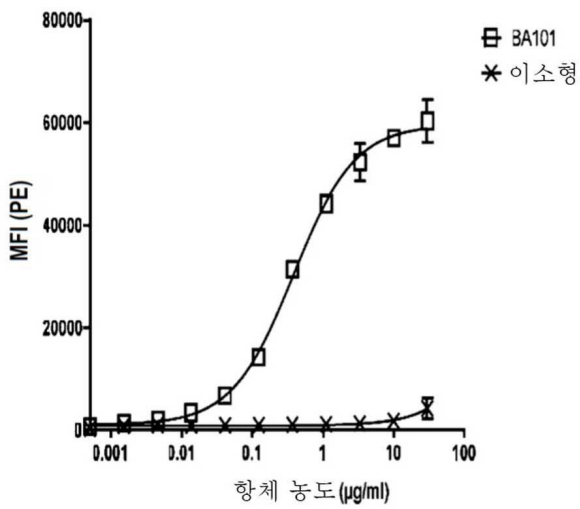


도면3a

CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는 CHO 세포에
대한 부모 항-CD96 항체의 결합

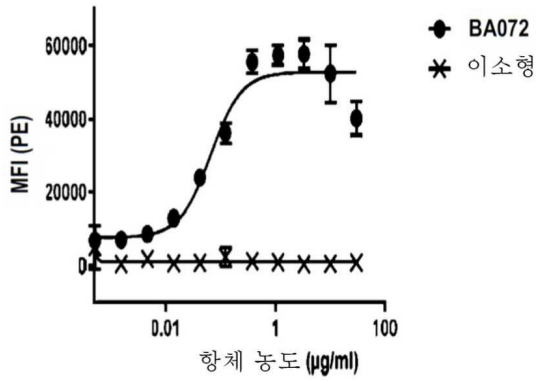


도면3b

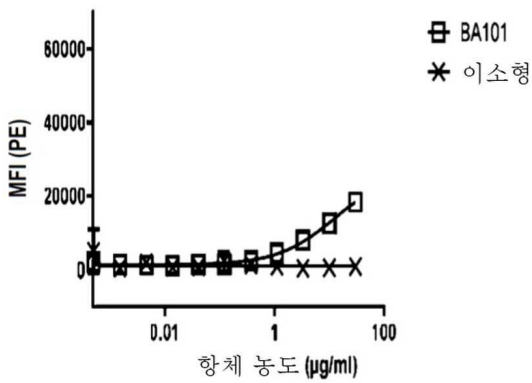


도면4a

시노물구스 CD96 의 이소형 2 를 발현하는
CHO 세포에 대한 부모 항-CD96 항체의 결합

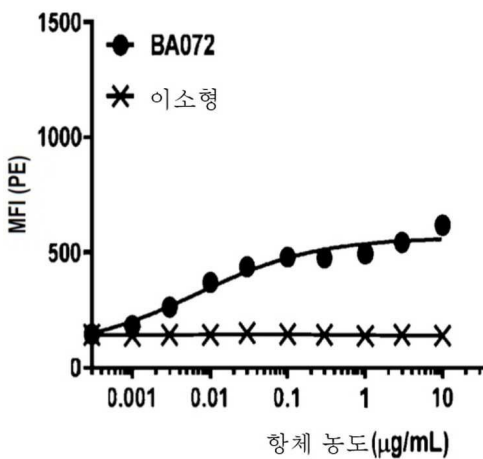


도면4b

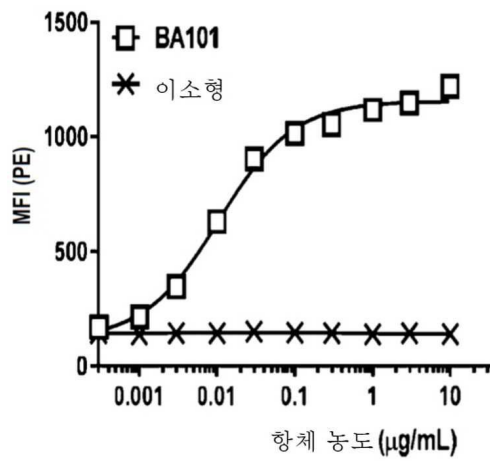


도면5a

CD96 을 발현하는 활성화된 일차 인간 T 세포에
대한 부모 항-CD96 항체의 결합

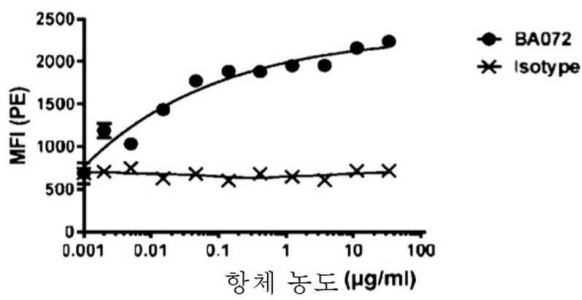


도면5b

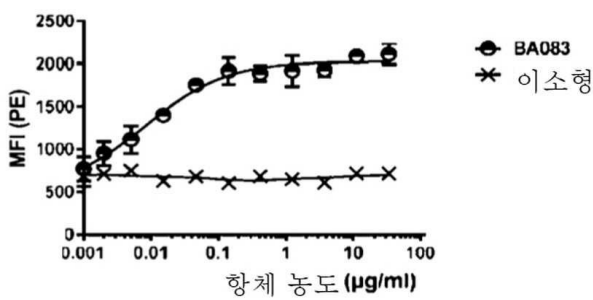


도면6a

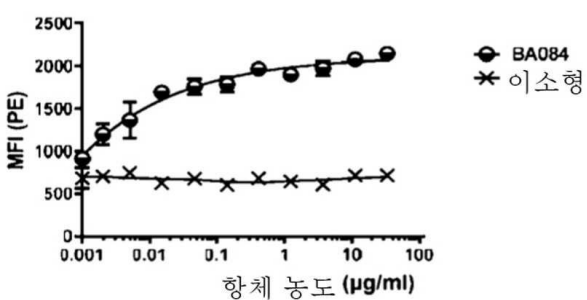
CD96 을 발현하는 활성화된 인간 일차 T 세포에
대한 항-CD96 항체의 결합



도면6b

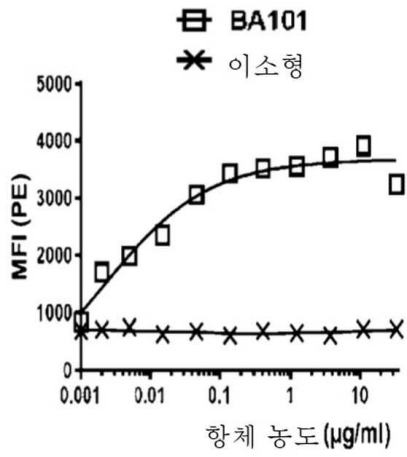


도면6c

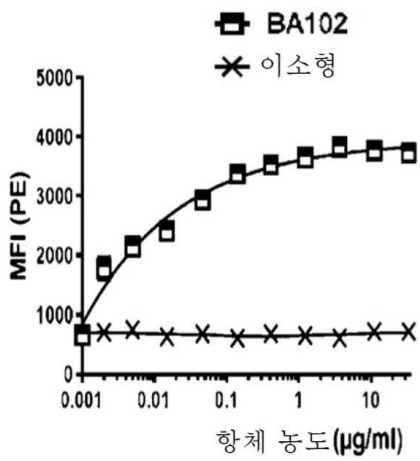


도면7a

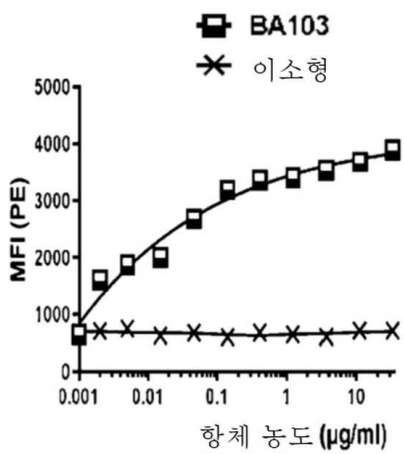
CD96 을 발현하는 인간 일차
세포에 대한 항-CD96 항체의 결합



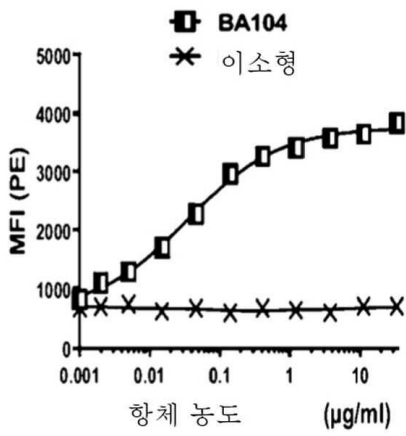
도면7b



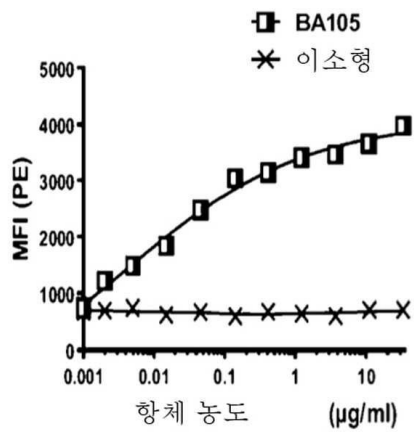
도면7c



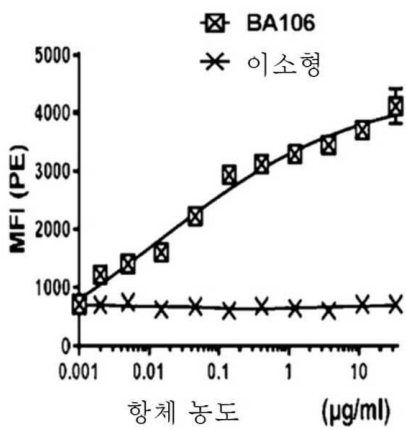
도면7d



도면7e

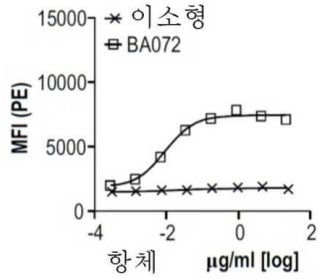


도면7f

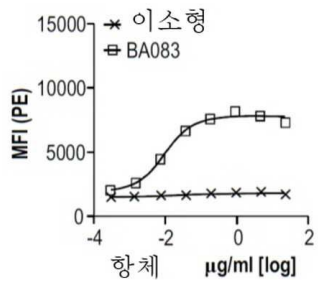


도면8a

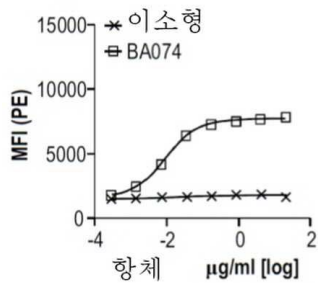
CD96 을 발현하는 NY-ESO-1
형질감염 CD8* T 세포에 대한
항-CD96 항체의 결합



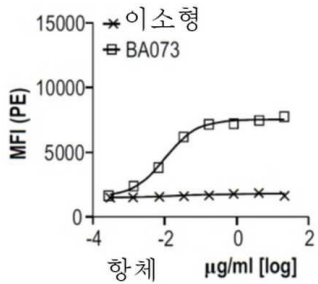
도면8b



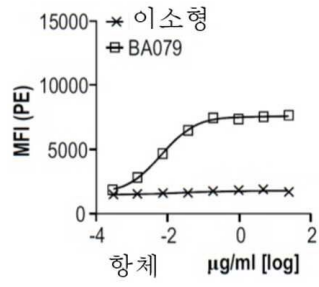
도면8c



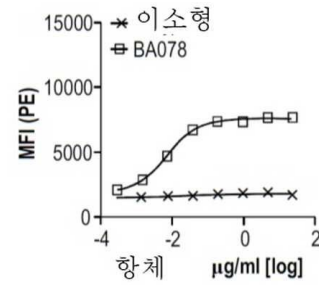
도면8d



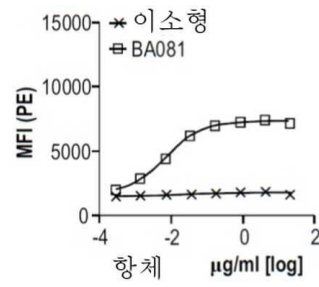
도면8e



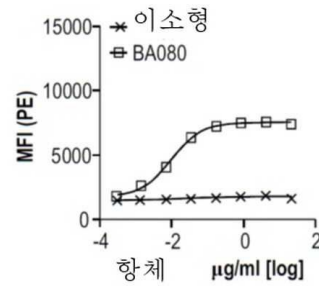
도면8f



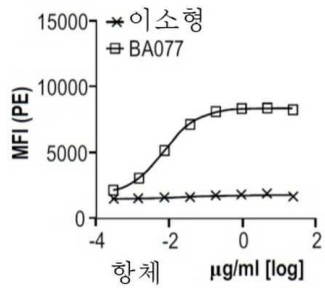
도면8g



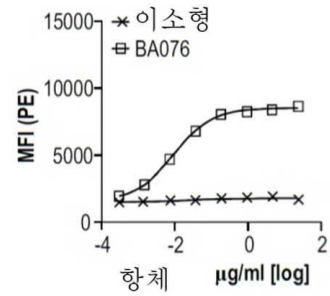
도면8h



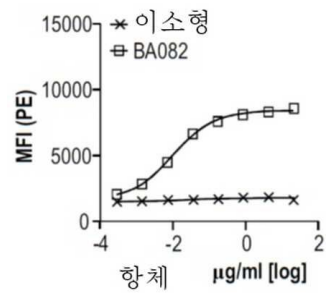
도면8i



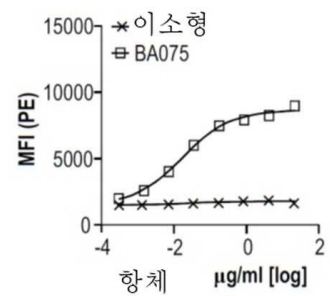
도면8j



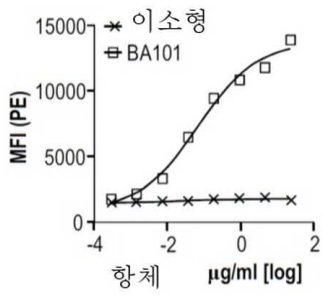
도면8k



도면8l

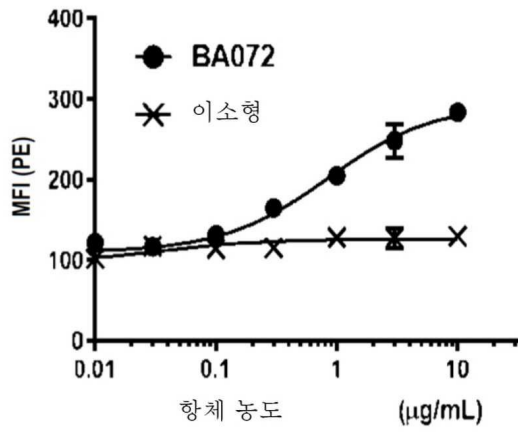


도면8m

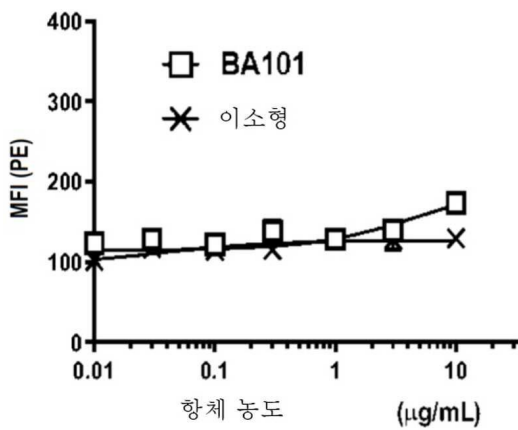


도면9a

CD96 을 발현하는 시노물구스 일차 세포에 대한
부모 항-CD96 항체의 결합

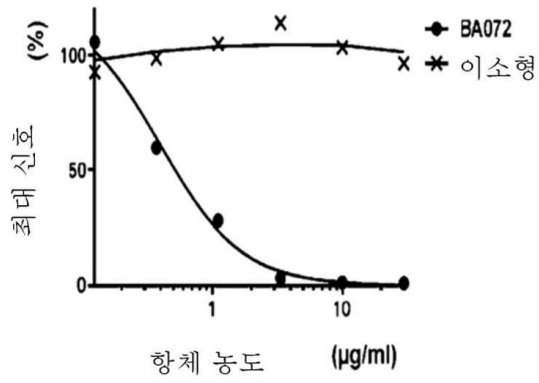


도면9b

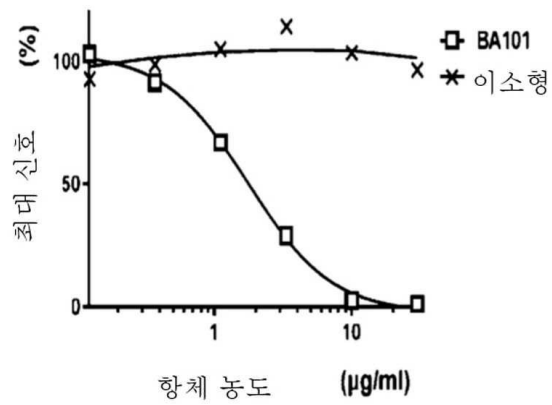


도면10a

CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는 CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의 부모 항-CD96 항체에 의한 차단

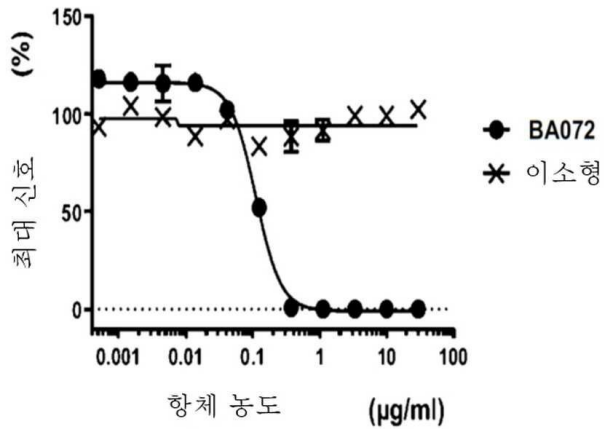


도면10b

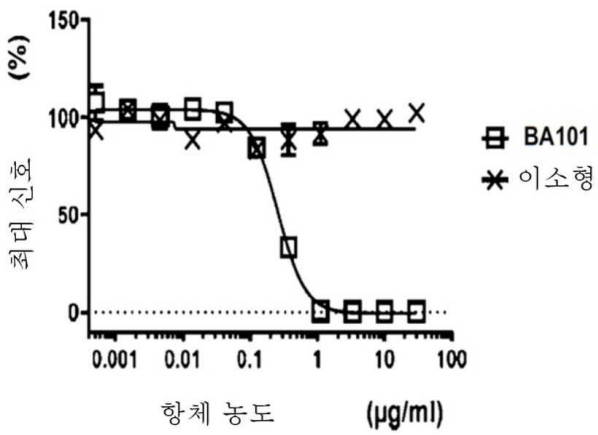


도면11a

CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는 CHO 세포와
PVR-His 간의 결합의 부모 항-CD96 항체에 의한 차단

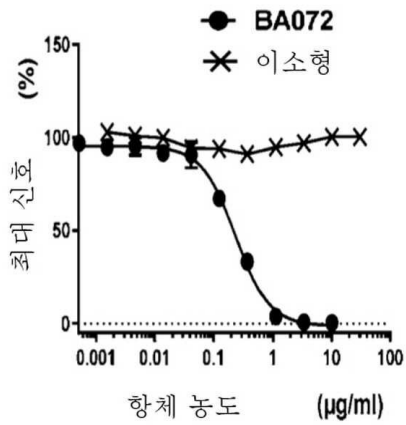


도면11b

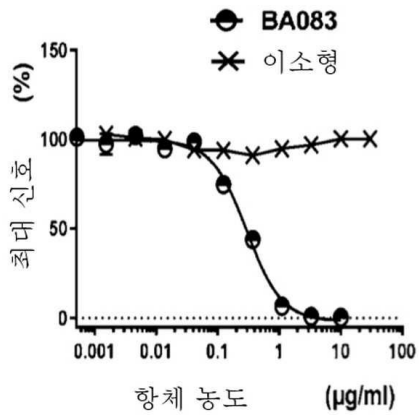


도면12a

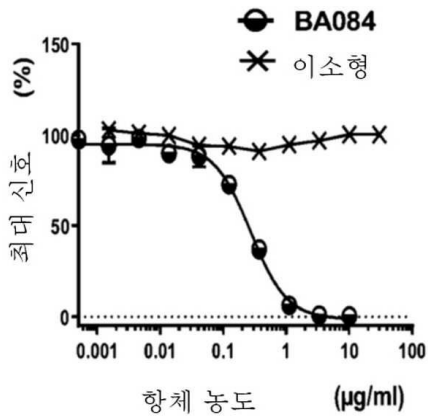
CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는
CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의
항-CD96 항체에 의한 차단



도면12b

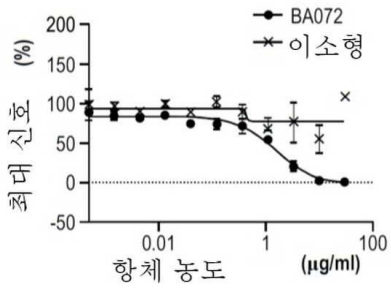


도면12c

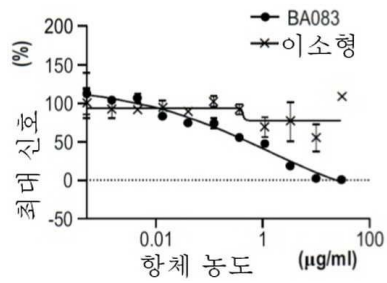


도면13a

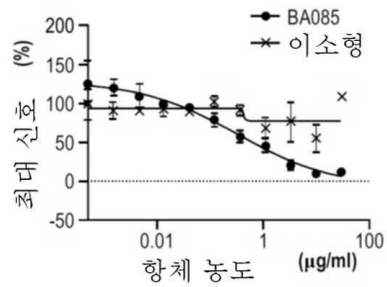
CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는
CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의
항-CD96 항체에 의한 차단



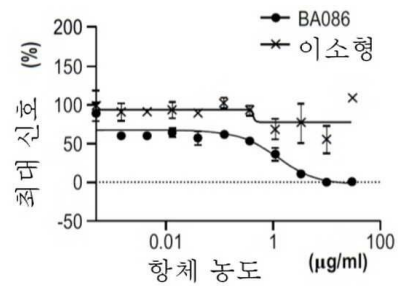
도면13b



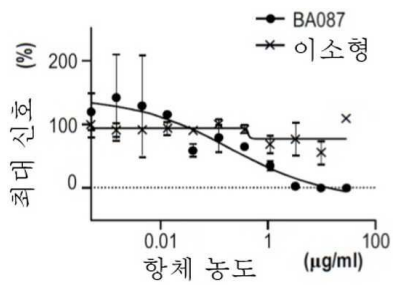
도면13c



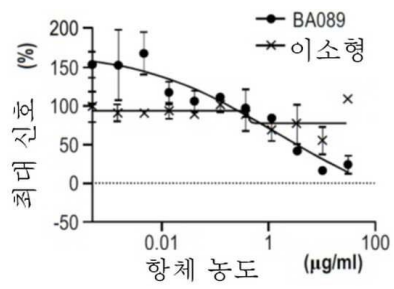
도면13d



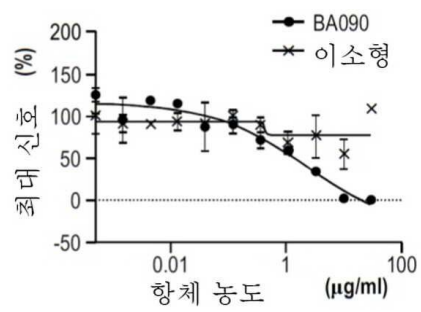
도면13e



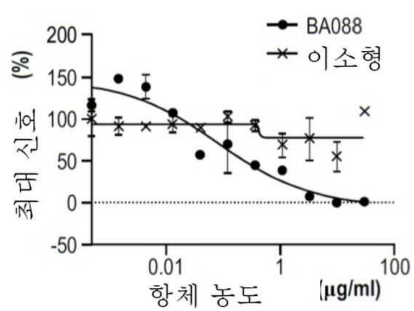
도면13f



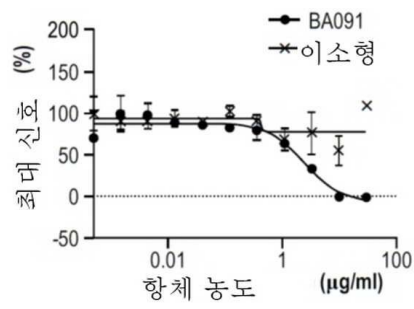
도면13g



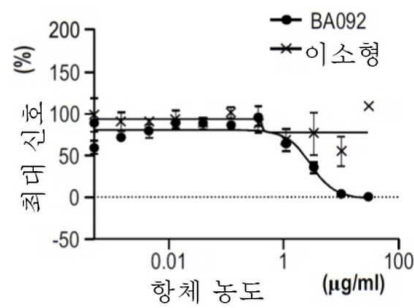
도면13h



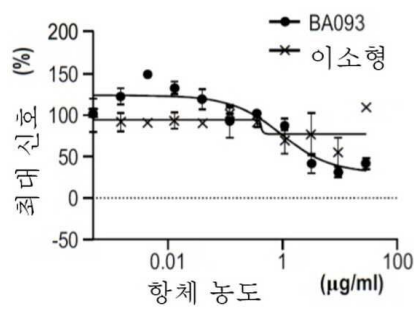
도면13i



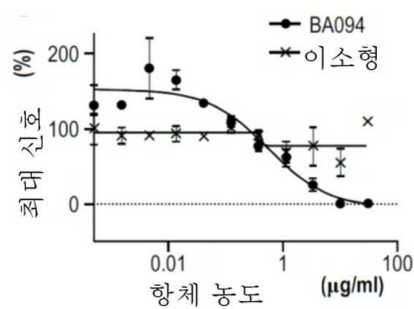
도면13j



도면13k

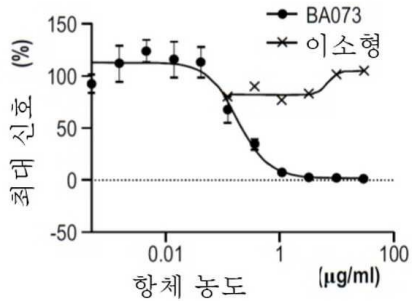


도면13l

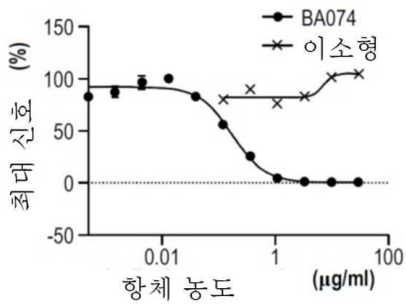


도면14a

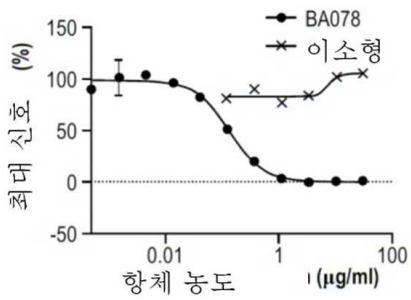
CD96 의 이소형 1 을 발현하는
CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의
항-CD96 항체에 의한 차단



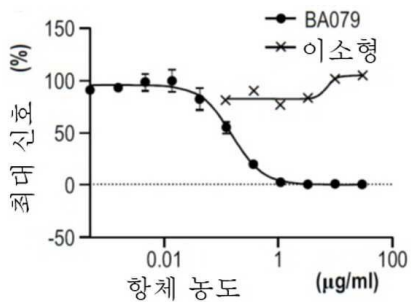
도면14b



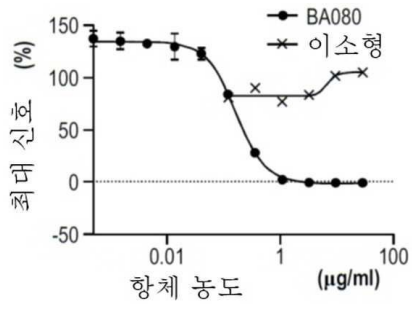
도면14c



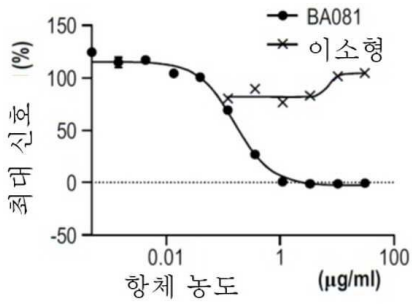
도면14d



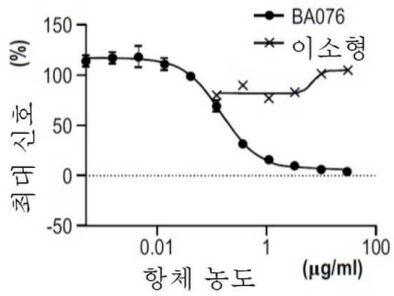
도면14e



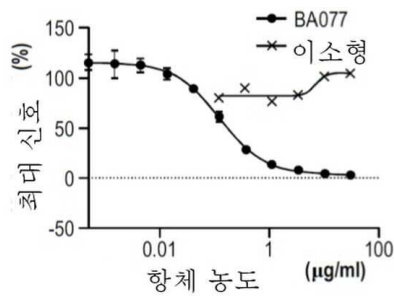
도면14f



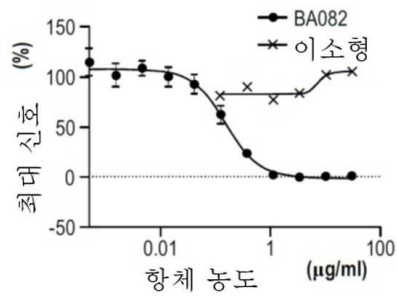
도면14g



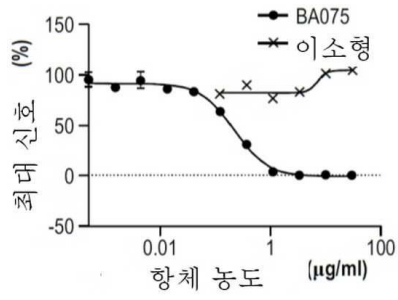
도면14h



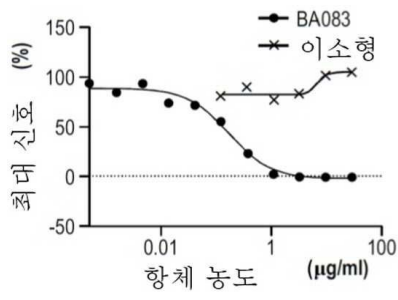
도면14i



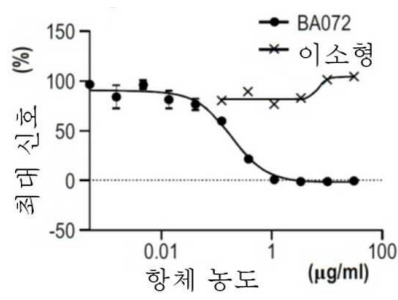
도면14j



도면14k

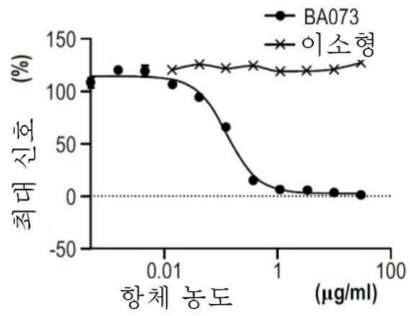


도면14l

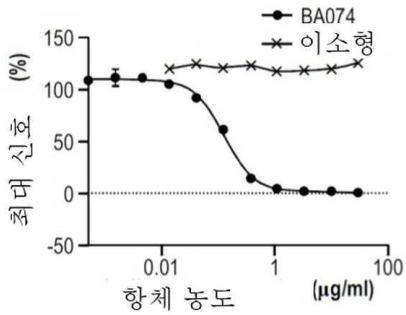


도면15a

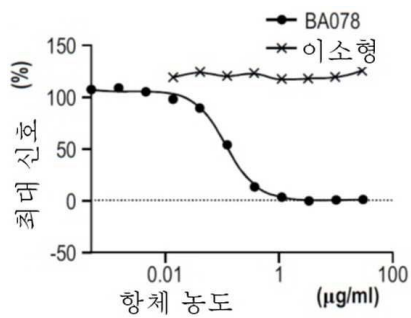
CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는
CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의
항-CD96 항체에 의한 차단



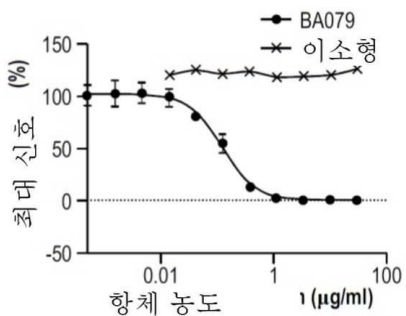
도면15b



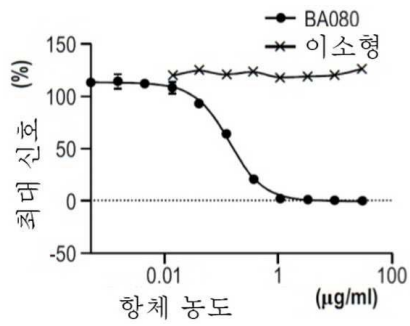
도면15c



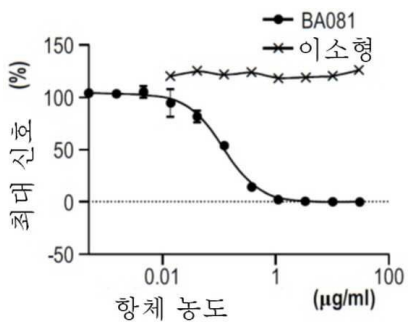
도면15d



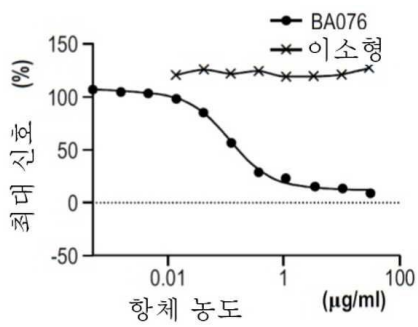
도면15e



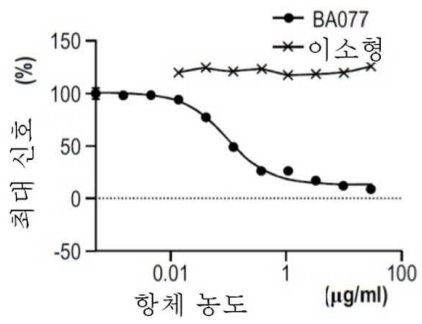
도면15f



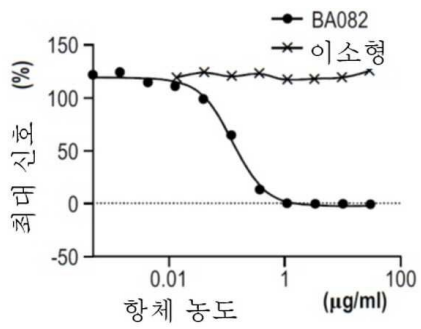
도면15g



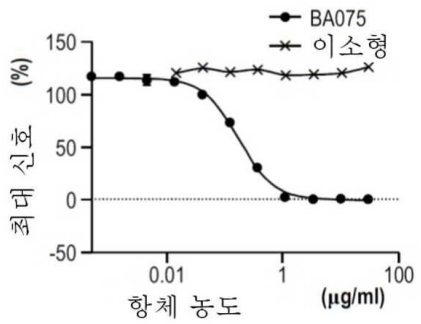
도면15h



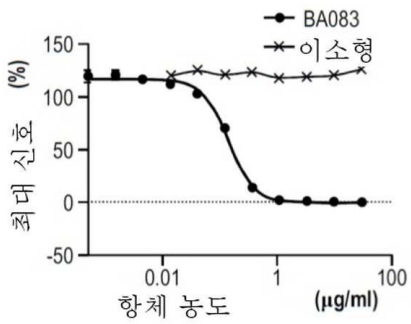
도면15i



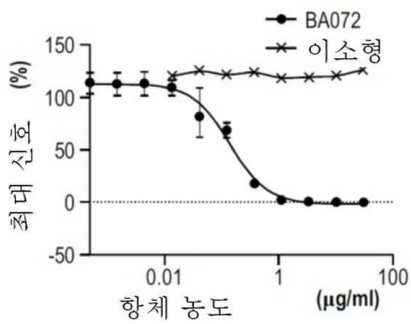
도면15j



도면15k

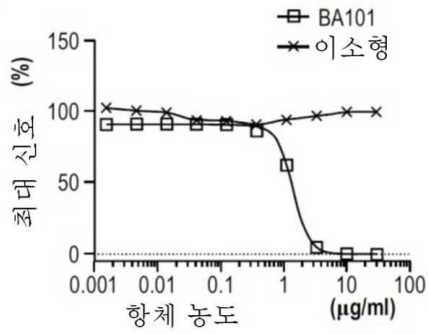


도면15l

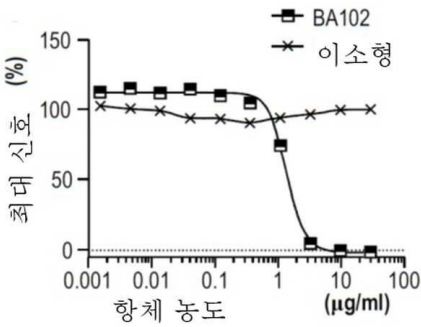


도면16a

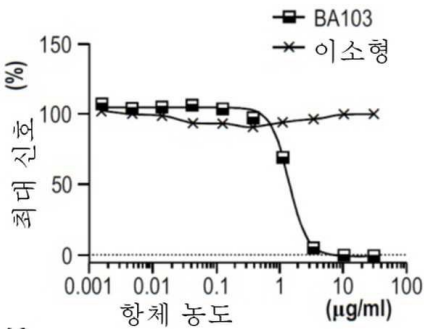
CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는
CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의
항-CD96 항체에 의한 차단



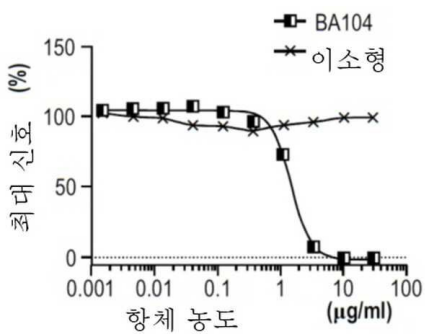
도면16b



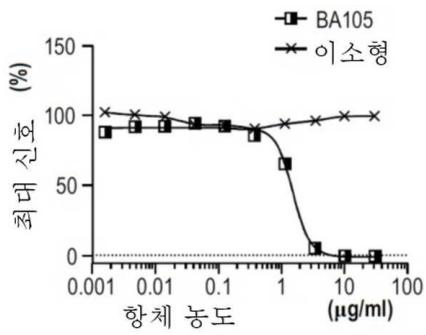
도면16c



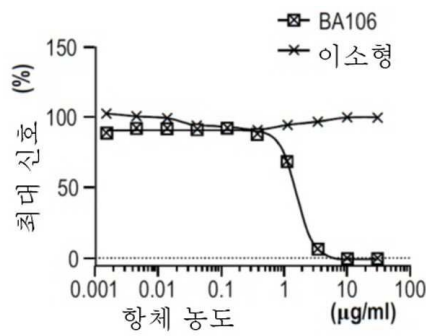
도면16d



도면16e

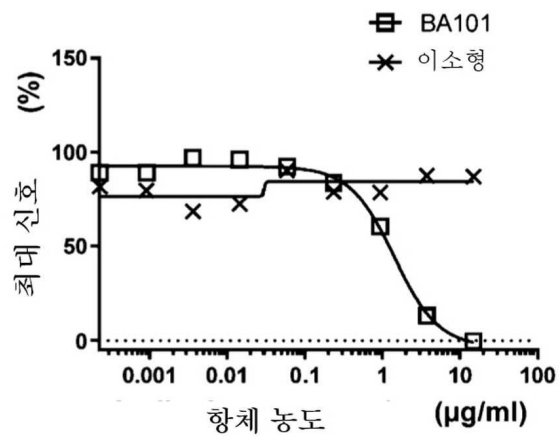


도면16f

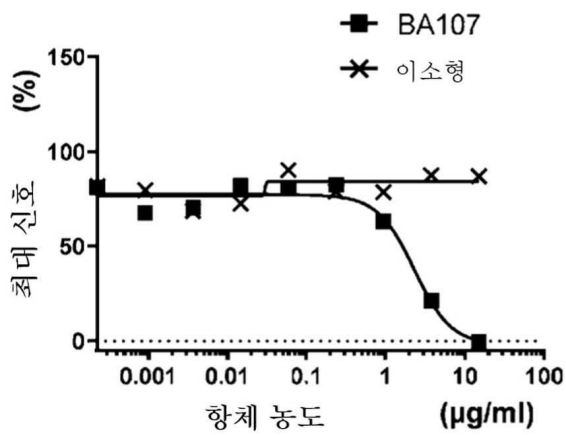


도면17a

CD96 의 인간 이소형 2 를 발현하는
CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의
항-CD96 항체에 의한 차단

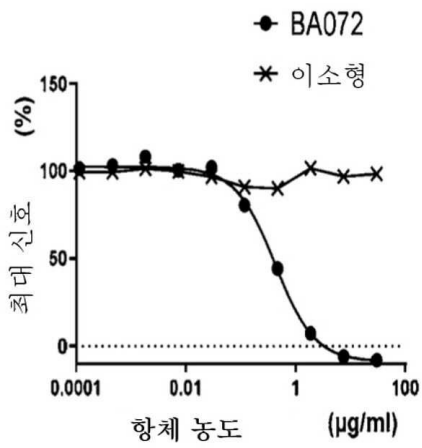


도면17b

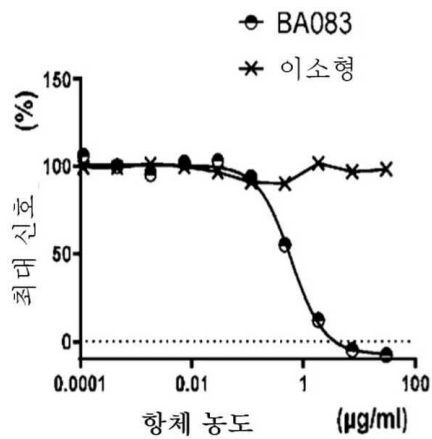


도면18a

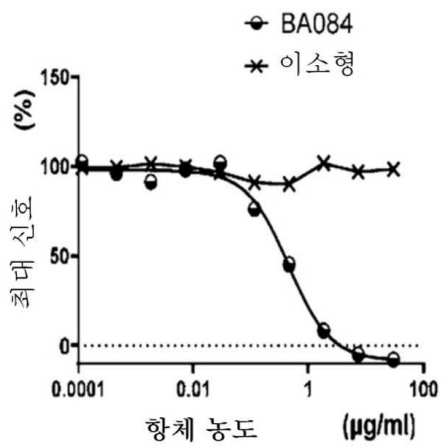
CD96 의 시노플구스 이소형 2 를
 발현하는 CHO 세포와 PVR-Fc 간의
 결합의 항-CD96 항체에 의한 차단



도면18b

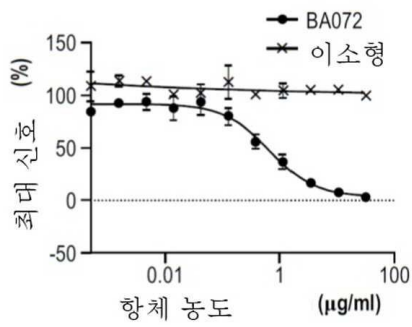


도면18c

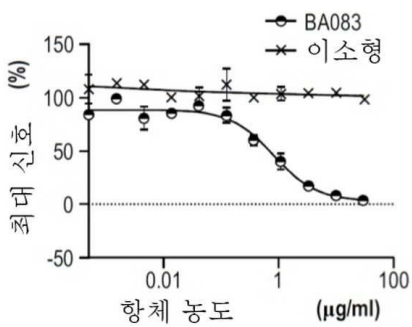


도면19a

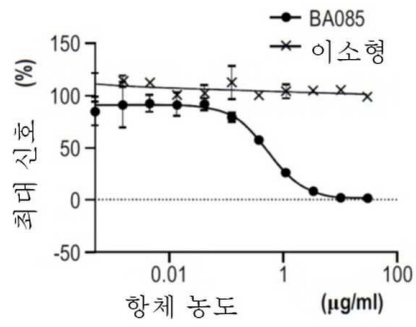
CD96 의 시노플구스 이소형 2 를 발현하는 CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의 항-CD96 항체에 의한 차단



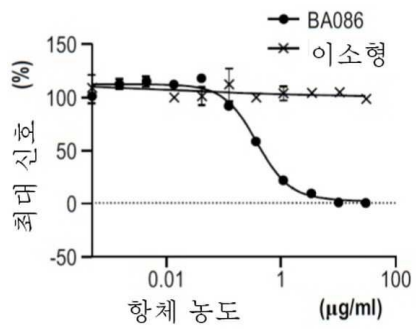
도면19b



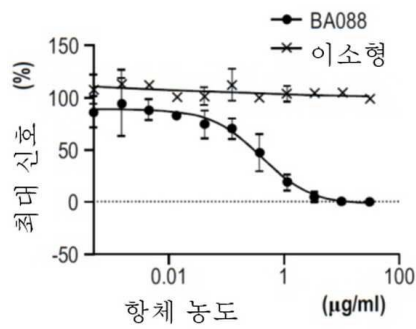
도면19c



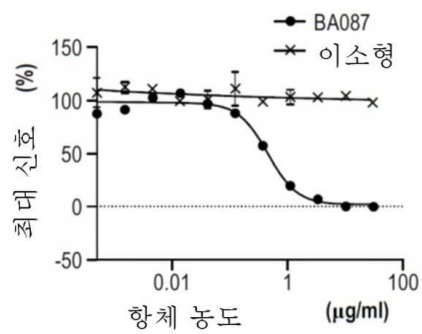
도면19d



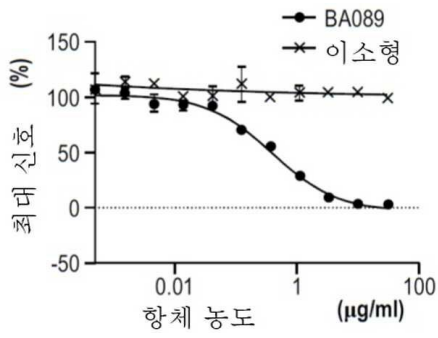
도면19e



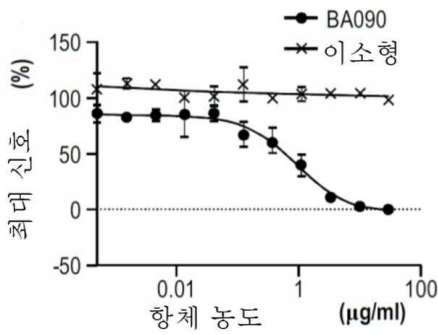
도면19f



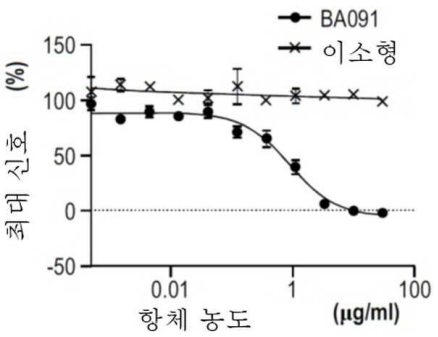
도면19g



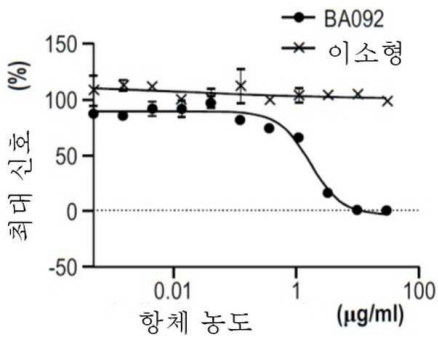
도면19h



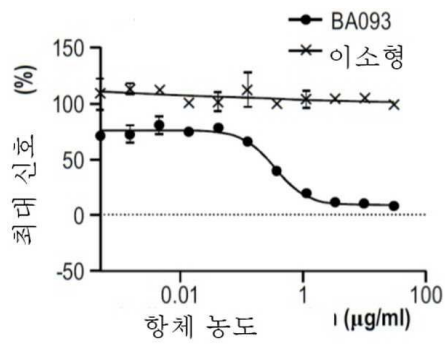
도면19i



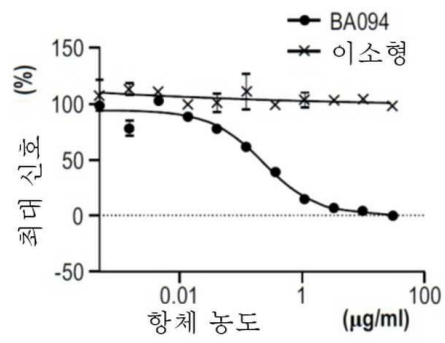
도면19j



도면19k

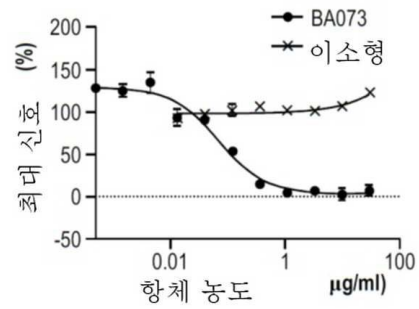


도면19l

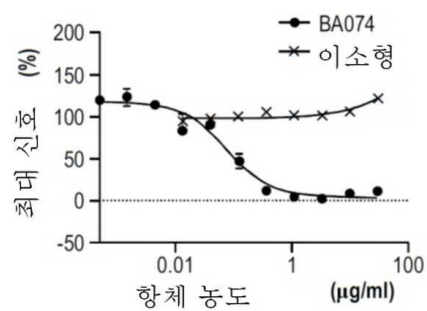


도면20a

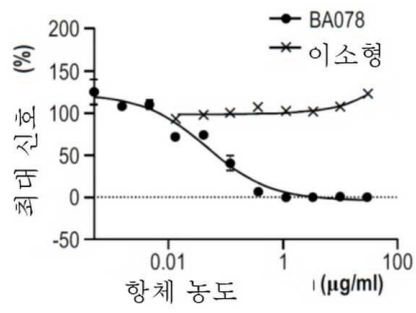
CD96 의 시노플구스 이소형 1 을
 발현하는 CHO 세포와 PVR-Fc 간의
 결합의 항-CD96 항체에 의한 차단



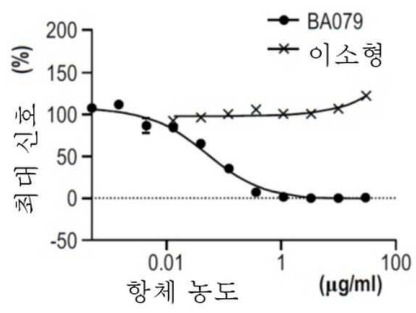
도면20b



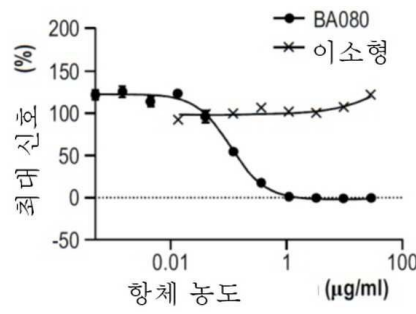
도면20c



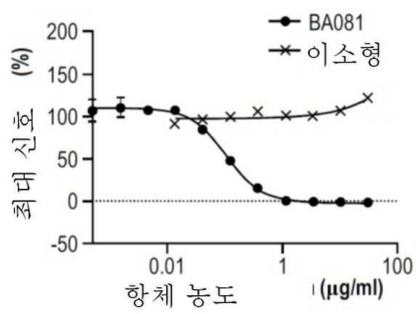
도면20d



도면20e

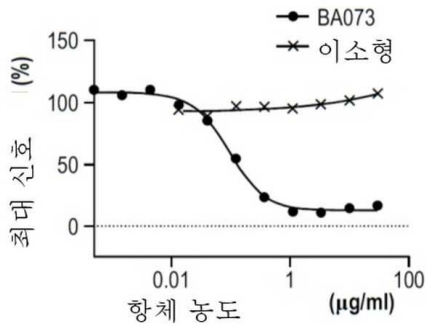


도면20f

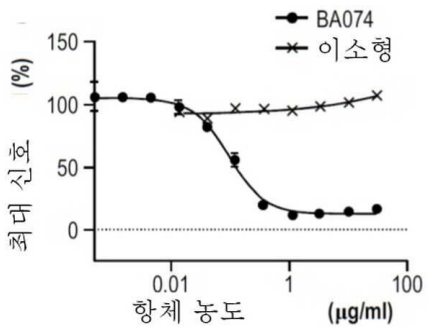


도면21a

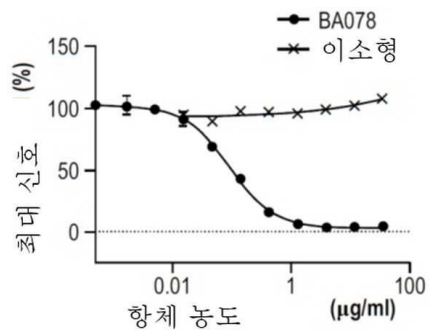
CD96의 시노물구스 이소형 2를 발현하는 CHO 세포와 PVR-Fc 간의 결합의 항-CD96 항체에 의한 차단



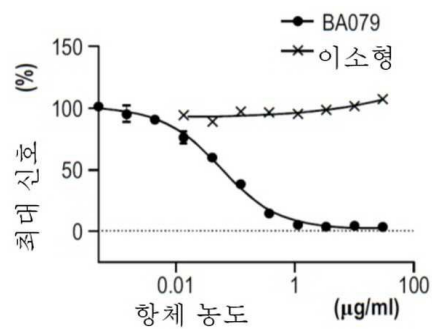
도면21b



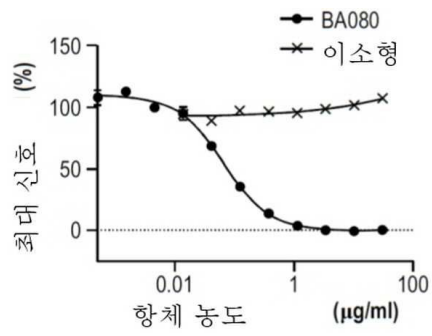
도면21c



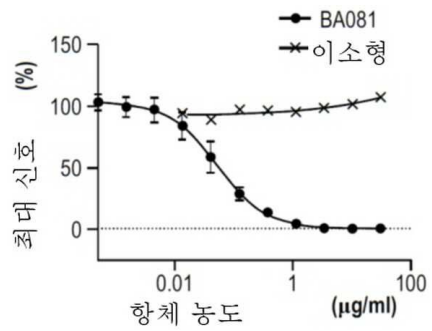
도면21d



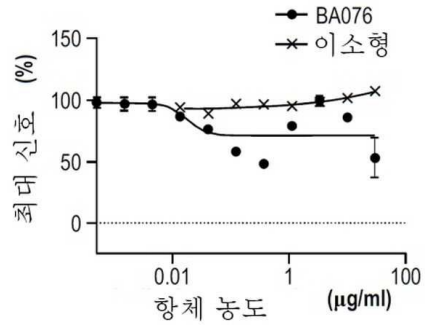
도면21e



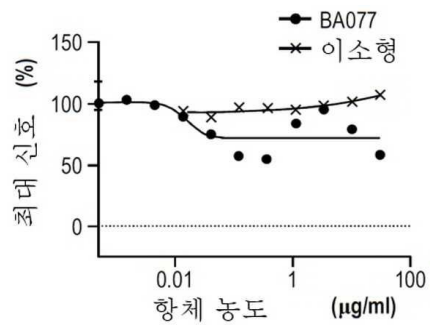
도면21f



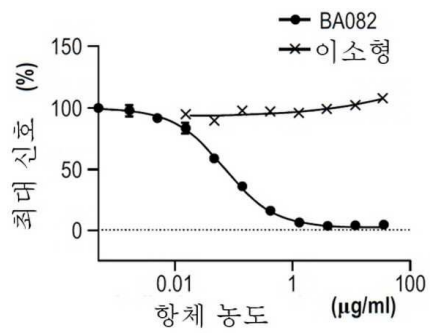
도면21g



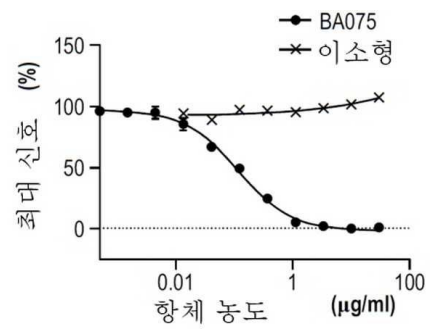
도면21h



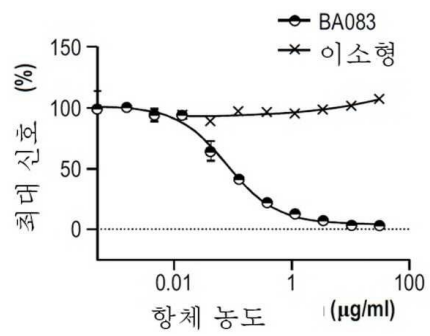
도면21i



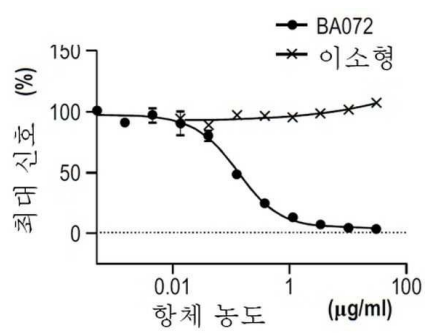
도면21j



도면21k

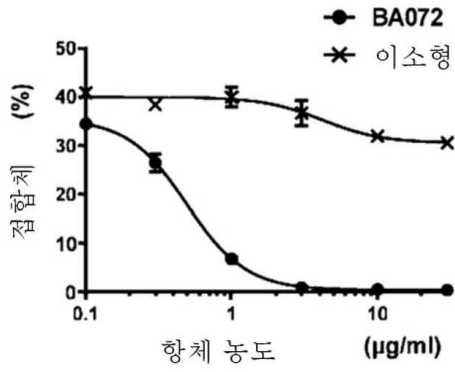


도면21l

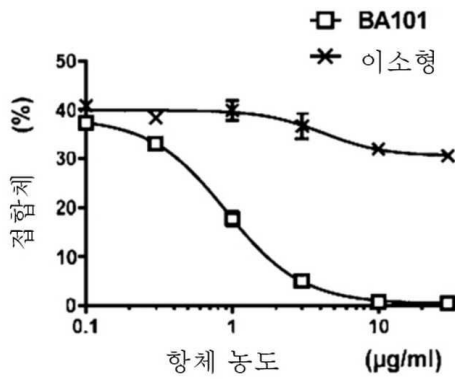


도면22a

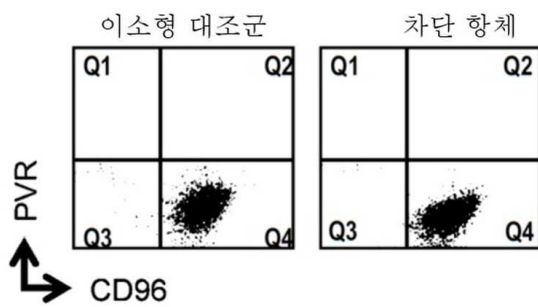
CD96 또는 PVR 의 인간 이소형 2 를
발현하는 CHO 세포들 간의 접합의
부모 항 CD-96 항체에 의한 차단



도면22b

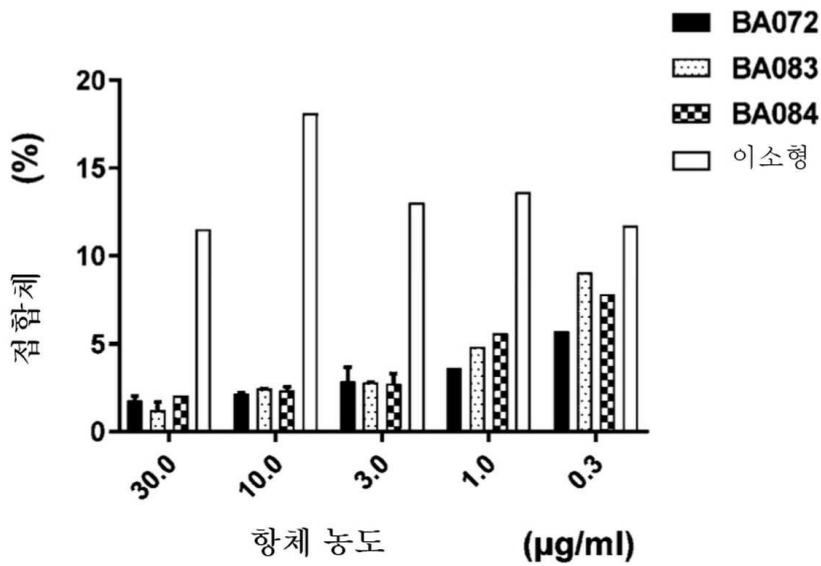


도면22c



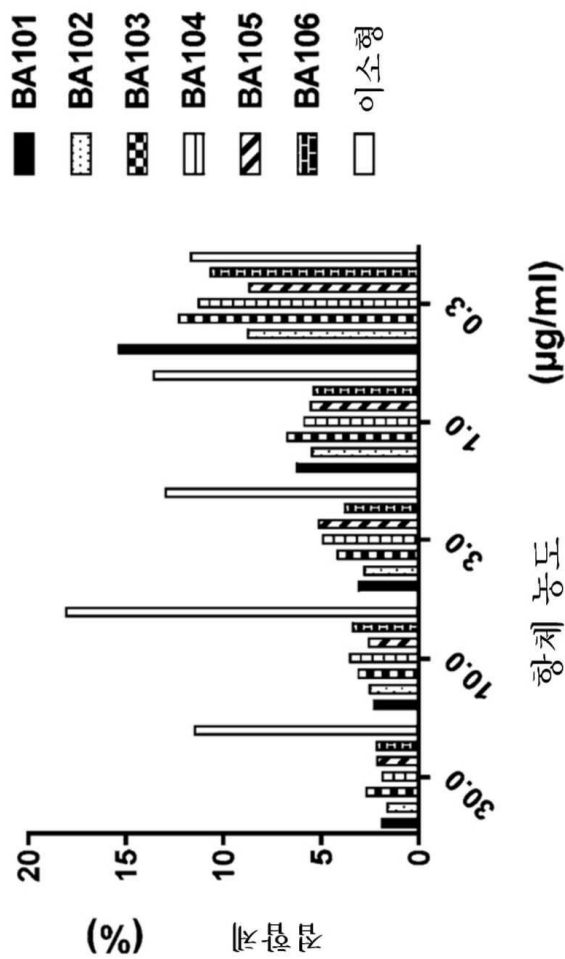
도면23

CD96 또는 PVR 의 인간 이소형 2 를 발현하는 CHO 세포들 간의 접합의 항-CD96 항체에 의한 차단



도면24

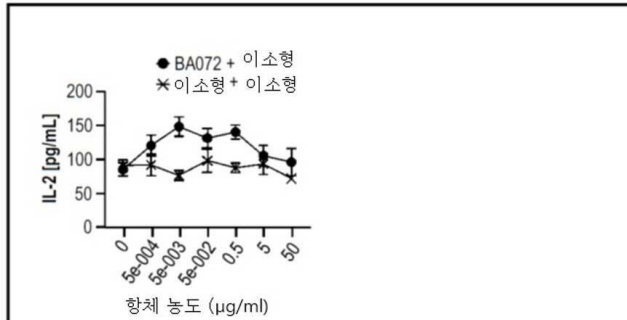
CD96 또는 PVR 의 인간 이소형 2 를 발현하는 CHO 세포들 간의 접합의 항-CD96 항체에 의한 차단



도면25a

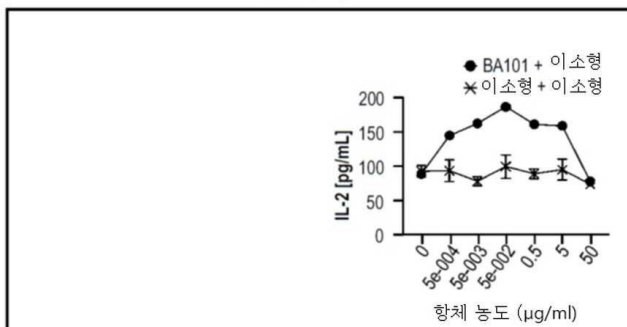
2 개의 상이한 공여자를 대상으로 한
 다양한 투여량 범위에 걸쳐
 일차 T 세포:APC 공배양물에서
 부모 항-CD96 과의 T 세포 반응 검정

공여자 1



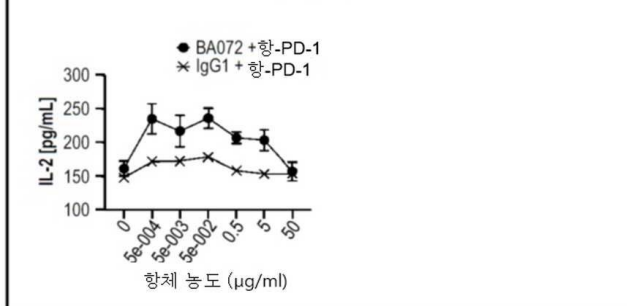
도면25b

공여자 1

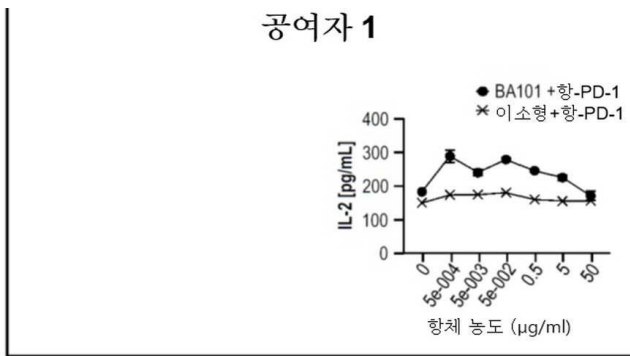


도면25c

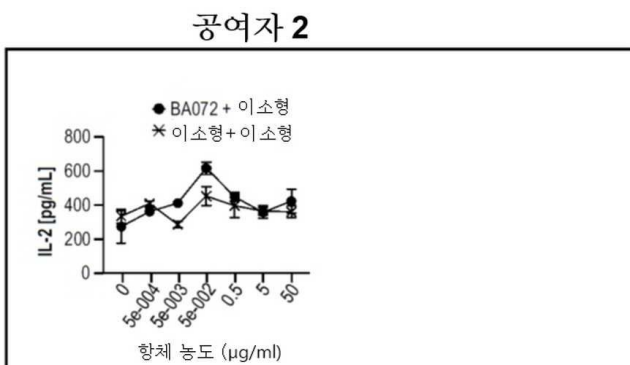
공여자 1



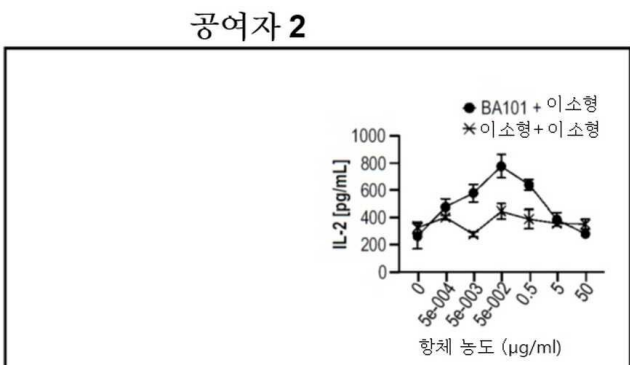
도면25d



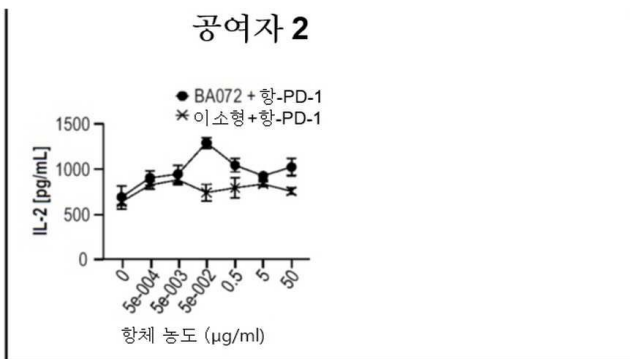
도면25e



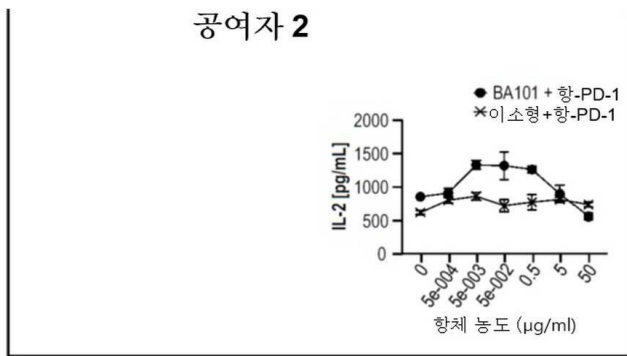
도면25f



도면25g

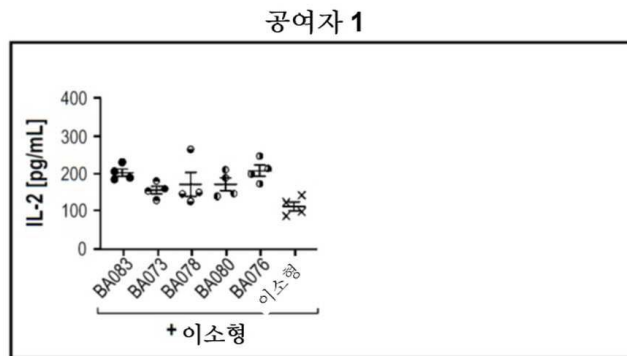


도면25h

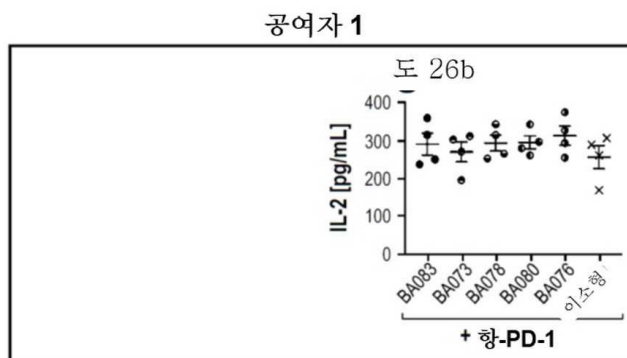


도면26a

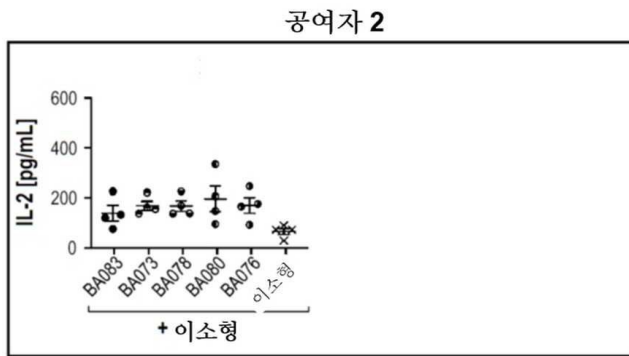
3 개의 상이한 공여자를 대상으로 한
일차 T 세포:APC 공배양물에서
항-CD96 항체와의 T 세포 반응 검정



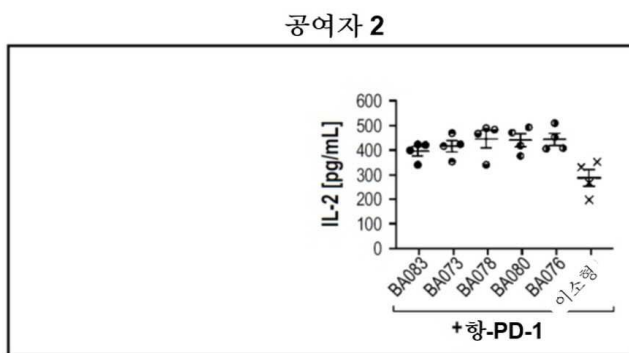
도면26b



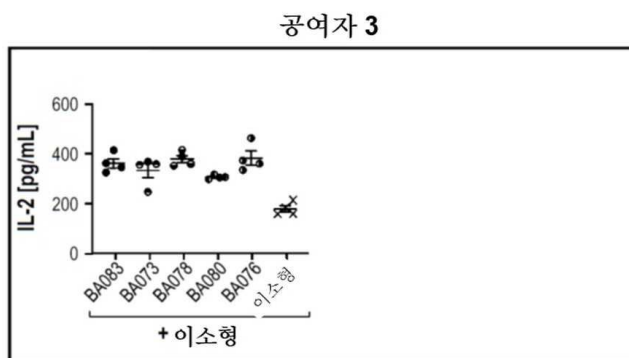
도면26c



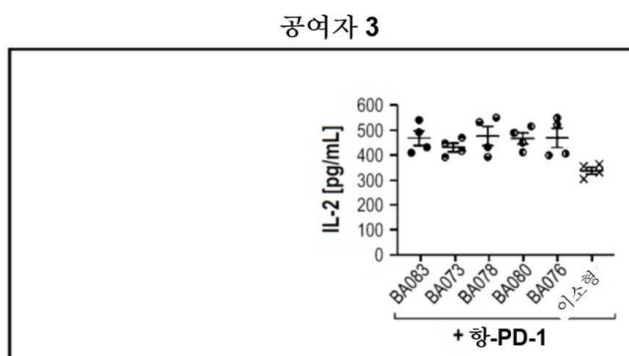
도면26d



도면26e



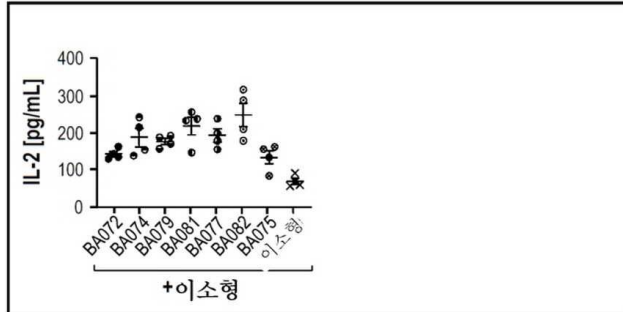
도면26f



도면27a

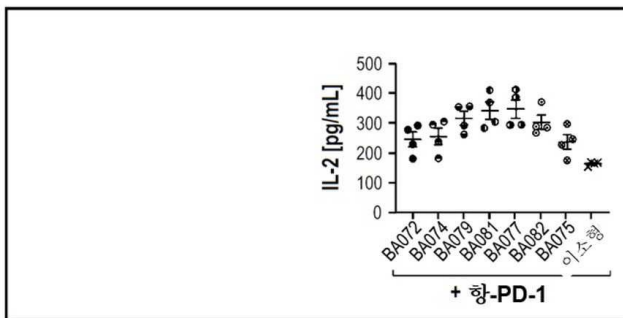
3 개의 상이한 공여자를 대상으로 한
일차 T 세포:APC 공배양물에서
항-CD96 항체와의 T 세포 반응 검정

공여자 1



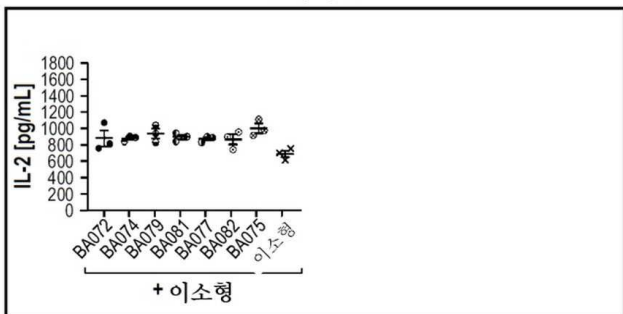
도면27b

공여자 1

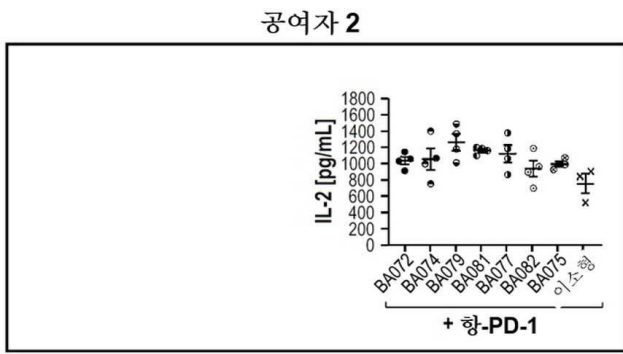


도면27c

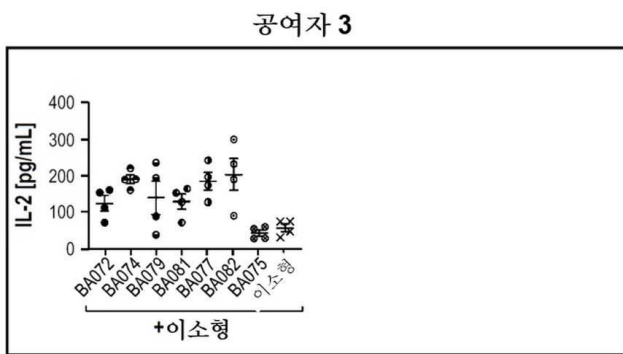
공여자 2



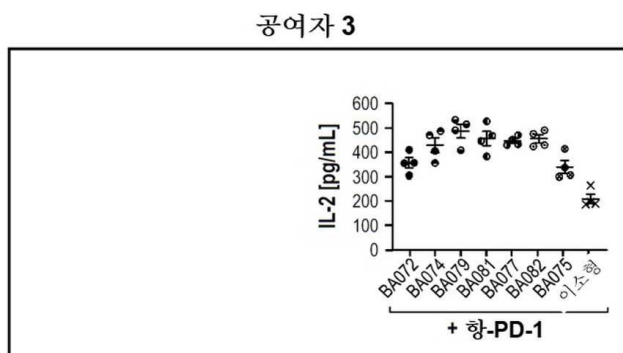
도면27d



도면27e

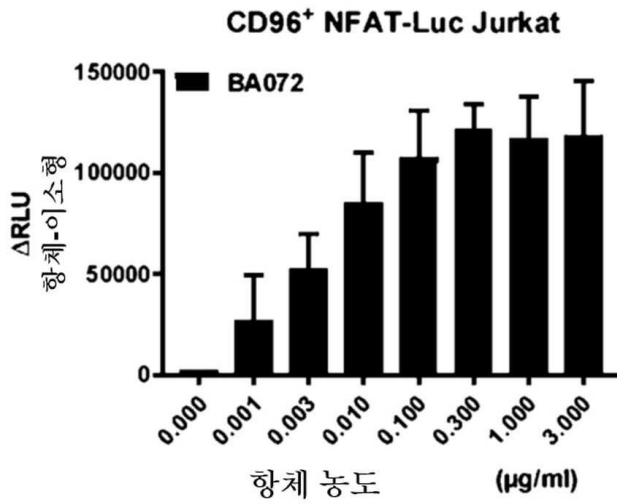


도면27f

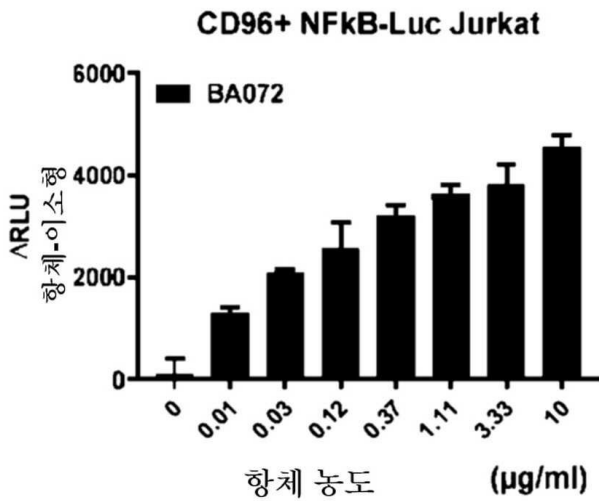


도면28a

인간 CD96⁺ T 세포 리포터 검정에서
TCR-NFAT 및 NFκB 신호 전달

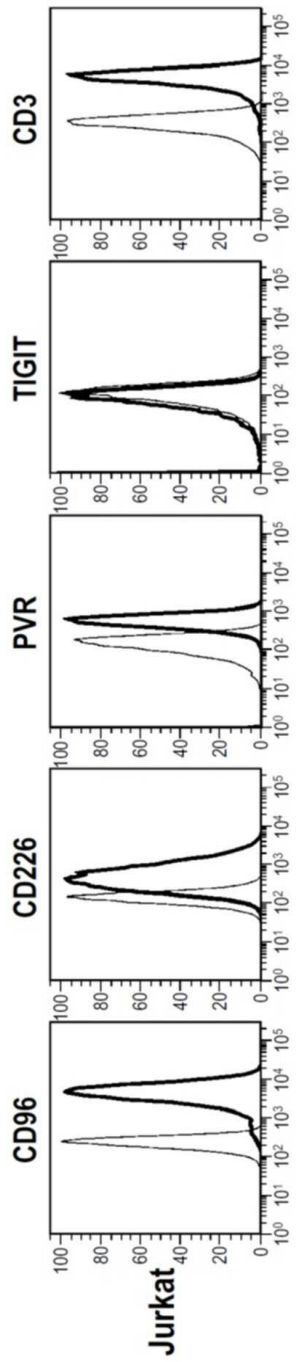


도면28b



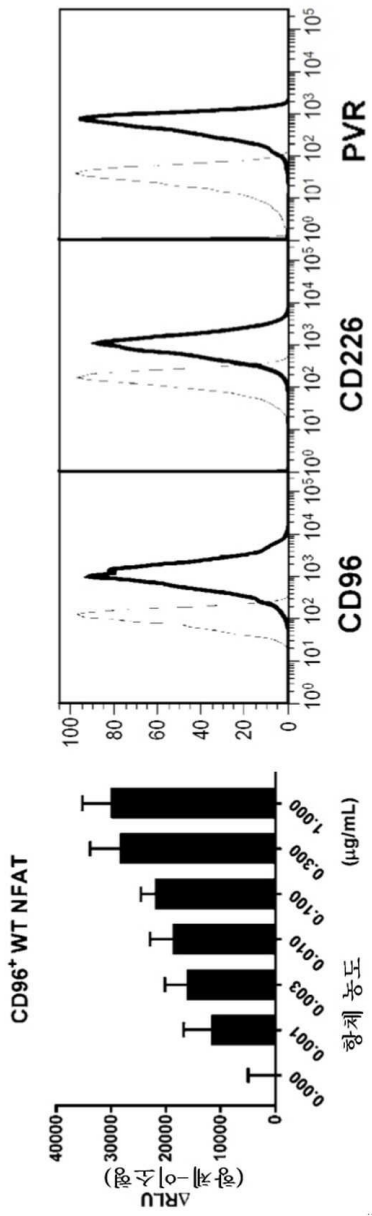
도면28c

인간 CD96⁺ T 세포 리포터 검정에서 TCR-NFAT 및 NFkB 신호 전달

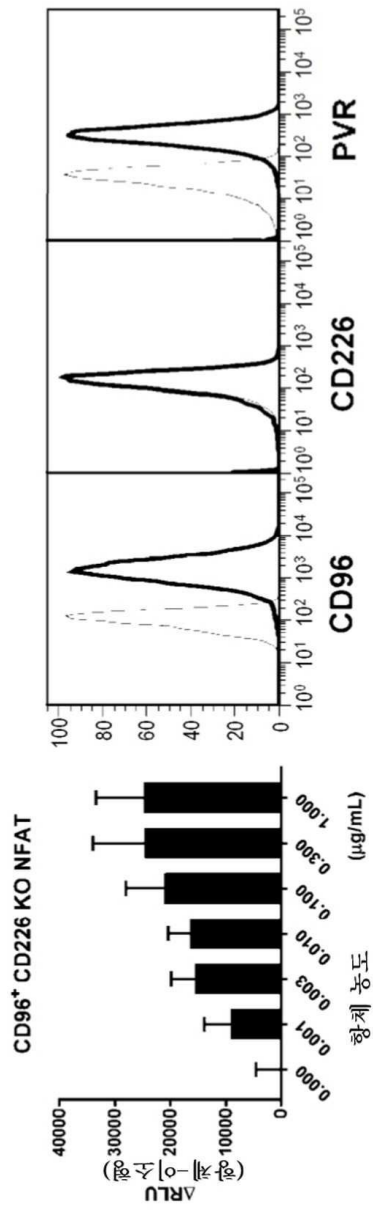


도면29a

CD226 발현이 있거나 없는 세포에서 TCR-NFAT 신호 전달

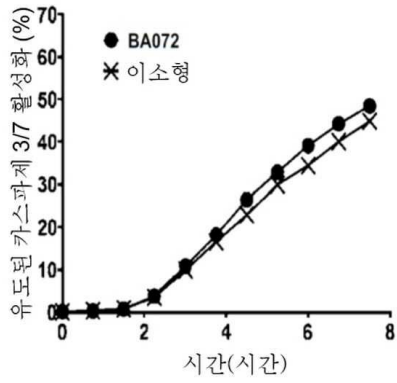


도면29b

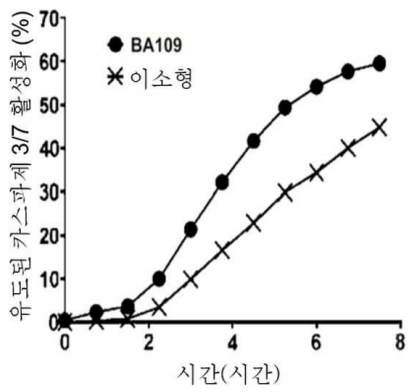


도면30a

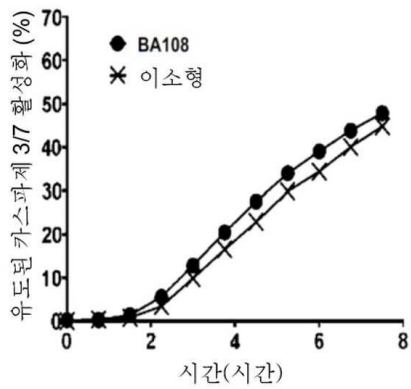
항-CD96 항체의 Fc 변이체에
의한 ADCC 의 유도



도면30b

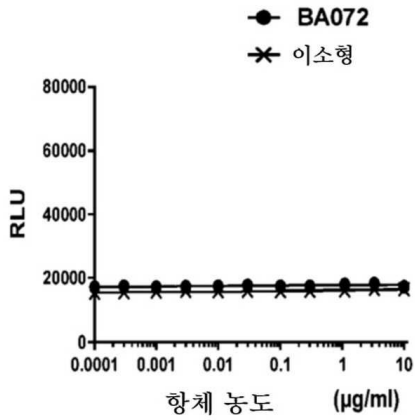


도면30c

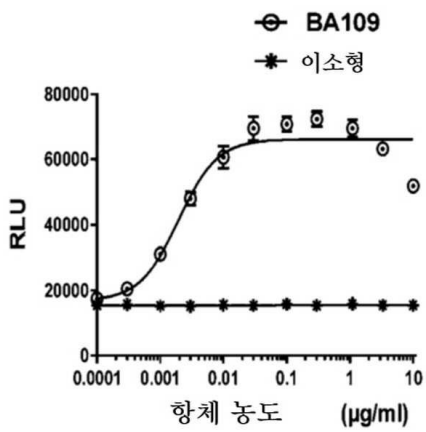


도면31a

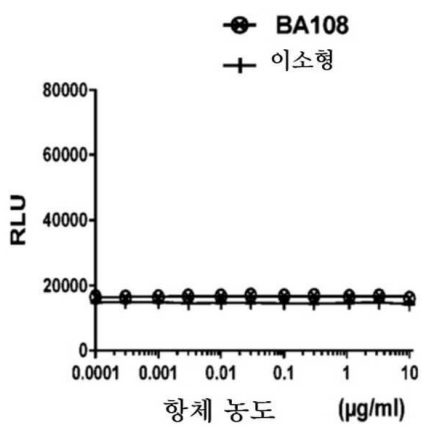
Jurkat 리포터 세포주에서 항-CD96 항체의 Fc 변이체에 의한 신호전달



도면31b

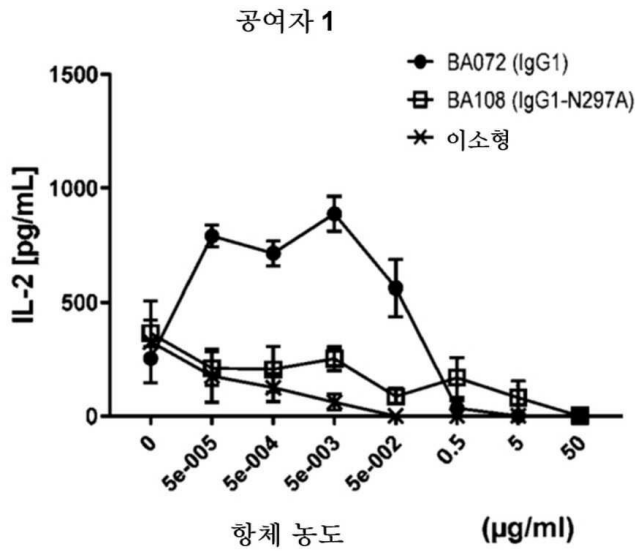


도면31c

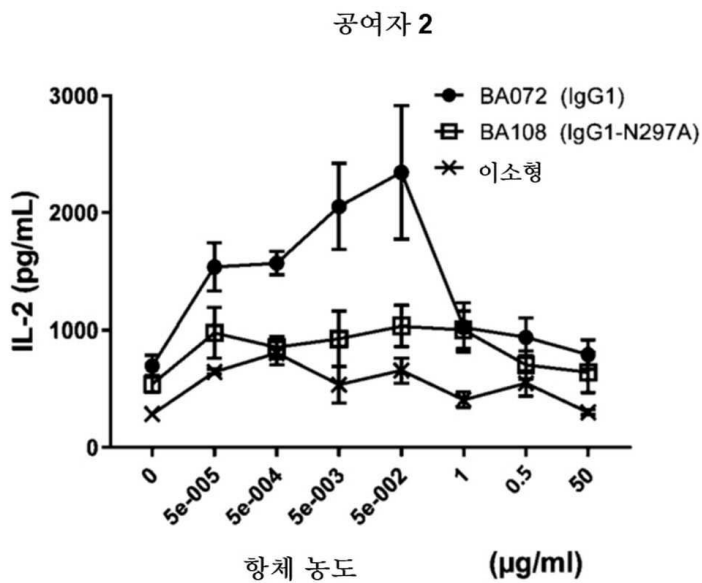


도면32a

T 세포:APC 공배양물에서
항-CD96 항체 매개 IL-2 생산의 검정

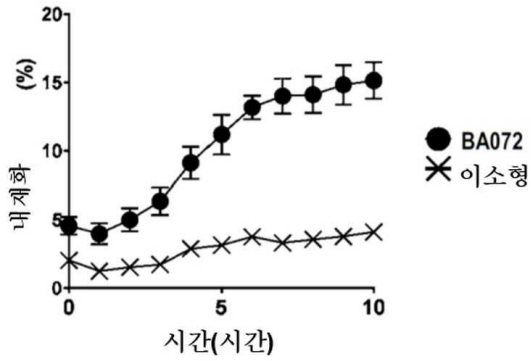


도면32b

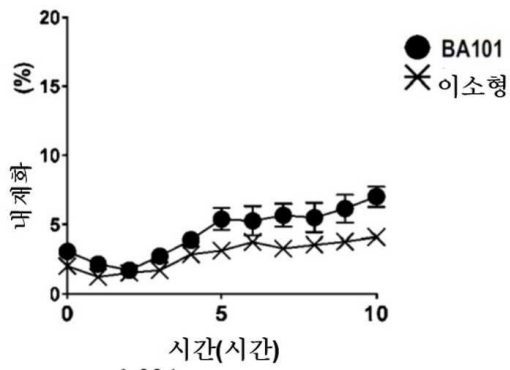


도면33a

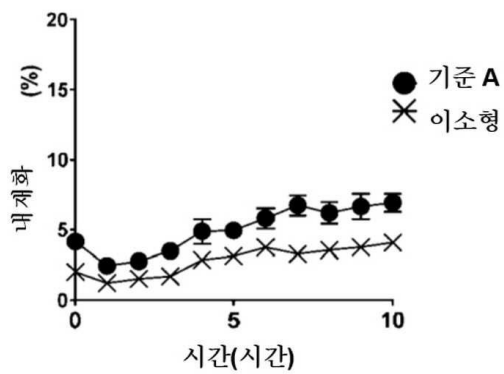
CD96-과발현 Jurkat 세포에서 CD96 의
내재화



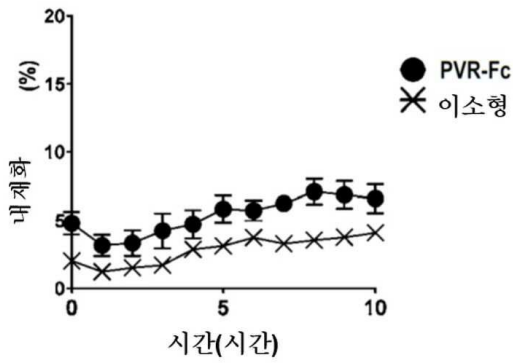
도면33b



도면33c

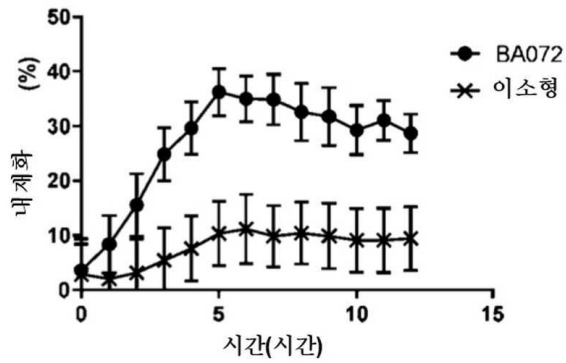


도면33d

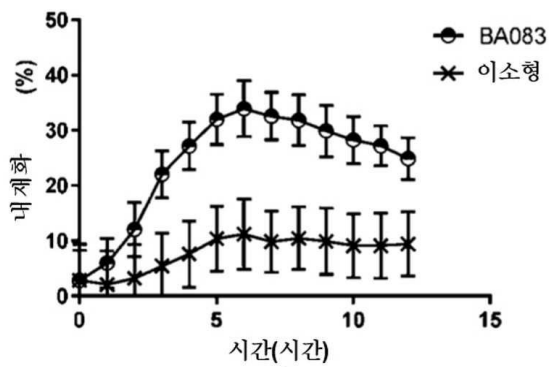


도면34a

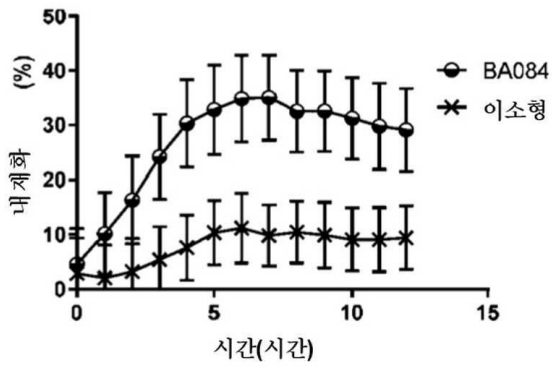
CD96-과발현 Jurkat 세포에서 CD96 의
내재화



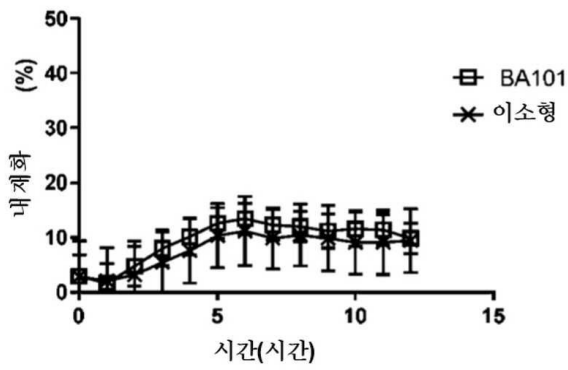
도면34b



도면34c



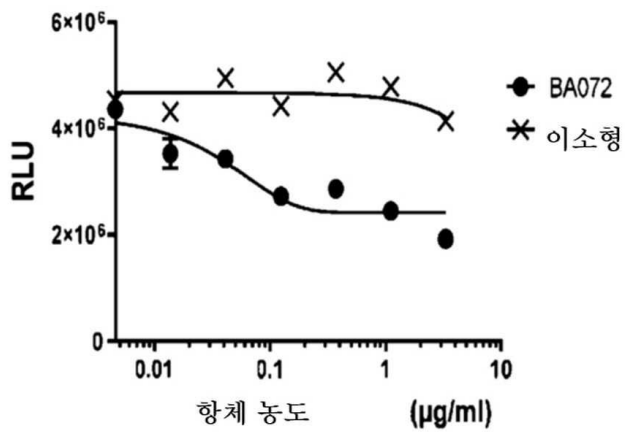
도면34d



도면35a

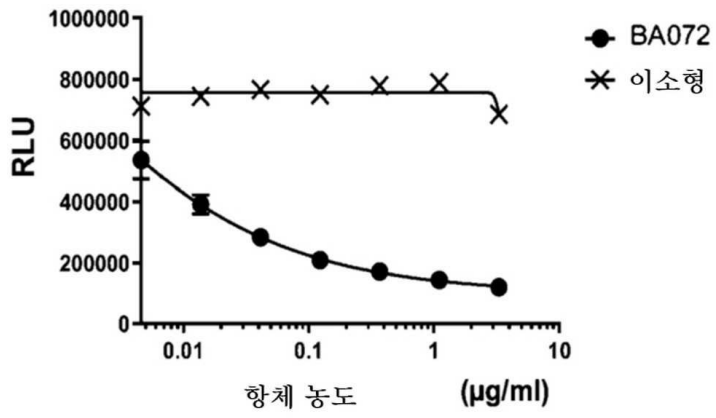
일차 T 세포에서 항-CD96 항체 매개 내재화

공여자 1

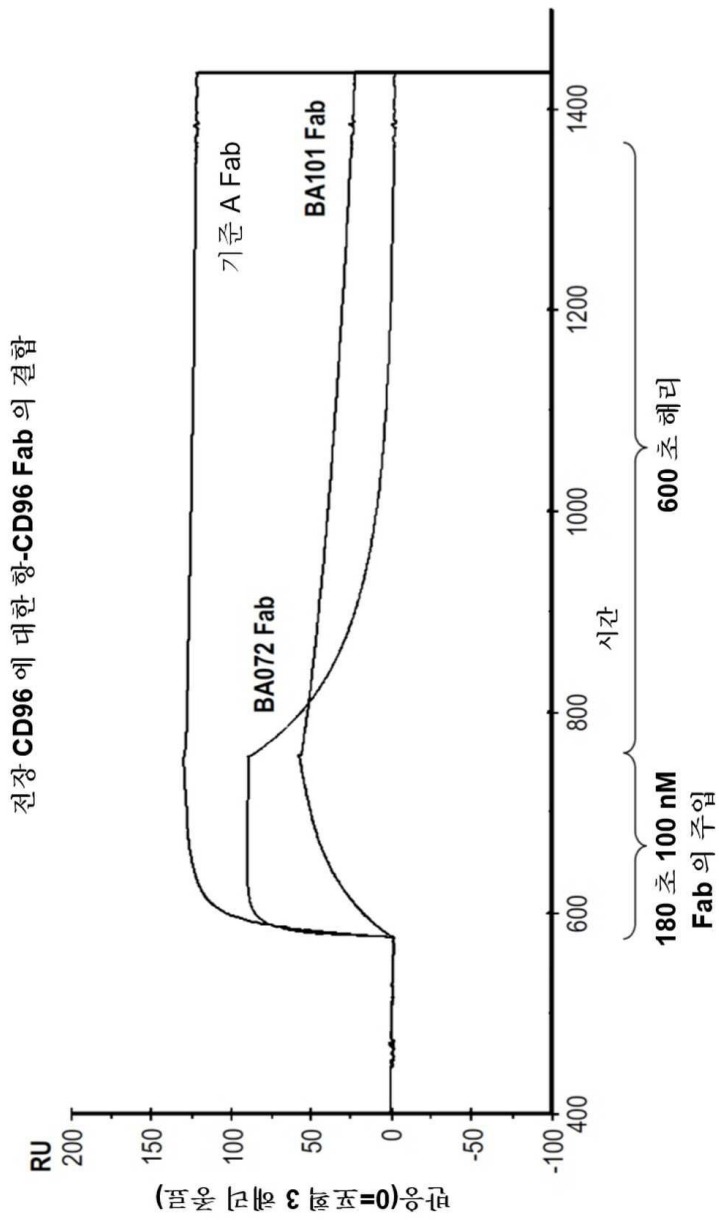


도면 35b

공여자 2

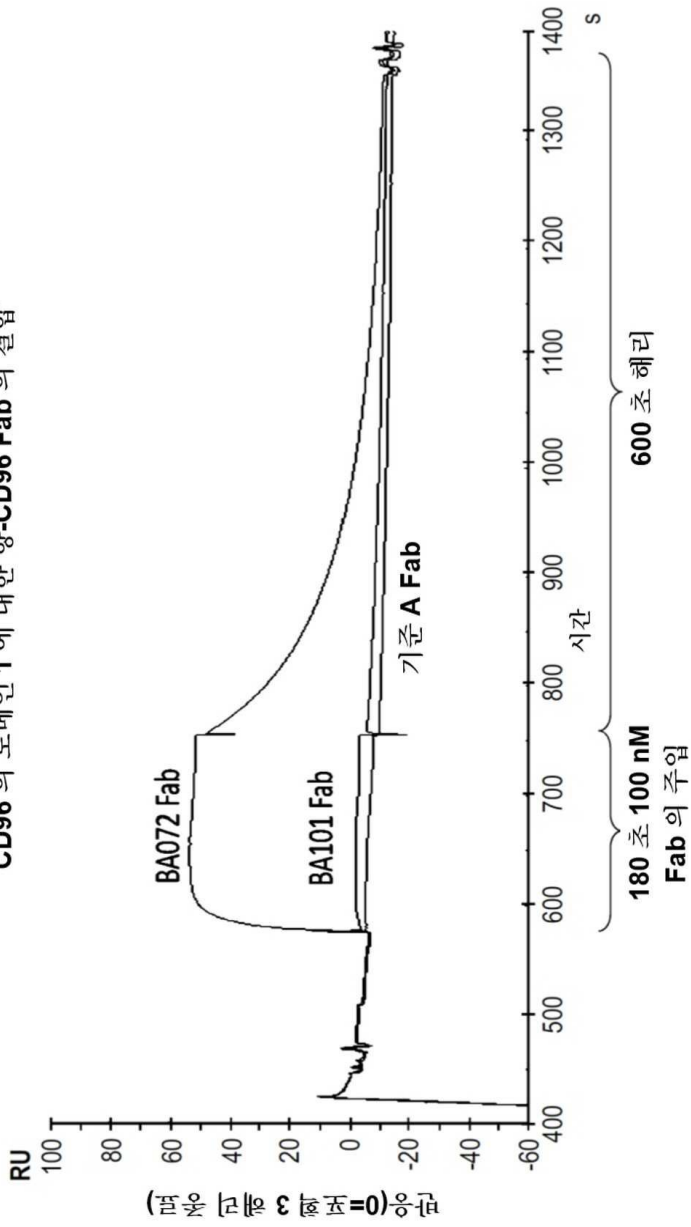


도면36a

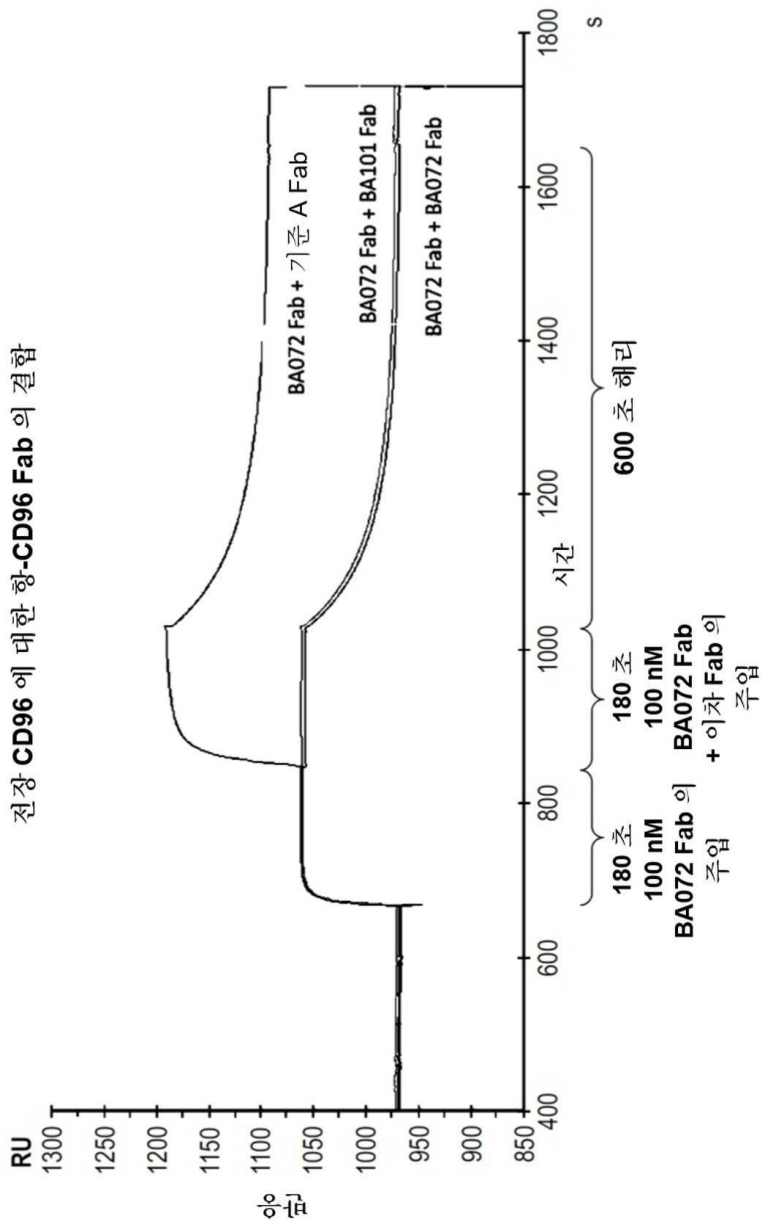


도면36b

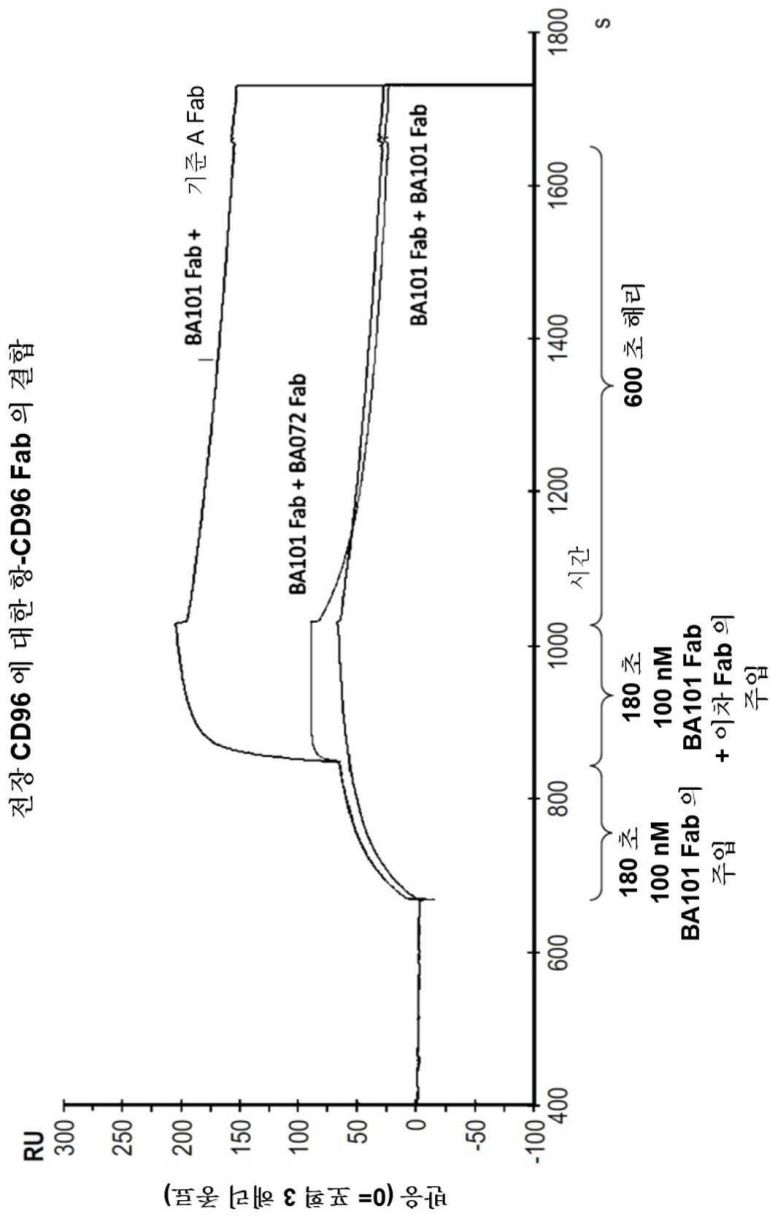
CD96 의 도메인 1 에 대한 항-CD96 Fab 의 결합



도면37a

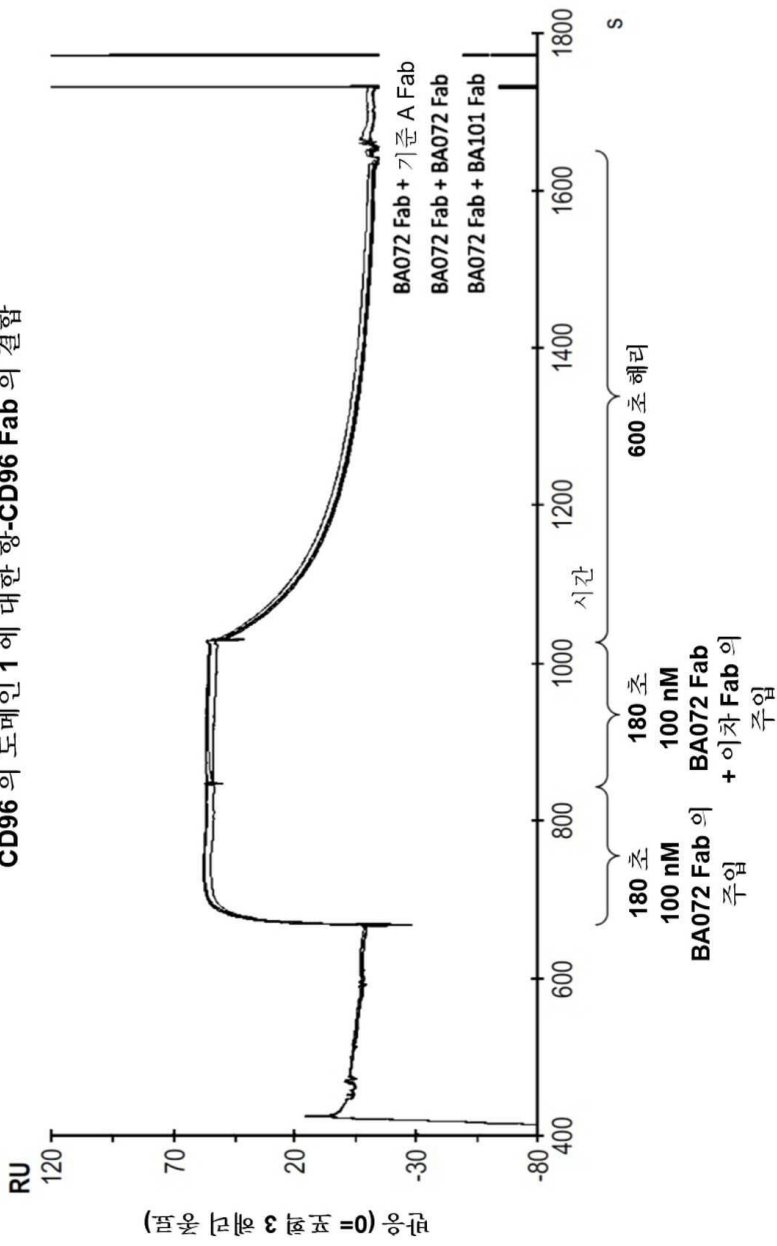


도면37b

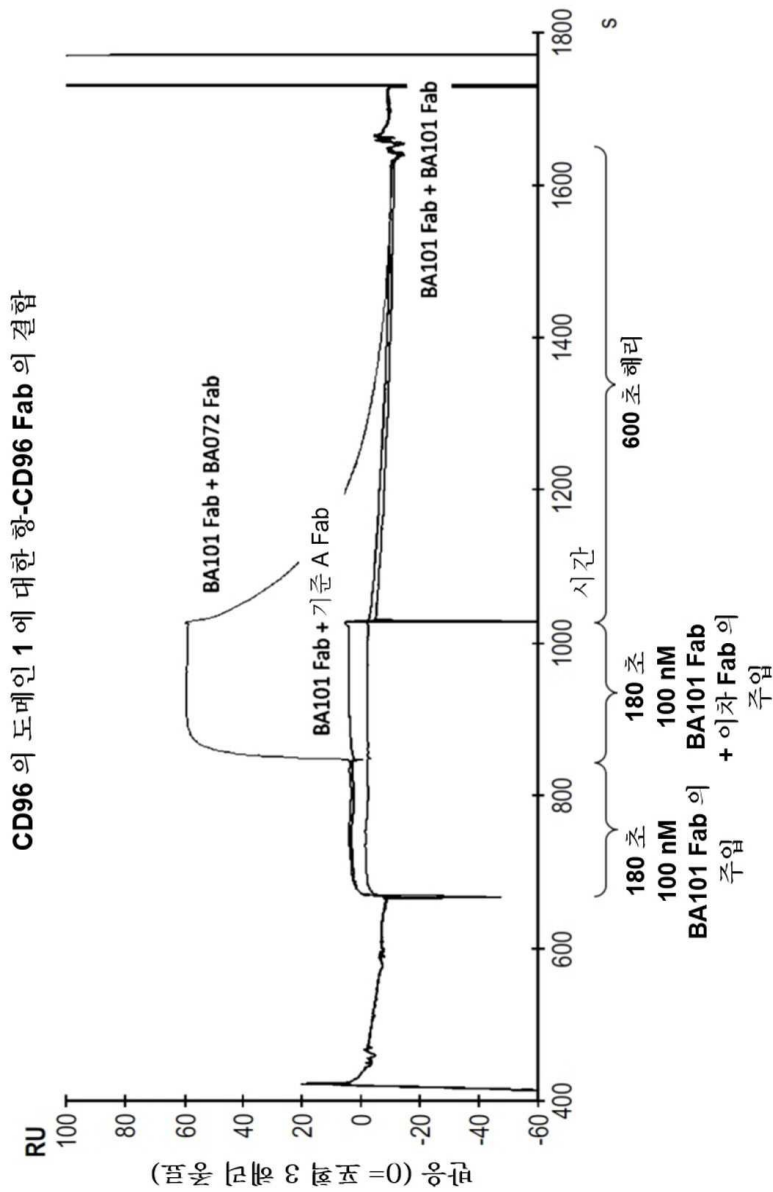


도면37c

CD96 의 도메인 1 에 대한 항-CD96 Fab 의 결합



도면37d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AGENUS INC.

<120> ANTI-CD96 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 709115: AGBW-144PC

<140><141><150> 62/931,476

<151> 2019-11-06

<150> 62/894,334

<151> 2019-08-30

<160> 180

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 2

Gln Tyr Ala Met His

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 3

Ser Tyr Ser Met His

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 4

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 5

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 5

Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 6

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

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 7

Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 8

Trp Ile Asn Glu Gly Tyr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 9

Trp Ile Asn Ala Gly Tyr Gly Tyr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400>

> 10

Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 11

Trp Ile Asn Ala Gly Tyr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 12

Trp Ile Asn Ala Trp Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 13

Trp Ile Asn Val Gly Thr Gly Thr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 14

Trp Ile Asn Ala Val Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 15

Trp Ile Asn Ala Gly Asn Trp Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 16

Trp Ile Asn Ala Trp Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400>

> 17

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 18

Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 19

Gly Tyr Asp Ser Arg Pro Leu Asp Val

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 20
Gly Tyr Asp Ser Arg Pro Leu Asp Tyr
1 5

<210> 21
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 21
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 22
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Pro Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 23
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Leu Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Trp Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 26

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val His

1 5 10

<210> 27

<400> 27

000

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 28

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 29

Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 30

Ser Glu Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 31

Ser Ser Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 32

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 33

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ala Leu Thr

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 34

Gln Gln Ala Tyr Ser Thr Pro Ala Leu Ser

1 5 10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 35

Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His Val Ile

1 5 10

<210> 36

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 38

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

 85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 39
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 39

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 41

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Glu Gly Tyr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 43

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

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

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

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 44

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

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Ala Gly Tyr Gly Tyr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 45

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 45

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

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 46
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 46
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gln Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 47

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

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

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 48

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 49

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Trp Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 50

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Val Gly Thr Gly Thr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Val Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 52
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 52

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

<210> 53
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 53

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Trp Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 54

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 56

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 57

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35

 40

 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100

 105

 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 58

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Asp Ser Arg Pro Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 61

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 61

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Ser Arg Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 62

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 63

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 63

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 64

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

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

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

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

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

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

85

90

95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 65

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 65

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 66

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 66

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 67

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 67

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

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

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

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

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

85

90

95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 68

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 68

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 69

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 69

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 70

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 70

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

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

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His

85 90 95

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

100 105

<210> 71

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 71

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His

85 90 95

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

100 105

<210> 72

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 72

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

1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val
 20 25 30

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

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His
 85 90 95

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 73

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 73

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

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

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His

85 90 95

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

100 105

<210> 74

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 74

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His

85 90 95

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

100 105

<210> 75

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 75

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

1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val
 20 25 30

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

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His
 85 90 95

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 76

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 76

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

 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 77

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222

> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 77

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

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

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

435 440 445
 Lys

<210> 78

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 78

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

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

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

Lys

<210> 79

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 79

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

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

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

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

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

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

 85 90 95
Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

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

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

 165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

 180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
340	345	350	
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
355	360	365	
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
370	375	380	
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
405	410	415	
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
420	425	430	
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
435	440	445	
Lys			

<210> 80

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 80

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
 Lys

<210> 81

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 81

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 82

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 82

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Glu Gly Tyr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

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

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

435 440 445
 Lys

<210> 83

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 83

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

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

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

<210> 84

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 84

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Tyr Gly Tyr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

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

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

290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

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

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

355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

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

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
 Lys

<210> 85

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 85

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

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

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

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

<210> 86

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 86

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

	165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
	180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
	405	410	415

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

<210> 87

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 87

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

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

435 440 445
 Lys

<210> 88
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 88

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

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

85

90

95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 89

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

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

 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

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

 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 90

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 90

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Val Gly Thr Gly Thr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 91

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 91

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Val Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

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

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

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

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

 Lys

<210> 92

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 92

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Trp Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
 Lys

<210> 93

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 93

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

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

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

130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

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

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 94

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 94

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

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

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

 85 90 95

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

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

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

 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 95

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 95

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

 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

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

 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 96

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 96

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

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

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

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

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

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 97

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 97

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

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

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

 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

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

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

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

 435 440 445
 Lys

<210> 98

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 98

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

	180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
	405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
	420	425	430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 99

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

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

385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 100

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 100

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

100 105 110

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 101
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 101
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Gly Tyr Asp Ser Arg Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
	100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
	115	120	125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
	130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
	165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
	180	185	190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
	195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
	210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
	260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 102

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 102

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

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

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

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

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 103

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 103

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

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

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

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

 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 104

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 104

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

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

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

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

 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 105
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 106

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 106

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 107

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 107

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Trp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

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

```

                180                185                190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
                195                200                205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                210                215
<210> 108
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
                polypeptide
<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1                5                10                15

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

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

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

```

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 109

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 109

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

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

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

130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 110

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210

<210> 111

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 111

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val
 20 25 30

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

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 112

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 112

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190
 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
 195 200 205
 Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 113

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 113

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val

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

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

 130 135 140
 Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 165 170 175
 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190
 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

 195 200 205
 Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210
 <210> 114
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 114

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

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

 Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
 115 120 125
 Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
 130 135 140
 Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
 145 150 155 160

 Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 165 170 175
 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190
 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
 195 200 205
 Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210
 <210> 115
 <211> 214
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 115

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ile Val

20 25 30

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

35 40 45

Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Val His His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 116

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 116

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

 35 40 45
Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

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

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

 85 90 95
Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

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

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

165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

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

<210> 117

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 117

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

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

 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 118

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 118

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

	100		105		110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe					
	115		120		125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu					
	130		135		140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp					
145		150		155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu					
	165		170		175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser					
	180		185		190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro					
	195		200		205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys					
	210		215		220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro					
225		230		235	240
Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
	245		250		255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp					
	260		265		270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn					
	275		280		285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val					
	290		295		300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu					
305		310		315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys					
	325		330		335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	340		345		350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 119

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 119

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

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

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

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

 435 440 445

<210> 120

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 120

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

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

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

 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

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

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

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

<210> 121

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 121

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

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

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

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

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

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

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

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 122

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

<210> 123

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 123

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

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

<210> 124

<211> 330

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 124

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

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

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 125
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

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

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

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

 <210> 126
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polypeptide
 <400> 126
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

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

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

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

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 127
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
 1 5 10 15
 Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Thr Val Gly Phe Phe
 20 25 30
 Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
 35 40 45

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

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

Glu Asn Ser Ser Thr Asp Ser Trp Val Leu Leu Ser Lys Gly Ile Lys
 165 170 175

Glu Asp Asn Gly Thr Gln Glu Thr Leu Ile Ser Gln Asn His Leu Ile
 180 185 190

Ser Asn Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Leu Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205

Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe
 210 215 220

Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
 225 230 235 240

Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn
 245 250 255

Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys
 260 265 270

Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
 275 280 285

Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
 290 295 300

Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
 325 330 335

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
 340 345 350

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
 355 360 365

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
 370 375 380

Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp
 385 390 395 400

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
 405 410 415
 420 425 430

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
 435 440 445

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
 450 455 460

Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
 465 470 475 480

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp
 485 490 495

Gly Met

<210> 128

<211> 482

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
 1 5 10 15

Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Thr Val Gly Phe Phe
 20 25 30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
 35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
 50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
 65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Cys Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
 85 90 95

Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
 100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Ala Asp Glu Trp Asn Ser Asn His
 115 120 125
 Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
 130 135 140
 Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Ser Val
 145 150 155 160
 Glu Asp Asn Gly Thr Gln Glu Thr Leu Ile Ser Gln Asn His Leu Ile
 165 170 175
 Ser Asn Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Leu Gly Thr Asp Tyr
 180 185 190
 Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe
 195 200 205
 Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
 210 215 220
 Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn
 225 230 235 240
 Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys
 245 250 255
 Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
 260 265 270
 Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
 275 280 285
 Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
 290 295 300
 Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
 305 310 315 320
 Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
 325 330 335
 Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
 340 345 350
 Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser

355 360 365
 Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp

370 375 380
 Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser
 385 390 395 400

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
 405 410 415

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
 420 425 430

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr

435 440 445
 Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys

450 455 460
 Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp

465 470 475 480
 Gly Met

<210> 129

<211> 482

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
 1 5 10 15

Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Thr Val Gly Phe Phe
 20 25 30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
 35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
 50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp

65	70	75	80
Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu			
	85	90	95
Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn			
	100	105	110
Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Ala Asp Glu Trp Asn Ser Asn His			
	115	120	125
Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln			
	130	135	140
Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Ser Val			
145	150	155	160
Glu Asp Asn Gly Thr Gln Glu Thr Leu Ile Ser Gln Asn His Leu Ile			
	165	170	175
Ser Asn Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Leu Gly Thr Asp Tyr			
	180	185	190
Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe			
	195	200	205
Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr			
	210	215	220
Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn			
225	230	235	240
Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys			
	245	250	255
Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe			
	260	265	270
Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys			
	275	280	285
Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His			
	290	295	300
Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala			
305	310	315	320

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
 325 330 335

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
 340 345 350

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
 355 360 365

Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp
 370 375 380

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser
 385 390 395 400

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
 405 410 415

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
 420 425 430

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
 435 440 445

Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
 450 455 460

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp
 465 470 475 480

Gly Met

<210> 130

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
 1 5 10 15

Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Thr Val Gly Phe Phe
 20 25 30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
 35 40 45
 Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
 50 55 60
 Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
 65 70 75 80
 Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Cys Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
 85 90 95
 Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
 100 105 110
 Leu Leu Ile Gln Thr His Val
 115
 <210> 131
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
 1 5 10 15
 Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Thr Val Gly Phe Phe
 20 25 30
 Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala
 35 40 45
 Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
 50 55 60
 Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
 65 70 75 80
 Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
 85 90 95
 Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
 100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val

115

<210> 132

<211> 499

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 132

Val Trp Gly Lys Pro Phe Asn Thr Glu Glu Asn Ile Tyr Ala Thr Leu

1 5 10 15

Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Ala Lys Gly Phe Leu

20 25 30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asp Lys Ala Asp Leu Ile Ala

35 40 45

Leu Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe His Cys Ala Tyr Gly Ser Pro Cys

50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Gln Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp

65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu

85 90 95

Cys Met Leu Thr Leu Tyr Pro Glu Gly Met Gln Thr Lys Ile Tyr Asn

100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Pro Asp Glu Trp Lys Ser Asn His

115 120 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln

130 135 140

Asn Ser Ser Ser Glu Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Leu Val

145 150 155 160

Val Lys Asn Ser Ser Thr Asp Ser Trp Val Leu Leu Ser Lys Gly Lys

165 170 175

Arg Tyr Asp Asn Gly Thr Gln Gln Thr Leu Ile Ser Gln Asp His Leu

180 185 190

Ile Ser Ser Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Val Gly Ile Asp

195 200 205
 Tyr Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys
 210 215 220
 Phe Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asp Lys Ile Leu Arg Ser Ser

 225 230 235 240
 Thr Thr Ile Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Met Ile Val Glu
 245 250 255
 Asn Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Thr Phe Thr Cys Leu Leu
 260 265 270
 Lys Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Ile Trp Phe Ile Asp Gly Ser
 275 280 285
 Phe Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg

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

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

 420 425 430
 Asp Ala Lys Lys Ser Phe Ser Gln Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser
 435 440 445

Ser Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser
 450 455 460

Thr Thr Arg Ala Leu Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr
 465 470 475 480

Lys Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Ser Lys Pro Lys

485 490 495

Asp Gly Met

<210> 133

<211> 482

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 133

Val Trp Gly Lys Pro Phe Asn Thr Glu Glu Asn Ile Tyr Ala Thr Leu
 1 5 10 15

Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Ala Lys Gly Phe Leu
 20 25 30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asp Lys Ala Asp Leu Ile Ala
 35 40 45

Leu Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe His Cys Ala Tyr Gly Ser Pro Cys
 50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Gln Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
 65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Ser Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
 85 90 95

Cys Met Leu Thr Leu Tyr Pro Glu Gly Met Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
 100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Pro Asp Glu Trp Lys Ser Asn His
 115 120 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
 130 135 140

Asn Ser Ser Ser Glu Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Leu Val

145 150 155 160
 Glu Asp Asn Gly Thr Gln Gln Thr Leu Ile Ser Gln Asp His Leu Ile
 165 170 175

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

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

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

 Val Ser Pro Thr Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Ala Asp
 370 375 380
 Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Ser Ser Ser Ser Ser
 385 390 395 400

Val Thr Thr Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
 405 410 415
 Ala Lys Lys Ser Phe Ser Gln Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
 420 425 430
 Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
 435 440 445
 Thr Arg Ala Leu Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
 450 455 460
 Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Ser Lys Pro Lys Asp
 465 470 475 480
 Gly Met

<210> 134

<211> 119

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 134

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

115

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ala or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Met or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ser or His

<400> 135

Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 136

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ala or Ser
 <400> 136
 Xaa Tyr Xaa Met His
 1 5
 <210> 137
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Trp or Gly
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Asn or Ile
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Ala, Glu, Val, or Pro
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Val, Gly, Trp, or Ile
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

 <223> Ser, Tyr, Thr, Asn, or Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Gly or Trp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Asp, Tyr, Asn, or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Thr or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Lys or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ser or Ala

<400> 137

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ala, Val, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Val, Trp, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Tyr, Thr, or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Gly or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Asp, Asn, Tyr, or Thr

<400> 138

Trp Ile Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ser, Thr, or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ser, Pro, or Trp

<400> 139

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Xaa Xaa Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 140

Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ser or Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ala, Ser, or Glu
 <400> 141
 Xaa Xaa Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 142
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide
 <400> 142
 Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10
 <210> 143
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ser or Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Thr or Ser
 <400> 143
 Gln Gln Xaa Tyr Ser Thr Pro Ala Leu Xaa
 1 5 10
 <210> 144

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 144

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 145

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

 260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

 325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

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

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

 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 435 440 445

<210> 146

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 146

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 147

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 147

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

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

355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

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

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 148

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 148

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

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

 210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

 260 265 270

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

 275 280 285

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

 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 149

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 149

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

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

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

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

 435 440 445
 <210> 150
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 150
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Gln Tyr

20	25	30	
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Trp Ile Asn Glu Gly Tyr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
130	135	140	
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165	170	175	
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180	185	190	
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
260	265	270	

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 151

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 151

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Tyr Gly Tyr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

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

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

290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

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

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

355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

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

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 152

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 152

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Tyr Gly Tyr Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

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

 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 153

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

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

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

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

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

 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 435 440 445

<210> 154

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 154

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

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

<210> 155

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Tyr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

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

 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 156
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 156

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

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

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

165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

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

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

290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

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

 435 440 445
 <210> 158
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 158
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 159

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 159

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Ala Val Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

 325 330 335

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

 340 345 350

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

 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

 370 375 380

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

 385 390 395 400

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

 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 435 440 445

<210> 160

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 160

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

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

275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 161

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 161

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

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

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

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 162
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 162

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

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

 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

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

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

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 163
 <211> 448
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 163

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

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 164

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 164

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 165

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 165

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

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

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

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

 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 166

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 166

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

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

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

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

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

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

 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

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

<210> 167
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 167

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

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

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

100	105	110	
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
130	135	140	
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165	170	175	
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180	185	190	
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
340	345	350	

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

 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 168
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate
 <400> 168
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

```

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    435                440                445

<210> 169
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln or pyroglutamate
<400> 169
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1                5                10                15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
                20                25                30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
    35                40                45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

```

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

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

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

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

275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 170
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Gln or pyroglutamate

<400> 170
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

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

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

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

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 171

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 171

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Asp Ser Arg Pro Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 172
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 172

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

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

225 230 235 240
 Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

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

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

 <210> 173
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 173

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Asp Ser Arg Pro Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110

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

 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

<210> 174

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Gln or pyroglutamate

<400> 174

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asn Trp Gly Met Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

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

 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 175

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 175

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 176

<211> 329

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 176

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 177

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 177

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 178

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 178

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

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

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

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 179

Asn Trp Gly Leu Ser Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Met or Leu

<220><

221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Met or Leu

<400> 180

Asn Trp Gly Xaa Ser Tyr Gly Xaa Asp Val

1 5 10