



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0111192
(43) 공개일자 2023년07월25일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/241 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7017314</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년10월22일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년05월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/056272</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/087426
국제공개일자 2022년04월28일</p> <p>(30) 우선권주장
63/113,918 2020년11월15일 미국(US)
63/104,765 2020년10월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
한 에이치큐
미국, 캘리포니아 91362, 웨스트레이크 빌리지,
블루벨 피엘 1634</p> <p>주 샤오란
미국, 캘리포니아 91320, 뉴버리 파크, 비아 캐나다 4744</p> <p>(72) 발명자
한 에이치큐
미국, 캘리포니아 91362, 웨스트레이크 빌리지,
블루벨 피엘 1634</p> <p>주 샤오란
미국, 캘리포니아 91320, 뉴버리 파크, 비아 캐나다 4744</p> <p>(74) 대리인
허용록</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 액티빈 및 종양괴사인자-알파의 이작용성 길항제 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 TNF- α 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드를 동시에 고도로 격리할 수 있는, 적어도 하나의 TNF- α 결합 도메인 및 적어도 하나의 액티빈-결합 도메인을 포함하는 신규한 이작용성 길항 폴리펩티드를 제공한다. 또한 TNF- α -매개 NF- κ B 신호전달 경로 및 액티빈-매개 Smad2/3 신호전달 경로 둘 다의 활성화를 수반하는 병인의 다양한 복합 질환을 치료하기 위한 이러한 이작용성 폴리펩티드 길항제의 약학 조성물 및 이들의 용도가 제공된다.

대표도

TNF- 결합 폴리펩티드	링커	액티빈- 결합 폴리펩티드
(융합 파트너 A)		(융합 파트너 B)

(52) CPC특허분류

A61P 19/00 (2018.01)

C07K 16/22 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2319/32 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

TNF 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자를 포함하는 분리된 이작용성 길항제 분자로서,

이작용성 길항제 분자는 강력한 방식으로 TNF 신호전달 및 액티빈 신호전달을 동시에 중화시키는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 2

제 1항에 있어서, 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 1-5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 TNF 리간드로 이루어진 군으로부터 선택된 TNF 리간드에 특이적으로 결합하며, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 6-14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드로 이루어진 군으로부터 선택된 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 3

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항에 있어서, TNF 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 ("TNF-결합 폴리펩티드")는 항-TNF 항체, 항-TNF 항체의 단편, 야생형 TNFR1 및 TNFR2 세포외 도메인 (ECDs), 변형된 TNFR1 및 TNFR2 세포외 도메인, 및 TNF- α 를 표적화하는 파지 디스플레이-유래 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며; 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자 ("액티빈-결합 폴리펩티드")는 항-액티빈 항체 (항-액티빈 A 항체 및 항-액티빈 B 항체 포함), 항-액티빈 항체의 단편, 야생형 액티빈 유형 2A 수용체 (ActRIIA) 또는 액티빈 유형 2B 수용체 (ActRIIB) 세포외 도메인 (ECDs), 변형된 ActRIIA 및 ActRIIB 세포외 도메인, 폴리스타틴, 폴리스타틴-유사 단백질 및 프로펩티드와 같은 야생형 및 변형된 천연 액티빈-결합 단백질, 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드를 표적화하는 파지 디스플레이-유래 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, TNF-결합 폴리펩티드는 서열번호: 1-5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드의 군으로부터 선택되며, 액티빈-결합 폴리펩티드는 서열번호: 6-14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, TNF-결합 폴리펩티드는 분리된 항-TNF 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 액티빈-결합 폴리펩티드는 분리된 항-액티빈 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 6

제 5항에 있어서, 분리된 항-TNF 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 분리된 항-액티빈 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일클론 Abs (mAbs), 다클론 Abs, Ab 단편 (예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fc 등), 키메라 Abs, 미니-Abs 또는 도메인 Abs (dAbs), 이중 특이적(dual specific) Abs, 이중특이적(bispecific) Abs, 이중 접합체(heteroconjugate) Abs, 단쇄 Abs (SCA), 단쇄 가변 영역 단편 (ScFv), 인간화 Abs, 완전 인간 Abs, 및 필요한 특이도의 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 (Ig) 분자의 임의의 다른 변형된 구성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 7

제 5항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 분리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 완전 인간, 인간화 및 키메라 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 68에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 33에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 및 서열번호: 69에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 37에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 11

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항에 있어서, 이작용성 분자는 서열번호: 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 51에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 55에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 및 서열번호: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 분리된 이작용성 길항제 분자.

청구항 12

약학적으로 허용가능한 담체와 혼합된 치료적 유효량의 제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항의 이작용성 길항제 분자를 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

치료적 유효량의 제 12항의 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, $TNF-\alpha$ -매개 $NF-\kappa B$ 신호전달 경로 및 액티빈-매개 Smad2/3 신호전달 경로 둘 다의 활성화를 수반하는 병인의 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 질환은 혈액 질환: 비효율적 적혈구생성, 빈혈, 범혈구감소증(pancytopenia), 골수이형성 증후군; 섬유성 질환: NASH (비-알콜성 지방간염), 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환(polycystic kidney disease), 심장 섬유증, 근육 섬유증, 골수 섬유증, 피부 섬유증, 눈 섬유증, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 흑색종, 근이영양증, 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy), 척수 손상(spinal cord injury), 뇌졸중, 통각수용성 통증, 신경병성 통증, 근감소증(sarcopenia), 암 악액질, 신경성 식욕부진(anorexia nervosa), 골 전이, 골 취약성, 골절, 골감소증(osteopenia), 골다공증, 폐 고혈압, 심근 경색, 심부전, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신증, 만성 신장 질환, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, SARS-CoV, 사이토카인 폭풍 증후군, 패혈증, 및 화상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 15

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항의 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 분리된 핵산 분자.

청구항 16

제 15항의 핵산 분자를 포함하는 제조합 벡터.

청구항 17

제 16항의 제조합 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 18

a) 숙주 세포를 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로 형질전환시키는 단계,

b) 이작용성 길항제 분자의 발현에 적합한 조건에 따라 숙주 세포를 배양하는 단계 및 c) 배양물로부터 이작용성 길항제 분자를 회수하는 단계를 포함하는, 제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항의 이작용성 길항제 분자의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 특허 출원

[0002] 본 출원은 2020년 11월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 제 63/113,918호, 및 2020년 10월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 제 63/104,765호의 이익을 주장하며, 각각은 본 명세서에 전체 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 종양괴사인자- α (TNF- α)는 NF- κ B 신호전달을 매개하며, 세포 증식, 분화, 아포토시스, 및 면역 반응 조절 및 염증 유도를 포함한 다양한 생리학적 및 병리학적 과정에서 중요한 역할을 한다. TNF는 TNFR1 (TNF 수용체-1) 및 TNFR2 (TNF 수용체-2)의 2개의 수용체를 통해 작용한다. TNF- α 는 염증 반응, 예정된 세포 사멸 및 조직 괴사에서 중추적인 역할을 한다. 증가된 TNF- α 신호전달은 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 크론병 및 건선을 포함한 다수의 염증성 질환과 관련이 있으며, 아달리무맙, 인플릭시맙 및 에타너셉트와 같은 항-TNF 요법은 이러한 염증성 질환을 치료하는데 매우 효과적인 것으로 나타났다. 또한, 상승된 TNF- α 수준 및 증가된 TNF- α 신호전달은 빈혈, 백혈병, 다발성 골수종, 섬유증, 고혈압, 근육 소모, 골 손실, 신경퇴화, 패혈증, 섬유증, 통증, 만성 신장 질환, 간 질환, 및 심부전을 포함한 많은 다른 질환 상태의 병인 및 진행에 관련되어 있다.

[0004] TGF- β 슈퍼패밀리의 하위집합(subset)으로서, 액티빈 A, 액티빈 B 및 액티빈 AB를 포함하는 액티빈 및 미오스타틴 (GDF-8) 및 GDF-11을 포함하는 액티빈-관련 단백질은, 세포 표면에서 이들의 고-친화도 수용체 ActRIIA 및 ActRIIB의 결합 및 활성화를 통해 Smad2/3 신호전달을 매개한다. 액티빈 및 관련 단백질은 중배엽 유도 (mesoderm induction), 세포 분화, 근육형성(myogenesis), 골 재형성(bone remodeling), 조혈(hematopoiesis), 섬유형성(fibrogenesis), 및 생식 생리학 (reproductive physiology)을 포함하는 다양한 생물학 활성의 조절에 중요한 역할을 한다. 분비된 당단백질인 폴리스타틴 (Follistatin, FST)은 액티빈 및 액티빈-관련 리간드에 결합하여 이들의 신호전달 활성을 음성적으로 조절한다. 액티빈 및 관련 리간드의 과발현 및 증가된 Smad2/3 신호전달은 암, 빈혈, 골 전이, 골 취약성(bone fragility), 골절, 근육 소모 질환, 악액질(cachexia), 폐 고혈압, 섬유증, 통증, 인슐린 저항성, 만성 신장 질환, 간 질환, 심근 경색(myocardial infarction) 및 심부전과 같은 많은 고통스러운 질병의 병인 및 진행에 관련되어 있다.

[0005] 증가하는 증거는 많은 복합 질환이 TNF- α 매개 NF- κ B 신호전달 경로 및 액티빈 매개 Smad2/3 신호전달 경로의 동시 활성화를 수반하며, 이들의 활성이 병인 및 진행을 촉진한다는 것을 나타낸다. 이러한 복합 질환의 예는 난치성 빈혈 및 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndromes)과 같은 특정 혈액학적 질환, 폐 고혈압 및 울혈성 심부전과 같은 심혈관 질환, 골 전이 및 골절과 같은 골 질환, 신장, 간 또는 골수 부전과 같은 장기 부전, 및 비알콜성 지방간염(steatohepatitis), 간 경화증 및 폐 섬유증과 같은 섬유성 질환, 및 통각수용성(nociceptive) 또는 신경병성(neuropathic) 통증과 같은 통증을 포함한다.

[0006] 이러한 복합 질환에 대한 현재 치료 방안은 제한적이다. 이러한 질환에 하나 이상의 질환 신호전달 메커니즘이 관련되어 있기 때문에, 단일 질환 메커니즘을 대상으로 설계된 현재 이용가능한 요법은 일반적으로 효능이 낮고 반응률이 낮다. TNF- α -NF- κ B 신호전달 경로 및 액티빈-Smad2/3 신호전달 경로는 둘 다 질환 병인 및 진행에 결정적으로 관여하기 때문에, 2개의 질환 신호전달 경로를 동시에 저해할 수 있는 신규한 이작용성 길항제를 개발하는 것이 분명히 중요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 하나의 측면에서, 본 발명은 강력한 방식으로 TNF- α 신호전달 및 액티빈 신호전달을 동시에 중화시키도록 특이적으로 설계된 신규한 폴리펩티드-기반 이작용성 길항제 분자를 제공한다. 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자는 도 1에 나타난 바와 같이 설계된다. 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자는 도 2에 나타난 바와 같이 설계된다. 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자는 도 3에 나타난 바와 같이 설계된다.

- [0008] 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자는 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 ("TNF-결합 폴리펩티드") 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자 ("액티빈-결합 폴리펩티드")를 포함하는 이작용성 분자이다. 다양한 실시예에서, "TNF-결합 폴리펩티드"는 항-TNF 항체, 항-TNF 항체의 단편, 야생형 TNFR1 및 TNFR2 세포외 도메인 (ECDs), 변형된 TNFR1 및 TNFR2 세포외 도메인, 및 TNF- α 를 표적화하는 파지 디스플레이-유래 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되며, "액티빈-결합 폴리펩티드"는 액티빈 (즉, 액티빈 A, 액티빈 B 또는 액티빈 AB) 및/또는 액티빈-관련 리간드 (즉, GDF8 또는 GDF11)에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드로부터 선택되고, 이는 항-액티빈 항체 (항-액티빈 A 항체 및 항-액티빈 B 항체 포함), 항-액티빈 항체의 단편, 야생형 액티빈 유형 2A 수용체 (ActRIIA) 또는 액티빈 유형 2B 수용체 (ActRIIB) 세포외 도메인 (ECDs), 변형된 ActRIIA 및 ActRIIB 세포외 도메인, 폴리스타틴, 폴리스타틴-유사 단백질 및 프로펩티드와 같은 야생형 및 변형된 천연 액티빈-결합 단백질, 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드를 표적화하는 파지 디스플레이-유래 폴리펩티드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0009] 다양한 실시예에서, 이작용성 분자는 TNF- α 에 특이적으로 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 다양한 실시예에서, 분리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일클론 Abs (mAbs), 다클론 Abs, Ab 단편 (예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fc 등), 키메라 Abs, 미니-Abs 또는 도메인 Abs (dAbs), 이중 특이적(dual specific) Abs, 이중특이적(bispecific) Abs, 이중접합체(heteroconjugate) Abs, 단쇄 Abs (SCA), 단쇄 가변 영역 단편 (ScFv), 인간화 Abs, 완전 인간 Abs, 및 필요한 특이도의 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 (Ig) 분자의 임의의 다른 변형된 구성으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다양한 실시예에서, 이작용성 분자는 완전 인간, 인간화 및 키메라 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 분리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0010] 다양한 실시예에서, 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 TNF 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 TNF 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 TNF 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 TNF 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 TNF 리간드에 특이적으로 결합한다.
- [0011] 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시예에서, 제 2 항원-결합 분자는 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다.
- [0012] 다양한 실시예에서, TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 15에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 17에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 15에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 17에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 16에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 18에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 16에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 18에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 분리된 항체이다.
- [0013] 다양한 실시예에서, TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자는 서열번호: 19에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 21에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 19에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 21에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 20에 제

작용성 분자; 서열번호: 68에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 33에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 69에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 37에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 70에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 71에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 및 서열번호: 72에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 73에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020] 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자는 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자를 포함하는 이작용성 분자이며, 여기서 이작용성 분자는 서열번호: 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 51에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 55에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 서열번호: 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자; 및 서열번호: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 이작용성 분자로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 분리된 핵산 분자를 제공한다. 다양한 실시예에서, 분리된 핵산 분자는 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 이중 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다. 다양한 실시예에서, 핵산 분자는 본 명세서에 기재된 링커 또는 힌지 링커를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 다양한 실시예에서, 벡터는 발현 벡터이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 핵산을 포함하는 분리된 세포를 제공한다. 다양한 실시예에서, 세포는 본 발명의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포이다. 또 다른 측면에서, 이작용성 길항제 분자의 제조 방법은 단백질을 또는 폴리펩티드의 발현을 촉진시키는 조건 하에 숙주 세포를 배양함으로써 제공된다.

[0023] 또 다른 측면에서, a) 숙주 세포를 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로 형질전환시키는 단계, b) 이작용성 길항제 분자의 발현에 적합한 조건에 따라 숙주 세포를 배양하는 단계 및 c) 배양물로부터 이작용성 길항제 분자를 회수하는 단계를 포함하는, 본 명세서에 기재된 TNF- α 에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 및 액티빈에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자를 포함하는 이작용성 길항제 분자의 제조 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 방법에 의해 제조된 이작용성 길항제 분자를 포함한다.

[0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합된 분리된 이작용성 길항제 분자를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 TNF- α -매개 NF- κ B 신호전달 경로 및 액티빈-매개 Smad2/3 신호전달 경로 둘 다의 활성화를 수반하는 병인의 다양한 복합 질환, 예를 들어 염증의 빈혈, 폐동맥 고혈압, 근이영양증, 및 장기 섬유증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0026] 다양한 실시예에서, 본 발명의 신규한 이작용성 길항제 분자는 하기의 질병을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 질환의 치료에 광범위하게 적용될 수 있다: 혈액 질환: 비효율적 적혈구생성, 빈혈, 범혈구감소증(pancytopenia), 골수이형성 증후군; 섬유성 질환: NASH, 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환(polycystic kidney disease), 심장 섬유증, 근육 섬유증, 골수 섬유증, 피부 섬유증, 힘줄 섬유증, 손 섬유증, 및 눈 섬유증; 암: 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 흑색종, 육종, 폐암, 식도암, 췌장암, 대장암, 간암, 두경부암, 자궁내막암, 난소암, 및 유방암; 항-PD1, 항-PDL1 및 항-CTL4 항체와 같은 면역관문 저해제와 조합된 암 치료; 신경근 질환: 근이영양증, 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy), 척수 손상(spinal cord injury), 뇌졸중; 통증: 통각수용성 통증, 신경병성 통증; 소모 질환: 근감소증(sarcopenia), 암 악액질, 신경성 식욕부진(anorexia nervosa); 골 질환: 골 전이, 골 취약성, 골절, 골감소증(osteopenia), 골다공증; 심혈

관 질환: 폐동맥 고혈압, 심근 경색, 심부전; 대사 장애: 인슐린 저항성, 당뇨병성 신증, 만성 신장 질환; 염증성 질환: 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환; 감염: SARS-CoV, 사이토카인 폭풍 증후군, 패혈증; 및 외상: 화상.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 질환 또는 질병의 치료용 약제의 제조를 위한 이작용성 길항제 분자의 용도를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0028] 정의

[0029] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 고분자를 나타내기 위해 본 명세서에서 통용된다. 다양한 실시예에서, "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 알파 탄소가 펩티드 결합을 통해 연결된 아미노산의 사슬이다. 따라서, 사슬의 한쪽 끝에 있는 말단 아미노산 (아미노 말단)은 유리 아미노 기를 가지는 반면, 사슬의 다른쪽 끝에 있는 말단 아미노산 (카복시 말단)은 유리 카복실 기를 가진다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노 말단" (약칭 N-말단)은 펩티드의 아미노 말단에서 아미노산 위의 유리 α -아미노 기 또는 펩티드 내 다른 위치에 있는 아미노산의 α -아미노 기 (펩티드 결합에 참여할 때 이미노 기)를 나타낸다. 유사하게, 용어 "카복시 말단"은 펩티드의 카복시 말단 위의 유리 카복실 기 또는 펩티드 내 다른 위치에 있는 아미노산의 카복실 기를 나타낸다. 또한, 펩티드는 본질적으로 아미드 결합과는 반대로 에테르에 의해 결합된 아미노산과 같은 펩티드 모방체를 포함하는 임의의 폴리아미노산을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0030] 본 발명의 폴리펩티드는 예를 들어, (1) 단백질 가수분해에 대한 민감성 감소, (2) 산화에 대한 민감성 감소, (3) 단백질 복합체의 형성에 대한 결합 친화도 변화, (4) 결합 친화도 변화, 및 (5) 기타 물리화학적 또는 기능적 특성 부여 또는 변형을 위해, 임의의 방식으로 및 임의의 이유로 변형된 폴리펩티드를 포함한다.

[0031] 본 명세서에서 사용된 아미노산 "치환"은 부모 폴리펩티드 서열의 특정 위치에서 하나의 아미노산이 상이한 아미노산으로의 폴리펩티드 내 대체를 나타낸다. 아미노산 치환은 당해 기술분야에 잘 알려진 유전적 또는 화학적 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 단일 또는 다수의 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환)은 자연적으로 발생하는 서열 (예를 들어, 분자간 접촉할 때 형성하는 도메인(들) 바깥쪽 폴리펩티드의 부분)에서 될 수도 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산이 기능적으로 유사한 아미노산으로의 폴리펩티드 내 치환을 나타낸다. 하기의 6개 군은 각각 서로 보존적 치환인 아미노산을 함유한다:

[0032] 1) 알라닌 (A), 세린 (S), 및 트레오닌 (T)

[0033] 2) 아스파르트산 (D) 및 글루탐산 (E)

[0034] 3) 아스파라긴 (N) 및 글루타민 (Q)

[0035] 4) 아르기닌 (R) 및 리신 (K)

[0036] 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 및 발린 (V)

[0037] 6) 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 및 트립토판 (W)

[0038] "비-보존적 아미노산 치환"은 이들 부류의 하나의 일원을 다른 부류의 일원으로의 치환을 나타낸다. 이러한 변화를 주는데 있어서, 다양한 실시예에 따라, 아미노산의 수치요법 지수(hydropathic index)가 고려될 수 있다. 각 아미노산은 이의 소수성과 전하 특성을 기준으로 하여 수치요법 지수를 부여하였다: 이들은 이소류신 (+4.5); 발린 (+4.2); 류신 (+3.8); 페닐알라닌 (+2.8); 시스테인/시스틴 (+2.5); 메티오닌 (+1.9); 알라닌 (+1.8); 글리신 (-0.4); 트레오닌 (-0.7); 세린 (-0.8); 트립토판 (-0.9); 티로신 (-1.3); 프롤린 (-1.6); 히스티딘 (-3.2); 글루타메이트 (-3.5); 글루타민 (-3.5); 아스파르테이트 (-3.5); 아스파라긴 (-3.5); 리신 (-3.9); 및 아르기닌 (-4.5) 이다.

[0039] 단백질에 대한 상호작용적 생물학적 기능을 부여하는데 있어 수치요법 아미노산 지수의 중요성은 당해 기술분야에서 이해된다 (참조, 예를 들어, Kyte et al., 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131). 특정 아미노산이 유사한 수치요법 지수 또는 점수를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있으며 여전히 유사한 생물학적 활성을 보유하는 것으로 알려져 있다. 수치요법 지수를 기준으로 변화를 주는데 있어서, 다양한 실시예에서, 수치요법 지수가 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 다양한 실시예에서, 수치요법 지수가 ± 1 이내인 아미노산의 치환이 포함되며, 다양한 실시예에서, 수치요법 지수가 ± 0.5 이내인 아미노산의 치환이 포함된다.

[0040] 또한, 유사 아미노산의 치환은, 특히 이에 의해 생성된 생물학적 기능성 단백질 또는 펩티드가 본 명세서에 개시된 바와 같이 면역학적 실시예에서 사용하도록 의도되는 경우, 친수성을 기준으로 하여 효과적으로 이루어질 수 있다는 것이 당해 기술분야에서 이해된다. 다양한 실시예에서, 인접 아미노산의 친수성에 의해 좌우되는 단백질의 가장 큰 국소 평균 친수성은 이의 면역원성 및 항원성, 즉 단백질의 생물학적 특성과 상호 관련이 있다.

[0041] 하기의 친수성 값은 이들 아미노산 잔기에 부여되었다: 아르기닌 (+3.0); 리신 (+3.0); 아스파르테이트 (+3.0, +.1); 글루타메이트 (+3.0, +.1); 세린 (+0.3); 아스파라긴 (+0.2); 글루타민 (+0.2); 글리신 (0); 트레오닌 (-0.4); 프롤린 (-0.5, +.1); 알라닌 (-0.5); 히스티딘 (-0.5); 시스테인 (-1.0); 메티오닌 (-1.3); 발린 (-1.5); 류신 (-1.8); 이소류신 (-1.8); 티로신 (-2.3); 페닐알라닌 (-2.5) 및 트립토판 (-3.4). 유사한 친수성 값을 기준으로 변화를 주는데 있어서, 다양한 실시예에서, 친수성 값이 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함되며, 다양한 실시예에서, 친수성 값이 ± 1 이내인 아미노산의 치환이 포함되고, 다양한 실시예에서, 친수성 값이 ± 0.5 이내인 아미노산의 치환이 포함된다.

[0042] 예시적인 아미노산 치환은 표 1에 제시된다.

표 1

원래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	
Asp	Glu	
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 노르류신(Norleucine)	Leu
Leu	노르류신, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4-디아미노부티르산, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, 노르류신	Leu

[0044] 통상의 기술자는 잘-알려진 기법을 이용하여 본 명세서에 제시된 폴리펩티드의 적당한 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 다양한 실시예에서, 통상의 기술자는 활성에 중요하다고 여겨지지 않는 영역을 표적화함으로써 활성을 파괴하지 않고 변화될 수 있는 분자의 적당한 영역을 확인할 수 있다. 다른 실시예에서, 통상의 기술자는 유사한 폴리펩티드 중에서 보존되는 분자의 잔기 및 일부를 확인할 수 있다. 추가 실시예에서, 생물학적 활성 또는 구조에 중요할 수 있는 영역조차도 생물학적 활성을 파괴시키지 않거나 또는 폴리펩티드 구조에 악영향을 미치지 않으면서 보존적 아미노산 치환을 받을 수 있다.

[0045] 또한, 통상의 기술자는 활성 또는 구조에 중요한 유사한 폴리펩티드 내의 잔기를 확인하는 구조-기능 연구를 검토할 수 있다. 이러한 비교를 고려하여, 통상의 기술자는 유사한 폴리펩티드의 활성 또는 구조에 중요한 아미노산 잔기에 상응하는 폴리펩티드 내의 아미노산 잔기의 중요성을 예측할 수 있다. 통상의 기술자는 이러한 예측된 중요한 아미노산 잔기에 대해 화학적으로 유사한 아미노산 치환을 선택할 수 있다.

[0046] 통상의 기술자는 유사한 폴리펩티드의 이러한 구조와 관련하여 3-차원 구조 및 아미노산 서열을 분석할 수도 있다. 이러한 정보를 고려하여, 통상의 기술자는 3-차원 구조와 관련하여 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 정렬을

예측할 수 있다. 다양한 실시예에서, 통상의 기술자는 폴리펩티드의 표면 상에 있을 것으로 예측되는 아미노산 잔기에 급진적인 변화를 일으키지 않도록 선택할 수 있는데, 이는 이러한 잔기가 다른 분자와의 중요한 상호작용에 관여될 수 있기 때문이다. 또한, 통상의 기술자는 각각의 원하는 아미노산 잔기에서 단일 아미노산 치환을 함유하는 시험 변이체를 생성할 수 있다. 그 다음, 변이체는 통상의 기술자에게 알려진 활성 분석을 이용하여 스크리닝 될 수 있다. 이러한 변이체를 사용하여 적당한 변이체에 관한 정보를 수집할 수 있다. 예를 들어, 특정 아미노산 잔기에 대한 변화가 파괴되거나, 바람직하지 않게 감소되거나, 또는 부적당한 활성을 야기한다는 것을 발견하면, 이러한 변화를 가진 변이체를 피할 수 있다. 즉, 이러한 일상적인 실험으로부터 수집된 정보에 기초하여, 통상의 기술자는 단독으로 또는 다른 돌연변이와 조합하여 추가 치환을 피해야 하는 아미노산을 쉽게 결정할 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 사용된 용어 "폴리펩티드 단편" 및 "절단된 폴리펩티드"는 상응하는 전장 단백질에 비해 아미노-말단 및/또는 카복시-말단 결실을 가지는 폴리펩티드를 나타낸다. 다양한 실시예에서, 단편은 예를 들어, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 100, 적어도 150, 적어도 200, 적어도 250, 적어도 300, 적어도 350, 적어도 400, 적어도 450, 적어도 500, 적어도 600, 적어도 700, 적어도 800, 적어도 900 또는 적어도 1000의 아미노산 길이일 수 있다. 다양한 실시예에서, 단편은 예를 들어, 최대 1000, 최대 900, 최대 800, 최대 700, 최대 600, 최대 500, 최대 450, 최대 400, 최대 350, 최대 300, 최대 250, 최대 200, 최대 150, 최대 100, 최대 50, 최대 25, 최대 10, 또는 최대 5의 아미노산 길이일 수도 있다. 단편은 이의 말단 중 하나 또는 둘 다에, 하나 이상의 추가 아미노산, 예를 들어, 상이한 자연적으로-발생하는 단백질 (예를 들어, Fc 또는 류신 지퍼 도메인)로부터의 아미노산 서열 또는 인공 아미노산 서열 (예를 들어, 인공 링커 서열)을 더 포함할 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 용어 "폴리펩티드 변이체", "하이브리드 폴리펩티드" 및 "폴리펩티드 돌연변이체"는 하나 이상의 아미노산 잔기를 다른 폴리펩티드 서열에 관한 아미노산 서열에 삽입, 결실 및/또는 치환되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 나타낸다. 다양한 실시예에서, 삽입, 결실, 또는 치환될 아미노산 잔기의 수는 예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 75, 적어도 100, 적어도 125, 적어도 150, 적어도 175, 적어도 200, 적어도 225, 적어도 250, 적어도 275, 적어도 300, 적어도 350, 적어도 400, 적어도 450 또는 적어도 500의 아미노산 길이일 수 있다. 본 발명의 하이브리드는 융합 단백질을 포함한다.

[0049] 폴리펩티드의 "유도체"는 화학적으로 변형된, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민), 인산화, 및 글리코실화와 같은 다른 화학적 부분(chemical moiety)에 결합된 폴리펩티드이다.

[0050] 용어 "% 서열 동일성(sequence identity)"은 용어 "% 동일성"으로 본 명세서에서 통용되며, 서열 정렬 프로그램을 이용하여 정렬할 때, 2 이상의 펩티드 서열간의 아미노산 서열 동일성의 수준 또는 2 이상의 뉴클레오티드 서열간의 뉴클레오티드 서열 동일성의 수준을 나타낸다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 80% 동일성은 정의된 알고리즘에 의해 결정된 80% 서열 동일성과 동일한 것을 의미하며, 주어진 서열이 다른 서열의 다른 길이와 적어도 80% 동일함을 의미한다. 다양한 실시예에서, % 동일성은 예를 들어, 주어진 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 또는 그 이상의 서열 동일성으로부터 선택된다. 다양한 실시예에서, % 동일성은 예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 99%의 범위 내이다.

[0051] 용어 "% 서열 상동성(sequence homology)"은 용어 "% 상동성"으로 본 명세서에서 통용되며, 서열 정렬 프로그램을 이용하여 정렬할 때, 2 이상의 펩티드 서열간의 아미노산 서열 상동성의 수준 또는 2 이상의 뉴클레오티드 서열간의 뉴클레오티드 서열 상동성의 수준을 나타낸다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 80% 상동성은 정의된 알고리즘에 의해 결정된 80% 서열 상동성과 동일한 것을 의미하며, 따라서 주어진 서열의 동족체(homologue)는 주어진 서열의 길이에 대해 80% 이상의 서열 상동성을 가진다. 다양한 실시예에서, % 상동성은 예를 들어, 주어진 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 또는 그 이상의 서열 상동성으로부터 선택된다. 다양한 실시예에서, % 상동성은 예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 99%의 범위 내이다.

[0052] 두 서열 사이의 동일성을 결정하는데 사용될 수 있는 예시적인 컴퓨터 프로그램은, BLAST 프로그램의 세트, 예를 들어, BLASTN, BLASTX, 및 TBLASTX, BLASTP 및 TBLASTN, NCBI 웹사이트에서 인터넷 상에서 공개적으로 이용

가능한 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한 Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990 (특히 공개된 기본 설정에 관하여, 즉, 매개변수 $w=4$, $t=17$) 및 Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402, 1997 참조. 서열 검색은 일반적으로 GenBank Protein Sequences 및 기타 공공 데이터베이스의 아미노산 서열과 관련하여 주어진 아미노산 서열을 평가할 때 BLASTP 프로그램을 이용하여 수행된다. BLASTX 프로그램은 GenBank Protein Sequences 및 기타 공공 데이터베이스의 아미노산 서열에 대해 모든 판독 프레임에서 번역된 핵산 서열을 검색하는데 선호된다. BLASTP 및 BLASTX는 둘 다 11.0의 개방 갭 페널티(open gap penalty), 및 1.0의 확장 갭 페널티(extended gap penalty)의 기본 매개변수를 이용하여 실행하며, BLOSUM-62 매트릭스를 이용한다.

[0053] 퍼센트 서열 동일성을 계산하는 것 이외에, BLAST 알고리즘은 두 서열 간의 유사성의 통계 분석도 수행한다 (참조, 예를 들어, Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 90:5873-5787, 1993). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 하나의 척도는 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 일치가 우연히 발생할 확률의 지표를 제공하는 가장 작은 합계 확률 ($P(N)$)이다. 예를 들어, 시험 핵산과 기준 핵산의 비교에서 가장 작은 합계 확률이 예를 들어, 약 0.1 미만, 약 0.01 미만, 또는 약 0.001 미만인 경우, 핵산은 기준 서열과 유사하다고 간주된다.

[0054] 본 명세서에서 사용된 용어 "변형"은 펩티드 백본 (예를 들어, 아미노산 서열)의 임의의 조작 또는 폴리펩티드의 번역후 변형 (예를 들어, 글리코실화)을 나타낸다.

[0055] 본 명세서에서 사용된 용어 "항원 결합 분자"는 가장 넓은 의미에서 항원 결정기(antigenic determinant)에 특이적으로 결합하는 분자를 나타낸다. 항원 결합 분자의 예는 항체, 항체 단편 및 스캐폴드 항원 결합 단백질이다. 기준 분자와 "동일한 에피토프에 결합하는 항원 결합 분자"는 경쟁 분석에서 기준 분자와 이의 항원의 결합을 50% 이상 차단하는 항원 결합 분자를 나타내며, 반대로, 기준 분자는 경쟁 분석에서 항원 결합 분자와 이의 항원의 결합을 50% 이상 차단한다.

[0056] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원-결합 부위"는 항원 결정기에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자의 일부를 나타낸다. 더 구체적으로, 용어 "항원-결합 부위"는 항원의 일부 또는 전부에 특이적으로 결합하며 이에 상보적인 영역을 포함하는 항체의 일부를 나타낸다. 항원이 큰 경우, 항원 결합 분자는 항원의 특정 부분에만 결합할 수 있으며, 이 부분을 에피토프라고 한다. 항원-결합 부위는 예를 들어, 하나 이상의 가변 도메인 (가변 영역이라고도 함)에 의해 제공될 수 있다. 바람직하게는, 항원-결합 부위는 항체 경쇄 가변 영역 (VL) 및 항체 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함한다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원 결정기"는 "항원" 및 "에피토프"와 동의어이며, 항원 결합 부분이 결합하여 항원 결합 부분-항원 복합체를 형성하는 폴리펩티드 거대분자 상의 부위 (예를 들어, 아미노산의 연속 스트레치 (contiguous stretch) 또는 비-연속 아미노산의 상이한 영역으로 구성된 구조적 구성)를 나타낸다. 유용한 항원 결정기는 예를 들어, 종양 세포의 표면에서, 바이러스-감염된 세포의 표면에서, 다른 질병에 걸린 세포의 표면에서, 면역 세포의 표면에서, 혈청 및/또는 세포외 기질 (ECM)이 없는 곳에서 찾을 수 있다. 본 명세서에서 항원으로 유용한 단백질은 달리 명시되지 않는 한, 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 형태의 단백질일 수 있다. 다양한 실시예에서, 항원은 인간 단백질이다.

[0058] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 단일클론 항체, 다클론 항체, 단일특이적 및 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 및 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0059] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래되며, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된 항체를 나타낸다.

[0060] "인간화" 항체는 비-인간 HVRs로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FRs로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 나타낸다. 특정 실시예에서, 인간화 항체는 적어도 하나, 및 일반적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 HVRs (예를 들어, CDRs)은 비-인간 항체의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FRs는 인간 항체의 것에 상응한다. 인간화 항체는 임의로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체의 "인간화 형태", 예를 들어, 비-인간 항체는 인간화를 거친 항체를 나타낸다. 본 발명에 의해 포함되는 "인간화 항체"의 다른 형태는 불변 영역이 특히 C1q 결합 및/또는 Fc 수용체 (FcR) 결합과 관련하여 본 발명에 따른 특성을 생성하기 위해 원래 항체의 불변 영역으로

부터 추가로 변형되거나 또는 변화된 영역이다.

- [0061] "인간" 항체는 인간 또는 인간 세포에 의해 생성되거나 또는 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 이용하는 비-인간 공급원으로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특히 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 제외한다.
- [0062] 본 명세서에서 사용된 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 얻은 항체를 나타낸다. 즉, 집단을 포함하는 개개의 항체는 동일하며 및/또는 예를 들어, 자연적으로 발생하는 돌연변이를 함유하거나 또는 단일클론 항체 제제의 생산 중에 발생하는 가능한 변이체 항체를 제외하고는 동일한 에피토프에 결합하고, 이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 일반적으로 상이한 결정기 (에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함하는 다클론 항체 제제와 대조적으로, 단일클론 항체 제제의 각 단일클론 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대한 것이다.
- [0063] 본 명세서에서 사용된 용어 "단일특이적" 항체는 각각이 동일한 항원의 동일한 에피토프에 결합하는 하나 이상의 결합 부위를 가지는 항체를 나타낸다. 용어 "이중특이적"은 항체가 적어도 2개의 별개의 항원 결정기, 예를 들어, 상이한 항원 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합하는 항체 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 항체 경쇄 가변 도메인 (VL)의 쌍에 의해 각각 형성된 2개의 결합 부위에 특이적으로 결합할 수 있음을 의미한다. 이러한 이중특이적 항체는 1+1 형식이다. 다른 이중특이적 항체 형식은 2+1 형식 (제 1 항원 또는 에피토프에 대한 2개의 결합 부위 및 제 2 항원 또는 에피토프에 대한 1개의 결합 부위 포함) 또는 2+2 형식 (제 1 항원 또는 에피토프에 대한 2개의 결합 부위 및 제 2 항원 또는 에피토프에 대한 2개의 결합 부위 포함)이다. 일반적으로, 이중특이적 항체는 2개의 항원 결합 부위를 포함하며, 이들 각각은 상이한 항원 결정기에 특이적이다.
- [0064] 현재 출원 내에서 사용된 용어 "가(valent)"는 항원 결합 분자에서 특정 수의 결합 부위의 존재를 나타낸다. 이와 같이, 용어 "2가", "4가", 및 "6가"는 항원 결합 분자에서 각각 2개의 결합 부위, 4개의 결합 부위, 및 6개의 결합 부위의 존재를 나타낸다. 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 적어도 "2가"이며, "3가" 또는 "다가" (예를 들어 "4가" 또는 "6가")일 수 있다. 다양한 실시예에서, 본 발명의 항체는 2개 이상의 결합 부위를 가지며 이중특이적이다. 즉, 항체는 2개 이상의 결합 부위가 있는 경우에도 (즉, 항체가 3가 또는 다가인 경우) 이중특이적일 수 있다. 특히, 본 발명은 특이적으로 결합하는 각 항원에 대해 하나의 결합 부위를 갖는 이중특이적 2가 항체에 관한 것이다.
- [0065] 용어 "전장 항체", "온전한 항체", 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖는 항체를 나타내기 위해 본 명세서에서 통용된다. "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 자연적으로 발생하는 면역글로불린 분자를 나타낸다. 예를 들어, 천연 IgG-클래스 항체는 이황화-결합된 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄로 구성된 약 150,000 달톤의 이종사량체(heterotetrameric) 당단백질이다. N-말단에서 C-말단까지, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라고도 하는 가변 영역 (VH)이 있으며, 뒤이어 중쇄 불변 영역이라고도 하는 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2, 및 CH3)이 있다. 유사하게, N-말단에서 C-말단까지, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라고도 하는 가변 영역 (VL)이 있으며, 뒤이어 경쇄 불변 영역이라고도 하는 경쇄 불변 도메인 (CL)이 있다. 항체의 중쇄는 알파 (IgA), 델타 (IgD), 엡실론 (IgE), 감마 (IgG), 또는 뮤 (IgM)라고 하는 5가지 유형 중 하나로 지정될 수 있으며, 이 중 일부는 하위 유형, 예를 들어, 감마 1 (IgG1), 감마 2 (IgG2), 감마 3 (IgG3), 감마 4 (IgG4), 알파 1 (IgA1) 및 알파 2 (IgA2)로 더 나눌 수 있다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로, 카파와 람다라는 두 가지 유형 중 하나로 지정될 수 있다.
- [0066] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 나타낸다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies), 테트라바디(tetrabodies), 교차-Fab 단편; 선형 항체; 단쇄 항체 분자 (예를 들어, scFv); 항체 단편과 단일 도메인 항체로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, Hudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003) 참조. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어, Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994) 참조; 또한 WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 제 5,571,894호 및 제 5,587,458호 참조. 구조 수용체 결합 에피토프 (salvage receptor binding epitope) 잔기를 포함하며 증가된 in vivo 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의를 위해, 미국 특허 번호 제 5,869,046호 참조. 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위가 있는 항체 단편이다, 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003); 및 Hollinger et al., Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993) 참조. 또한, 트리아바디 및 테트라바디는 Hudson et al., Nat Med 9, 129-134 (2003)에 기재

된다. 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 실시예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다 (Domantis, Inc., Waltham, Mass.; 참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 제 6,248,516호 B1). 또한, 항체 단편은 기능성 항원 결합 부위에 대한 VH 도메인, 즉 VL 도메인과 함께 조립할 수 있는 VH 도메인, 또는 VL 도메인, 즉 VH 도메인과 함께 조립할 수 있는 VL 도메인의 특성을 가지며 이로써 전장 항체의 항원 결합 특성을 제공하는 단쇄 폴리펩티드를 포함한다. 항체 단편은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 재조합 숙주 세포 (예를 들어, E. coli 또는 파지)에 의한 생성뿐만 아니라 온전한 항체의 단백질 가수분해를 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 기법에 의해 제조될 수 있다.

[0067] 온전한 항체의 파파인 분해는 각각 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 및 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제 1 불변 도메인 (CH1)도 함유하는 "Fab" 단편이라고 하는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생성한다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "Fab 단편"은 VL 도메인 및 경쇄의 불변 도메인 (CL)을 포함하는 경쇄 단편, 및 VH 도메인 및 중쇄의 제 1 불변 도메인 (CH1)을 포함하는 항체 단편을 나타낸다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카복시 말단에서 몇 개의 잔기의 첨가에 의한 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올 기를 갖는 Fab' 단편이다. 펩신 처리는 2개의 항원-결합 부위 (2개의 Fab 단편) 및 Fc 영역의 일부를 갖는 F(ab')₂ 단편을 생성한다.

[0068] "단쇄 Fab 단편" 또는 "scFab"는 항체 중쇄 가변 도메인 (VH), 항체 불변 도메인 1 (CH1), 항체 경쇄 가변 도메인 (VL), 항체 경쇄 불변 도메인(CL) 및 링커로 이루어진 폴리펩티드이며, 여기서 상기 항체 도메인 및 상기 링커는 N-말단에서 C-말단 방향으로 하기 순서 중 하나를 가진다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, b) VL-CL-링커-VH-CH1, c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 d) VL-CH1-링커-VH-CL; 상기 링커는 적어도 30 아미노산, 바람직하게는 32 내지 50 아미노산의 폴리펩티드이다. 상기 단쇄 Fab 단편은 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 이황화 결합을 통해 안정화된다. 또한, 이들 단쇄 Fab 분자는 시스테인 잔기 (예를 들어, Kabat 번호매김에 따른 가변 중쇄의 위치 44 및 가변 경쇄의 위치 100)의 삽입을 통한 사슬간 이황화 결합의 생성에 의해 더 안정화될 수 있다.

[0069] "단쇄 가변 단편 (scFv)"은 10 내지 약 25 아미노산의 짧은 링커 펩티드와 연결된, 항체의 중쇄 (VH) 및 경쇄 (VL)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 링커는 일반적으로 유연성을 위한 글리신 및 용해도를 위한 세린 또는 트레오닌이 풍부하며, VH의 N-말단을 VL의 C-말단과 연결하거나, 또는 그 반대로 연결할 수 있다. 이 단백질은 불변 영역의 제거 및 링커의 도입에도 불구하고, 원래 항체의 특이도를 유지한다. scFv 항체는 예를 들어, Houston, J. S., Methods in Enzymol. 203 (1991) 46-96에 기재되어 있다. 또한, 항체 단편은 기능성 항원 결합 부위에 대한 VH 도메인, 즉 VL 도메인과 함께 조립할 수 있는 VH 도메인, 또는 VL 도메인, 즉 VH 도메인과 함께 조립할 수 있는 VL 도메인의 특성을 가지며 이로써 전장 항체의 항원 결합 특성을 제공하는 단쇄 폴리펩티드를 포함한다.

[0070] 본 명세서에서 용어 "Fc 도메인" 또는 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 항체 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 특히, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터, 또는 Pro230으로부터, 중쇄의 카복실-말단으로 확장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신 (Lys447)은 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있다. 중쇄의 아미노산 서열은 항상 C-말단 리신으로 제시되나, C-말단 리신이 없는 변이체도 본 발명에 포함된다.

[0071] IgG Fc 영역은 IgG CH2 및 IgG CH3 도메인을 포함한다. 인간 IgG Fc 영역의 "CH2 도메인"은 일반적으로 약 위치 231의 아미노산 잔기로부터 약 위치 340의 아미노산 잔기로 확장된다. 일 실시예에서, 탄수화물 사슬은 CH2 도메인에 부착된다. 본 명세서에서 CH2 도메인은 천연 서열 CH2 도메인 또는 변이체 CH2 도메인일 수 있다. "CH3 도메인"은 Fc 영역에서 CH2 도메인에 대한 C-말단 잔기의 스트레치를 포함한다 (즉, IgG의 약 위치 341의 아미노산 잔기로부터 약 위치 447의 아미노산 잔기로). 본 명세서에서 CH3 영역은 천연 서열 CH3 도메인 또는 변이체 CH3 도메인일 수 있다 (예를 들어, 이의 하나의 사슬에 도입된 "돌기(protruberance)" ("뿔(knob)") 및 이의 다른 사슬에서 상응하는 도입된 "공동(cavity)" ("홀(hole)")을 갖는 CH3 도메인; 참조 미국 특허 번호 제 5,821,333호, 본 명세서에 참조로 명백히 포함됨). 이러한 변이체 CH3 도메인을 사용하여 본 명세서에 기재된 2개의 비-동일한 항체 중쇄의 이중이량체화를 촉진할 수 있다. 본 명세서에서 달리 명시되지 않는 한, [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]에 기재된 바와 같이, Fc 영역 또는 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 번호매김은 EU 지수라고도 하는 EU 번호매김 시스템에 따른다.

[0072] "뿔-인투-홀(knob-into-hole)" 기술은 예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,731,168호; 제 7,695,936호; Ridgway

et al., Prot Eng 9, 617-621 (1996) 및 Carter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001)에 기재되어 있다. 일반적으로, 방법은 이중이량체 형성을 촉진하고 동중이량체 형성을 방해하기 위해 돌기가 공동에 위치할 수 있도록, 제 1 폴리펩티드의 계면에 돌기 ("늑") 및 제 2 폴리펩티드의 계면에 상응하는 공동 ("홀")을 도입하는 단계를 포함한다. 돌기는 제 1 폴리펩티드의 계면에서 작은 아미노산 측쇄를 더 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체하여 구축된다. 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 측쇄 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체하여 제 2 폴리펩티드의 계면에서 돌기와 동일한 또는 유사한 크기의 보상 공동(Compensatory cavities)을 생성한다. 돌기 및 공동은 예를 들어, 부위-특이적 돌연변이생성(mutagenesis)에 의해, 또는 펩티드 합성에 의해 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 변경함으로써 만들어질 수 있다. 특정 실시예에서, 늑 변형은 Fc 도메인의 2개의 아단위(subunits) 중 하나에서 아미노산 치환 T366W를 포함하며, 홀 변형은 Fc 도메인의 2개의 아단위 중 다른 하나에서 아미노산 치환 T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다. 추가의 특정 실시예에서, 늑 변형을 포함하는 Fc 도메인의 아단위는 아미노산 치환 S354C를 추가로 포함하며, 홀 변형을 포함하는 Fc 도메인의 아단위는 아미노산 치환 Y349C를 추가로 포함한다. 이들 2개의 시스테인 잔기의 도입은 Fc 영역의 2개의 아단위 사이에 이황화 다리의 형성을 야기하여, 이량체를 더 안정화시킨다 (Carter, J Immunol Methods 248, 7-15 (2001)).

[0073] "면역글로불린의 Fc 영역과 동등한 영역"은 면역글로불린의 Fc 영역의 자연적으로 발생하는 대립형질 변이체 및 치환, 첨가 또는 결실을 생성하나 작동체 (effector) 기능 (예를 들어, 항체-의존성 세포 독성)을 매개하는 면역글로불린의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 변형을 갖는 변이체를 포함하기 위한 것이다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산은 생물학적 기능의 실질적인 손실 없이 면역글로불린의 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단으로부터 결실될 수 있다. 이러한 변이체는 활성에 최소한의 영향을 미치도록 당해 기술분야에 알려진 일반적인 규칙에 따라 선택될 수 있다 (참조, 예를 들어, Bowie, J. U. et al., Science 247:1306-10 (1990)).

[0074] 용어 "작동체 기능"은 항체 동형(isotype)에 따라 달라지는 항체의 Fc 영역에 기인하는 생물학적 활성을 나타낸다. 항체 작동체 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC), 항체-의존성 세포 식균작용 (ADCP), 사이토카인 분비, 항원 제시 세포에 의한 면역 복합체-매개 항원 흡수, 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절, 및 B 세포 활성화를 포함한다.

[0075] "활성화 Fc 수용체"는 항체의 Fc 영역에 의한 결합 후 수용체-함유 세포를 자극하여 작동체 기능을 수행하는 신호전달 결과를 유도해 내는 Fc 수용체이다. 활성화 Fc 수용체는 Fc γ RIIIa (CD16a), Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIa (CD32), 및 Fc α RI (CD89)를 포함한다. 특정 활성화 Fc 수용체는 인간 Fc γ RIIIa이다 (참조 UniProt accession no. P08637, version 141).

[0076] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 이것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 저해하거나 또는 감소시키는 항체이다. 일 실시예에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 저해한다. 예를 들어, 본 발명의 이중특이적 항체는 TNF- α -NF- κ B 신호전달 경로 및 액티빈-Smad2/3 신호전달 경로를 저해하도록 TNF- α 및 액티빈을 통한 신호전달을 차단한다.

[0077] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "특이적 결합"은 결합이 항원에 대해 선택적이며 원치 않는 또는 비-특이적 상호작용과 구별될 수 있음을 의미한다. 특정 항원에 결합하는 항원 결합 분자의 능력은 효소-결합 면역흡착 분석 (ELISA) 또는 통상의 기술자에게 친숙한 다른 기법, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 기법 (BIAcore 기기에서 분석됨) (Liljeblad et al., Glyco J 17, 323-329 (2000)), 및 전통적인 결합 분석 (Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002))을 통해 측정될 수 있다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 용어 "친화도" 또는 "결합 친화도"는 분자 (예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너 (예를 들어, 항원) 사이의 비-공유 상호작용의 총합 강도를 나타낸다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리와 결합 속도 상수 (각각 koff 및 kon)의 비인 해리 상수 (KD)로 나타낼 수 있다. 친화도를 측정하는 특정 방법은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 항체의 "고친화도"라는 용어는 표적 항원에 대해 10^{-9} M 이하, 더욱 특히 10^{-10} M 이하의 Kd를 갖는 항체를 나타낸다. 항체의 "낮은 친화도"라는 용어는 10^{-8} M 이상의 Kd를 갖는 항체를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "감소된 결합"은 예를 들어 SPR에 의해 측정된 각각의 상호작용에 대한 친화도의 감소를 나타낸다. 반대로, "증가된 결합"은 각각의 상호작용에 대한 결합 친화도의 증가를 나타낸다.

[0079] 용어 "TNF- α 에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 및 액티빈에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자를 포함하는 이중특이적 항체", "TNF- α 및 액티빈에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체", "TNF- α 및 액티빈에 특이적인 이중특이적 항원 결합 분자"는 본 명세서에서 통용되며, 항체가 TNF- α 및 액티빈을 표적화하

는데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 TNF- α 및 액티빈에 결합할 수 있는 이중특이적 항체를 나타낸다.

[0080] 용어 "항-TNF- α 항체" 및 "TNF- α 에 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는 항체"는 항체가 TNF- α 를 표적화하는데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 TNF- α , 특히 세포 표면에서 발현되는 TNF- α 폴리펩티드에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일 실시예에서, 관련되지 않은, 비-TNF- α 단백질에 대한 항-TNF- α 항체의 결합 정도는 예를 들어, 방사면역측정법 (radioimmunoassay, RIA) 또는 유세포 분석기 (flow cytometry, FACS)에 의해 또는 Biacore® 시스템과 같은 바이오센서 시스템을 이용한 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정된 TNF- α 에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시예에서, 인간 TNF- α 에 결합하는 항원 결합 분자는 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M의 인간 TNF- α 에 결합하기 위한 결합 친화도의 KD 값을 가진다. 하나의 바람직한 실시예에서, 결합 친화도의 각각의 KD 값은 TNF- α 결합 친화도에 대해 인간 TNF- α 의 세포외 도메인 (ECD) (TNF- α -ECD)을 이용한 표면 플라즈몬 공명 분석에서 결정된다. 또한, 용어 "항-TNF- α 항체"는 TNF- α 및 제 2 항원에 결합할 수 있는 이중특이적 항체를 포함한다.

[0081] 용어 "항-액티빈 항체" 및 "액티빈에 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는 항체"는 항체가 액티빈을 표적화하는데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 액티빈, 특히 세포 표면에서 발현되는 액티빈 폴리펩티드에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일 실시예에서, 관련되지 않은, 비-액티빈 단백질에 대한 항-액티빈 항체의 결합 정도는 예를 들어, 방사면역측정법 (RIA) 또는 유세포 분석기 (FACS)에 의해 또는 Biacore® 시스템과 같은 바이오센서 시스템을 이용한 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정된 액티빈에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시예에서, 인간 액티빈에 결합하는 항원 결합 분자는 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M의 인간 액티빈에 결합하기 위한 결합 친화도의 KD 값을 가진다. 하나의 바람직한 실시예에서, 결합 친화도의 각각의 KD 값은 액티빈 결합 친화도에 대해 인간 액티빈의 세포외 도메인 (ECD) (액티빈-ECD)을 이용한 표면 플라즈몬 공명 분석에서 결정된다. 또한, 용어 "항-액티빈 항체"는 액티빈 및 제 2 항원에 결합할 수 있는 이중특이적 항체를 포함한다.

[0082] 본 명세서에서 사용된 용어 "융합 단백질"은 원래 별도의 단백질을 코딩하는 2 이상의 유전자를 포함하는 융합 폴리펩티드 분자를 나타내며, 여기서 융합 단백질의 성분은 직접 또는 펩티드 링커를 통해 펩티드-결합에 의해서로 연결된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "융합"은 직접 또는 하나 이상의 펩티드 링커를 통해 펩티드 결합에 의해 연결된 성분을 나타낸다.

[0083] "링커"는 공유 결합, 또는 이온 결합, 반데르발스 결합 또는 수소 결합을 통해 2개의 다른 분자, 예를 들어 5' 끝에서 하나의 상보적 서열 및 3' 끝에서 다른 상보적 서열에 혼성화하는 핵산 분자를 연결함으로써 2개의 비-상보적 서열을 연결하는 분자를 나타낸다. "절단형 링커"는 절단형 링커에 의해 연결된 2개의 성분을 분리하기 위해 분해되거나 또는 그 반대로 절단될 수 있는 링커를 나타낸다. 절단형 링커는 일반적으로 효소, 일반적으로 펩티다제, 프로테아제, 뉴클레아제, 리파제 등에 의해 절단된다. 절단형 링커는 예를 들어, 온도, pH, 염 농도의 변화 등과 같은 환경 단서(environmental cues)에 의해 절단될 수도 있다.

[0084] 본 명세서에서 사용된 용어 "펩티드 링커"는 하나 이상의 아미노산, 일반적으로 약 2-20의 아미노산을 포함하는 펩티드를 나타낸다. 펩티드 링커는 당해 기술분야에 알려져 있거나 또는 본 명세서에 기재되어 있다. 적당한 비-면역원성 링커 펩티드는 예를 들어, $(G_4S)_n$, $(SG_4)_n$ 또는 $G_4(SG_4)_n$ 펩티드 링커를 포함한다. "n"은 일반적으로 1 내지 10, 일반적으로 2 내지 4의 수이다.

[0085] "약학 조성물"은 동물에서 약학 용도에 적합한 조성물을 나타낸다. 약학 조성물은 약리학적 유효량의 활성제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. "약리학적 유효량"은 의도된 약리학적 결과를 생성하는데 효과적인 제제의 양을 나타낸다. "약학적으로 허용가능한 담체"는 표준 약학적 담체, 비히클, 완충제, 및 부형제, 예를 들어 인산염 완충 식염수 용액(phosphate buffered saline solution), 5% 텍스트로오스 수용액, 및 에멀전, 예를 들어 유/수 또는 수/유 에멀전, 및 다양한 유형의 습윤제 및/또는 보조제 중 어느 하나를 나타낸다. 적당한 약학적 담체 및 제형은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed. 2005, Mack Publishing Co, Easton에 기재되어 있다. "약학적으로 허용가능한 염"은 예를 들어, 금속 염 (나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등) 및 암모니아 또는 유기 아민의 염을 포함하여 약학 용도의 화합물로 제형화될 수 있는 염이다.

[0086] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료" (및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 이의 문법적 변화)는 치료받는 개체의 질환의 자연 경과를 변경하려는 시도에서 임상적 개입을 나타내며, 예방을 위해 또는 임상 병리 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적

또는 간접적 병리학적 결과의 감소, 전이 방지, 질환 진행 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 차도 (remission) 또는 개선된 예후를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 질환, 장애 또는 질병을 "완화"시키는 것은 질환, 장애 또는 질병의 증상의 중증도 및/또는 발생 빈도를 감소시키는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서에서 "치료"에 대한 언급은 치유적 (curative), 완화적(palliative) 및 예방적 (prophylactic) 치료에 대한 언급을 포함한다.

[0087] 본 명세서에서 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 명시된 장애, 질병 또는 질환의 증상 중 하나 이상을 개선, 완화, 경감, 및/또는 지연시키는 것과 같은 명시된 장애, 질병 또는 질환을 치료하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 나타낸다. 암 또는 기타 원치 않는 세포 증식과 관련하여, 유효량은 (i) 암 세포의 수를 감소시키며; (ii) 종양 크기를 감소시키고; (iii) 말초 장기로의 암 세포 침윤을 저해, 지연, 어느 정도 늦추며 바람직하게는 중지시키고; (iv) 종양 전이를 저해하며 (즉, 어느 정도 늦추고 바람직하게는 중지시키며); (v) 종양 성장을 저해하고; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연시키며; 및/또는 (vii) 암과 관련된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키는데 충분한 양을 포함한다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0088] 문구 "투여하는" 또는 "투여하게 하는"은 환자에게 문제가 되는 제제(들)/화합물(들)의 투여를 조절 및/또는 허용하는 의료 전문가 (예를 들어, 의사), 또는 환자의 의료 관리를 조절하는 사람에 의해 취해진 조치를 나타낸다. 투여하게 하는은 진단 및/또는 적절한 치료 요법의 결정, 및/또는 환자를 위한 특정 제제(들)/화합물의 처방을 포함할 수 있다. 이러한 처방은 예를 들어, 처방전 양식 작성, 의료 기록에 주석 달기 등을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 투여가 기재되는 경우, "투여하게 하는"도 고려된다.

[0089] 용어 "환자", "개체" 및 "피험자"는 통용될 수 있으며, 포유류, 바람직하게는 인간 또는 비-인간 영장류를 나타내나, 길들여진 포유류 (예를 들어, 개 또는 고양이), 실험실 포유류 (예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터, 기니아 피그), 및 농업용 포유류 (예를 들어, 말, 소, 돼지, 양)도 나타낸다. 다양한 실시예에서, 환자는 외래 환자로서 병원, 정신과 치료 시설, 또는 기타 임상 상황에서 의사 또는 기타 의료계 종사자의 관리 하에 인간 (예를 들어, 성인 남성, 성인 여성, 청소년 남성, 청소년 여성, 남성 아동, 여성 아동)일 수 있다. 다양한 실시예에서, 환자는 원발성 면역 결핍인 AIDS를 갖는 환자; 특정 면역억제제를 복용 중인 암 및 이식 환자; 및 면역 시스템에 영향을 미치는 유전 질환 (예를 들어, 선천성 무감마글로불린증(congenital agammaglobulinemia), 선천성 IgA 결핍)을 갖는 환자를 포함하나 이에 한정되지 않는 면역저하된 환자 또는 약화된 면역 시스템을 갖는 환자일 수 있다. 다양한 실시예에서, 환자는 방광암, 폐암, 흑색종, 및 높은 돌연변이율을 갖는 것으로 보고된 기타 암을 포함하나, 이에 한정되지 않는 면역원성 암을 가진다 (Lawrence et al., Nature, 499(7457): 214-218, 2013).

[0090] 용어 "면역요법"은 특이적인 종양 항원에 대한 고갈 항체를 이용한 치료; 항체-약물 접합체를 이용한 치료; CTLA-4, PD-1, OX-40, CD137, GITR, LAG3, TIM-3, SIRP, CD40, CD47, Siglec 8, Siglec 9, Siglec 15, TIGIT 및 VISTA와 같은 공동-자극 분자 또는 공동-저해 분자 (면역 관문)에 대한 작용 항체, 길항 항체, 또는 차단 항체를 이용한 치료; 블리나투모맵과 같은 이중특이적 T 세포 결합 항체 (BiTE®)를 이용한 치료; IL-2, IL-12, IL-15, IL-21, GM-CSF, IFN- α , IFN- β , 및 IFN- γ 와 같은 생물학적 반응 조절제의 투여를 포함하는 치료; 시폴류셀-T와 같은 치료 백신을 이용한 치료; BCG (Bacilli Calmette-Guerin)를 이용한 치료; 수지상 세포 백신, 또는 종양 항원 펩티드 백신을 이용한 치료; 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포를 이용한 치료; CAR-NK 세포를 이용한 치료; 종양 침윤 림프구 (TILs)를 이용한 치료; 입양 전달 항-종양 T 세포 (ex vivo 확장 및/또는 TCR 형질전환)를 이용한 치료; TALL-104 세포를 이용한 치료; 및 TLR(Toll-like receptor) 작용제 CpG 및 이미퀴모드(imiquimod)와 같은 면역자극제를 이용한 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는 암 치료를 나타낸다.

[0091] "내성 또는 난치성 암"은 예를 들어, 화학요법, 수술, 방사선 요법, 줄기 세포 이식, 및 면역요법을 포함하는 이전의 항암 요법에 반응하지 않는 종양 세포 또는 암을 나타낸다. 종양 세포는 치료 초기에 내성 또는 난치성일 수 있거나, 또는 치료 중에 내성 또는 난치성이 될 수 있다. 난치성 종양 세포는 치료 시작 시 반응하지 않거나 또는 초기에 짧은 기간 동안 반응하나 치료에 반응하지 않는 종양을 포함한다. 또한, 난치성 종양 세포는 항암 요법을 이용한 치료에 반응하나 후속 라운드의 요법에는 반응하지 않는 종양을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 난치성 종양 세포는 또한 항암 요법을 이용한 치료에 의해 저해되는 것으로 보이나 치료가 중단된 후 최대 5년, 때로는 최대 10년 또는 그 이상 재발하는 종양을 포함한다. 항암 요법은 화학요법제 단독, 방사선 단독, 표적 요법 단독, 면역요법 단독, 수술 단독, 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다. 제한이 아닌 설명의 편의를 위해, 난치성 종양 세포는 내성 종양과 상호교환가능하다는 것을 이해할 것이다.

- [0092] 본 명세서에서 사용된 용어 "고분자"는 일반적으로 동중중합체; 예를 들어 블록, 그래프트(graft), 랜덤 및 고대의 공중합체와 같은 공중합체; 및 삼원공중합체(terpolymers); 및 이들의 혼합물 및 변형물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 달리 구체적으로 제한되지 않는 한, 용어 "고분자"는 물질의 모든 가능한 기하학적 구성을 포함해야 한다. 이러한 구성은 이소택틱(isotactic), 신디오택틱 (syndiotactic) 및 랜덤 대칭을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0093] "폴리뉴클레오티드"는 뉴클레오티드 단위로 구성된 고분자를 나타낸다. 폴리뉴클레오티드는 자연적으로 발생하는 핵산, 예를 들어 데옥시리보핵산 ("DNA") 및 리보핵산 ("RNA"), 및 핵산 유사체를 포함한다. 핵산 유사체는 자연적으로 발생하는 포스포디에스터 결합 이외의 다른 뉴클레오티드와 함께 결합에 관여하는 뉴클레오티드인 비-자연적으로 발생하는 염기들을 포함하는 것, 또는 포스포디에스터 결합 이외의 결합을 통해 부착된 염기들을 포함하는 것을 포함한다. 따라서, 뉴클레오티드 유사체는 예를 들어 제한 없이, 포스포로티오에이트, 포스포로 디티오에이트, 포스포로트리에스터, 포스포라미데이트, 보라노포스페이트, 메틸포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오티드, 펩티드-핵산 (PNAs) 등을 포함한다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 예를 들어, 자동 DNA 합성기를 이용하여 합성될 수 있다. 용어 "핵산"은 일반적으로 큰 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 용어 "올리고뉴클레오티드"는 일반적으로 약 50 이하의 뉴클레오티드인 짧은 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 뉴클레오티드 서열이 DNA 서열 (즉, A, T, G, C)에 의해 표시될 때, 이것은 "U"가 "T"를 대체하는 RNA 서열 (즉, A, U, G, C)을 포함하는 것도 이해될 것이다.
- [0094] 폴리뉴클레오티드 서열을 기재하기 위해 본 명세서에서 종래의 표기법이 사용된다: 단일-가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 왼쪽 끝은 5'-끝이며; 이중-가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 왼쪽 방향은 5'-방향이라고 한다. 초기의 RNA 전사체에 대해 뉴클레오티드의 5'에서 3'로 첨가되는 방향을 전사 방향이라고 한다. mRNA와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥을 "코딩 가닥"이라고 하며; RNA 전사체의 5'-끝의 5'에 위치하는 그 DNA로부터 전사된 mRNA와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥 상의 서열은 "상류 서열(upstream sequences)"이라고 하고; 코딩 RNA 전사체의 3'-끝의 3'에 위치하는 RNA와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥 상의 서열은 "하류 서열(downstream sequences)"이라고 한다.
- [0095] "상보적(Complementary)"은 2개의 폴리뉴클레오티드의 상호작용하는 표면의 위상학적 적합성(topological compatibility) 또는 함께 일치하는 것을 나타낸다. 따라서, 두 분자는 상보적으로 기재될 수 있으며, 또한 접촉 표면 특성은 서로 상보적이다. 만일 제 1 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열이 제 2 폴리뉴클레오티드의 폴리뉴클레오티드 결합 파트너의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 제 1 폴리뉴클레오티드가 가혹한 혼성화 조건 하에 제 2 폴리뉴클레오티드와 혼성화할 수 있다면, 제 1 폴리뉴클레오티드는 제 2 폴리뉴클레오티드에 상보적이다.
- [0096] "~에 특이적으로 혼성화하는" 또는 "특이적 혼성화" 또는 "~에 선택적으로 혼성화하는"은, 핵산 분자 서열이 복합체 혼합물 (예를 들어, 총 세포) DNA 또는 RNA에 존재할 때 가혹한 조건 하에서 특정 뉴클레오티드 서열에 우선적으로 핵산 분자의 결합, 이중화(duplexing), 또는 혼성화를 나타낸다. 용어 "가혹한 조건"은 프로브가 이의 표적 하위서열(subsequence)에 우선적으로 혼성화하며, 다른 서열에는 덜 혼성화하거나, 또는 전혀 혼성화하지 않는 조건을 나타낸다. 서던 혼성화 및 노던 혼성화와 같은 핵산 혼성화 실험의 맥락에서 "가혹한 혼성화" 및 "가혹한 혼성화 세척 조건"은 서열-의존적이며, 상이한 환경 매개변수에 따라 상이하다. 핵산의 혼성화에 대한 광범위한 안내는 하기 문헌에서 확인될 수 있다: Tijssen, 1993, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Acid Probes, part I, chapter 2, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays", Elsevier, N.Y.; Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 3.sup.rd ed., NY; and Ausubel et al., eds., Current Edition, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, NY.
- [0097] 일반적으로, 매우 가혹한 혼성화 및 세척 조건은 정의된 이온 강도 및 pH에서 특정 서열에 대한 열 융점 (T_m)보다 약 5°C 더 낮도록 선택된다. T_m은 표적 서열의 50%가 완전히 일치하는 프로브에 혼성화하는 (정의된 이온 강도 및 pH 하에서의) 온도이다. 매우 가혹한 조건은 특정 프로브에 대한 T_m과 동일하도록 선택된다. 서던 블롯 또는 노던 블롯에서 여과기 상의 약 100 이상의 상보적 잔기를 가지는 상보적 핵산의 혼성화를 위한 가혹한 혼성화 조건의 예는, 42°C에서 1 mg의 헤파린이 있는 50% 포르말린이며, 혼성화는 밤새도록 수행된다. 매우 가혹한 세척 조건의 예는 약 15분 동안 72°C에서 0.15 M NaCl 이다. 가혹한 세척 조건의 예는 15분 동안 65°C에서 0.2 x SSC 세척이다. SSC 완충제의 설명을 위해 Sambrook et al. 참조. 높은 가혹한 세척은 낮은 가혹한 세척에 선행되어 배경 프로브 신호를 제거할 수 있다. 예를 들어, 약 100 이상의 뉴클레오티드의 이중나선(duplex)에

대한 예시적인 중간 가혹한 세척은, 15분 동안 45℃에서 1 x SSC 이다. 예를 들어, 약 100 이상의 뉴클레오티드의 이중나선에 대한 예시적인 낮은 가혹한 세척은, 15분 동안 40℃에서 4-6 x SSC 이다. 일반적으로, 특정 혼성화 분석에서 관련없는 프로브에 대해 관찰된 것보다 2 x (또는 그 이상)의 신호 대 노이즈 비는 특정 혼성화의 검출을 나타낸다.

[0098] "프라이머"는 지정된 폴리뉴클레오티드 주형에 특이적으로 혼성화할 수 있으며 상보적 폴리뉴클레오티드의 합성을 위한 개시점을 제공할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 이러한 합성은 폴리뉴클레오티드 프라이머가 합성이 유도되는 조건 하에 놓여있을 때, 즉 뉴클레오티드, 상보적 폴리뉴클레오티드 주형, 및 DNA 폴리머라제와 같은 중합을 위한 제제의 존재 하에 놓일 때 발생한다. 프라이머는 일반적으로 단일-가닥이나, 이중-가닥일 수도 있다. 프라이머는 일반적으로 데옥시리보핵산이나, 매우 다양한 합성 및 자연적으로 발생하는 프라이머는 많은 적용에 유용하다. 프라이머는 합성의 개시 부위로서 작용하기 위해 혼성화하도록 설계된 주형에 대해 상보적이거나, 주형의 정확한 서열을 반영할 필요는 없다. 이러한 경우, 주형에 대한 프라이머의 특이적 혼성화는 혼성화 조건의 가혹함에 따라 달라진다. 프라이머는 예를 들어, 발색(chromogenic) 부분, 방사성(radioactive) 부분, 또는 형광(fluorescent) 부분으로 표지될 수 있으며, 검출가능한 부분으로 사용될 수 있다.

[0099] "프로브"는 폴리뉴클레오티드와 관련하여 사용될 때, 다른 폴리뉴클레오티드의 지정된 서열에 특이적으로 혼성화할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 프로브는 표적 상보적 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 혼성화하나, 주형의 정확한 상보적 서열을 반영할 필요는 없다. 이러한 경우, 표적에 대한 프로브의 특이적 혼성화는 혼성화 조건의 가혹함에 따라 달라진다. 프로브는 예를 들어, 발색 부분, 방사성 부분, 또는 형광 부분으로 표지될 수 있으며, 검출가능한 부분으로 사용될 수 있다. 프로브가 상보적 폴리뉴클레오티드의 합성을 위한 개시점을 제공하는 경우, 프로브는 또한 프라이머일 수 있다.

[0100] "벡터"는 이에 연결된 또 다른 핵산을 세포 내로 도입하는데 사용될 수 있는 폴리뉴클레오티드이다. 하나의 유형의 벡터는 "플라스미드"이며, 이는 추가의 핵산 절편(segments)이 결합될 수 있는 선형 또는 원형 이중 가닥 DNA 분자를 나타낸다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터 (예를 들어, 복제 결여 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스)이며, 여기서 추가의 DNA 절편은 바이러스 게놈으로 도입될 수 있다. 특정 벡터는 이들이 도입되는 숙주 세포에서 자동 복제 (autonomous replication)를 할 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기점(origin of replication)을 포함하는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유류 벡터(episomal mammalian vectors)). 다른 벡터 (예를 들어, 비-에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포에 도입될 때 숙주 세포의 게놈에 통합되어 숙주 게놈과 함께 복제된다. "발현 벡터"는 선택된 폴리뉴클레오티드의 발현을 지시할 수 있는 벡터의 유형이다.

[0101] "조절 서열(regulatory sequence)"은 작동가능하게 연결된 핵산의 발현 (예를 들어, 발현의 수준, 시기, 또는 위치)에 영향을 미치는 핵산이다. 조절 서열은 예를 들어, 조절된 핵산에 직접, 또는 하나 이상의 다른 분자 (예를 들어, 조절 서열 및/또는 핵산에 결합하는 폴리펩티드)의 작용을 통해 이의 효과를 발휘할 수 있다. 조절 서열의 예는 프로모터, 증강제 및 다른 발현 조절 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함한다. 조절 서열의 다른 예는, 예를 들어, Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. and Baron et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06에 기재되어 있다. 조절 서열이 뉴클레오티드 서열의 발현 (예를 들어, 발현의 수준, 시기, 또는 위치)에 영향을 미치는 경우, 뉴클레오티드 서열은 조절 서열에 "작동가능하게 연결된다".

[0102] "숙주 세포"는 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 발현하는데 사용될 수 있는 세포이다. 숙주 세포는 원핵생물, 예를 들어, *E. coli* 일 수 있거나, 또는 진핵생물, 예를 들어, 단일-세포 진핵생물 (예를 들어, 효모 또는 다른 균류), 식물 세포 (예를 들어, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포 (예를 들어, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 랫트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마일 수 있다. 일반적으로, 숙주 세포는 폴리펩티드-인코딩 핵산으로 형질전환되거나 또는 형질감염된 다음, 숙주 세포에서 발현될 수 있는 배양된 세포이다. 문구 "재조합 숙주 세포"는 발현되는 핵산으로 형질전환되거나 또는 형질감염된 숙주 세포를 나타내기 위해 사용될 수 있다. 또한, 숙주 세포는 핵산을 포함하나 조절 서열이 핵산과 함께 작동가능하게 연결되도록 숙주 세포에 도입되지 않는 한, 원하는 수준으로 핵산을 발현하지 않는 세포일 수 있다. 용어 숙주 세포는 특정 대상 세포 뿐만 아니라 이러한 세포의 자손 또는 잠재적인 자손을 나타내는 것으로 이해된다. 특정 변형은 예를 들어, 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 다음 세대 (succeeding generations)에서 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손은 사실상 부모 세포와 동일하지 않을 수 있으나, 여전히 본 명세서에서 사용된 용어의 범위 내에 포함된다.

- [0103] 용어 "분리된 분자" (여기서 분자는 예를 들어, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드임)는 이의 유래의 기원 또는 근원에 의하여 (1) 이의 원래 상태에서 수반되는 자연적으로 결합된 성분과 관련이 없으며, (2) 동일한 종으로부터 다른 분자가 실질적으로 없고, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, 또는 (4) 자연에서 발생하지 않는 분자이다. 따라서, 화학적으로 합성되거나, 또는 자연적으로 유래한 세포와 상이한 세포 시스템에서 발현되는 분자는, 이의 자연적으로 결합된 성분으로부터 "분리될" 것이다. 또한, 분자는 당해 기술분야에서 잘 알려진 정제 기법을 이용하여 분리에 의해 자연적으로 결합된 성분이 실질적으로 없도록 할 수 있다. 분자 순도 또는 균질성은 당해 기술분야에서 잘 알려진 많은 방법에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 시료의 순도는 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 및 겔의 염색을 이용하여 분석함으로써, 당해 기술분야에서 잘 알려진 기법을 이용하여 폴리펩티드를 시각화할 수 있다. 특정 목적을 위해, HPLC 또는 정제를 위한 당해 기술분야에서 잘 알려진 다른 방법을 이용하여 더 높은 해상도를 제공할 수 있다.
- [0104] 시료의 적어도 약 60% 내지 75%가 단일 종의 폴리펩티드를 나타낼 때, 단백질 또는 폴리펩티드는 "실질적으로 순수한", "실질적으로 균질한", 또는 "실질적으로 정제된"이다. 폴리펩티드 또는 단백질은 단량체 또는 다량체일 수 있다. 실질적으로 순수한 폴리펩티드 또는 단백질은 일반적으로 단백질 시료의 약 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% W/W, 더 일반적으로는 약 95%를 포함할 것이며, 바람직하게는 99% 이상 순수할 것이다. 단백질 순도 또는 균질성은 당해 기술분야에서 잘 알려진 많은 방법, 예를 들어 단백질 시료의 폴리아크릴아미드 겔 전기영동한 다음, 당해 기술분야에서 잘 알려진 염료로 겔을 염색할 때 단일 폴리펩티드 밴드를 시각화하여 나타낼 수 있다. 특정 목적을 위해, HPLC 또는 정제를 위한 당해 기술분야에서 잘 알려진 다른 방법을 이용하여 더 높은 해상도를 제공할 수 있다.
- [0105] 본 명세서에서 사용된 용어 "표지" 또는 "표지된"은 항체에 또 다른 분자의 포함을 나타낸다. 일 실시예에서, 표지는 검출가능한 마커, 예를 들어, 방사성 표지된 아미노산의 포함 또는 표지된 아비딘 (예를 들어, 광학적 방법 또는 비색법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 비오티닐 부분의 폴리펩티드에 대한 부착이다. 또 다른 실시예에서, 표지 또는 마커는 치료제, 예를 들어, 약물 접합체 또는 독소일 수 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 표지하는 다양한 방법이 당해 기술분야에 알려져 있으며, 사용될 수 있다. 폴리펩티드에 대한 표지의 예는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종(radionuclides) (예를 들어, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), 형광 표지 (예를 들어, FITC, 로다민, 란타니드 인광체(lanthanide phosphors)), 효소 표지 (예를 들어, 호스레디쉬 퍼옥시다제, β -갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리성 포스파타제), 화학발광 마커 (chemiluminescent markers), 비오티닐 기, 제 2 리포터에 의해 인식되는 미리결정된 폴리펩티드 에피토프 (예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열(leucine zipper pair sequences), 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그), 자성 제제 (예를 들어, 가돌리늄 킬레이트), 백일해 독소(pertussis toxin)와 같은 독소, 탁솔, 시토칼라신 B(cytochalasin B), 그라미시딘 D(gramicidin D), 에티디움 브로마이드(ethidium bromide), 에메틴(emetine), 미토마이신, 에토포시드(etoposide), 테노포시드(tenoposide), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온(dihydroxy anthracin dione), 미토잔트론(mitoxantrone), 미트라마이신(mithramycin), 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론(1-dehydrotestosterone), 글루코코르티코이드(glucocorticoids), 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤(propranolol), 및 퓨로마이신 및 이들의 유사체 또는 동족체. 다양한 실시예에서, 표지는 잠재적인 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 암(spacer arms)에 의해 부착된다.
- [0106] 본 명세서에서 사용된 용어 "이종(heterologous)"은 예를 들어, 기존의 천연 조성물 또는 상태를 다른 공급원로부터 유래된 조성물 또는 상태로 대체함으로써 달성될 수 있는, 천연 또는 자연적으로 발견되지 않는 조성물 또는 상태를 나타낸다. 유사하게, 단백질이 자연적으로 발현되는 유기체 이외의 유기체에서 단백질의 발현은 이종 발현 시스템 및 이종 단백질을 구성한다.
- [0107] 본 명세서에 기재된 발명의 측면 및 실시예는 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는" 측면 및 실시예를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0108] 본 명세서에서 "약(about)"에 관한 값 또는 매개변수는 그 값 또는 매개변수 자체에 관한 변화를 포함하고 기재한다. 예를 들어, "약 X"를 나타내는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.
- [0109] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a," "or", 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 본 명세서에 기재된 발명의 측면 및 변화는 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는" 측면 및 변화를 포함하는 것으로 이해된다.

[0110] 중양과사인자 리간드

[0111] TNF는 면역 과정에 필요한 면역-조절 사이토카인이다. TNFs의 비조절된 활성화는 염증성 질환의 발병으로 이어질 수 있다. 세포에서 발현된 과도한 양의 TNF는 류마티스성 관절염, 크론병, 건선성 관절염, 및 염증성 장 질환을 포함하여 면역 질환의 발병과 관련이 있다. TNF의 기능은 이의 2개의 수용체인 TNF 수용체 1 (TNFR1) 및 TNF 수용체 2 (TNFR2)에 대한 결합을 필요로 한다. TNF와 TNFRs 사이의 상호작용의 차단은 염증성 질환 또는 자가면역 질환의 치료에서 요법으로 성공적으로 개발되었다.

[0112] 다양한 실시예에서, 본 발명의 이작용성 길항제는 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제 2 항원 결합 분자를 포함하는 이작용성 분자이다. 다양한 실시예에서, 이작용성 분자는 서열번호: 1-5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 TNF- α 리간드에 결합할 수 있다:

[0113] 인간 TNFR1 ECD

[0114] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGYIHPQNNICCTKCHKGTLYNDPCPGQDQDCECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTT (서열번호: 1)

[0115] 인간 TNFR2 ECD

[0116] LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKSDTVCDSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGW YCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSTNTSSDICTRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQH TQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 2)

[0117] 인간 TNFR1/CRD1-TNFR2/CRD2/3/4

[0118] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGYIHPQNNICCTKCHKGTLYNDPCPGQDQDCECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDT CTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSTNTSSDICTRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 3)

[0119] 인간 TNFR1/CRD1/2/3-TNFR2/CRD4

[0120] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGYIHPQNNICCTKCHKGTLYNDPCPGQDQDCECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCPAPGTFSTNTSSDICTRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 4)

[0121] TNFR1/ Δ CRD4

[0122] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGYIHPQNNICCTKCHKGTLYNDPCPGQDQDCECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVC (서열번호: 5)

[0123] 다양한 실시예에서, 이작용성 분자는 표 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 TNF- α 리간드에 결합할 수 있다:

표 2

[0124] TNF- α 리간드를 함유하는 폴리펩티드

리간드	데이터베이스	등록 번호
TNF- α	UniProtKB	P01375-1

[0125] 액티빈 및 액티빈-관련 리간드

[0126] 액티빈 A, 액티빈 B 및 액티빈 AB를 포함하는 액티빈, 및 미오스타틴 (GDF-8) 및 GDF-11을 포함하는 액티빈-관련 단백질은, 세포 표면에서 이들의 고-친화도 수용체 ActRIIA 및 ActRIIB의 결합 및 활성화를 통해 Smad2/3 신호전달을 매개한다. 액티빈 및 관련 단백질은 중배엽 유도, 세포 분화, 근육형성, 골 재형성, 조혈, 섬유형성, 및 생식 생리학을 포함하는 다양한 생물학 활성의 조절에 중요한 역할을 한다. 분비된 당단백질인 폴리스타틴 (FST)은 액티빈 및 액티빈-관련 리간드에 결합하여 이들의 신호전달 활성을 음성적으로 조절한다.

[0127] 다양한 실시예에서, 본 발명의 이작용성 분자는 서열번호: 6-14에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터

선택된 아미노산 서열을 갖는 액티빈 및 액티빈-관련 리간드에 결합할 수 있다:

- [0128] 인간 ActRIIA-ECD
- [0129] ETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNI SGSI EIVKQGCWLDDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPMEVQTPTS
NPVTPKPP (서열번호: 6)
- [0130] 인간 ActRIIB-ECD
- [0131] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGWLDNFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEV
TYEPPPTAPT (서열번호: 7)
- [0132] 인간 폴리스타틴 315
- [0133] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPVCAPDCSNITWKG PV
CGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGL
AYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSLDELCPDSKSDPEVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQDYS
FPISSILEW (서열번호: 8)
- [0134] 인간 폴리스타틴 Δ HBS (변형된 폴리스타틴)
- [0135] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVAPDCSNITWKG PV
CGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGL
AYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSLDELCPDSKSDPEVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQDYS
FPISSILEW (서열번호: 9)
- [0136] 인간 폴리스타틴 288
- [0137] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPVCAPDCSNITWKG PV
CGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGL
AYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSLDELCPDSKSDPEVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCN (서열번호: 10)
- [0138] 변형된 인간 ActRIIB ECD
- [0139] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGWLDINCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTY
EPPPTAPT (서열번호: 11)
- [0140] 변형된 인간 ActRIIB ECD
- [0141] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCYGDKDKRRHCFATWKNI SGSI EIVKKGWLDNFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTY
EPPPTAPT (서열번호: 12)
- [0142] 변형된 인간 ActRIIB ECD
- [0143] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTY
EPPPT (서열번호: 13)
- [0144] 변형된 인간 ActRIIA ECD
- [0145] GAILGRSETQECLFYNNANWELERTNQTGVEPCEGEKDKRLHCYATWRNISGSI EIVKKGWLDNFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPME
EVTQPTS (서열번호: 14)
- [0146] 다양한 실시예에서, 이작용성 분자는 표 3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서
열을 갖는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 결합할 수 있다:

표 3

- [0147] 액티빈 및 액티빈-관련 리간드를 함유하는 폴리펩티드

리간드	데이터베이스	등록 번호
액티빈 A	UniProtKB	A4D1W7-1
액티빈 B	UniProtKB	P09529-1
GDF8	UniProtKB	A1C2F0-1
GDF11	UniProtKB	O95390-1

- [0148] TNF- α 및/또는 액티빈 항체 및 항체 단편
- [0149] TNF- α 및/또는 액티빈 리간드 및/또는 수용체에 결합하는 신규한 항체의 생성 방법은 통상의 기술자에게 알려져 있다. 예를 들어, TNF- α 및/또는 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체의 생성 방법은 검출 가능한 면역 반응을 자극하기에 효과적인 TNF- α 및/또는 액티빈 리간드를 포함하는 면역원성 조성물의 양을 마우스에게 투여하는 단계, 마우스로부터 항체-생산 세포 (예를 들어, 비장으로부터의 세포)를 얻고 항체-생산 세포를 골수종 세포와 융합하여 항체-생산 하이브리도마를 얻는 단계, 및 항체-생산 하이브리도마를 시험하여 TNF- α 및/또는 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체를 생산하는 하이브리도마를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 일단 얻어지면, 하이브리도마는 임의로 하이브리도마-유래 세포가 TNF- α 및/또는 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체를 생산하는 배양 조건에서 세포 배양물에서 증식될 수 있다. 단일클론 항체는 세포 배양물로부터 정제될 수 있다. 그 다음, 특히 바람직한 항체를 확인하기 위해 항원/항체 상호작용의 시험에 다양한 상이한 기법을 이용할 수 있다.
- [0150] 예를 들어, 라이브러리로부터 재조합 항체를 선택하거나, 또는 인간 항체의 완전 레퍼토리를 생산할 수 있는 형질전환 동물 (예를 들어, 마우스)의 면역화에 의존하는 방법을 포함하여, 필요한 특이도의 항체를 생산하거나 또는 분리하는 다른 적당한 방법이 사용될 수 있다. 참조, 예를 들어, Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 90: 2551-2555, 1993; Jakobovits et al., Nature, 362: 255-258, 1993; Lonberg et al., 미국 특허 번호 제 5,545,806호; 및 Surani et al., 미국 특허 번호 제 5,545,807호.
- [0151] 항체는 다양한 방법으로 조작될 수 있다. 이들은 단쇄 항체 (소형 모듈 면역의약품 또는 SMIPsTM 포함), Fab 및 F(ab')₂ 단편 등으로 제조될 수 있다. 항체는 인간화, 키메라화, 탈면역화, 또는 완전 인간일 수 있다. 많은 간행물이 많은 유형의 항체와 이러한 항체를 조작하는 방법을 제시한다. 예를 들어, 참조 미국 특허 번호 제 6,355,245호; 제 6,180,370호; 제 5,693,762호; 제 6,407,213호; 제 6,548,640호; 제 5,565,332호; 제 5,225,539호; 제 6,103,889호; 및 제 5,260,203호.
- [0152] 키메라 항체는 당해 기술분야에 알려진 재조합 DNA 기법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 찢과 (또는 다른 종) 단일클론 항체 분자의 Fc 불변 영역을 인코딩하는 유전자는 찢과 Fc를 인코딩하는 영역을 제거하기 위해 제한 효소로 분해되며, 인간 Fc 불변 영역을 인코딩하는 유전자의 동등한 부분이 치환된다 (참조 Robinson et al., International Patent Publication PCT/US86/02269; Akira, et al., European Patent Application 184,187; Taniguchi, M., European Patent Application 171,496; Morrison et al., European Patent Application 173,494; Neuberger et al., International Application WO 86/01533; Cabilly et al. U.S. Pat. No. 4,816,567; Cabilly et al., European Patent Application 125,023; Better et al., Science, 240:1041-1043, 1988; Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 84:3439-3443, 1987; Liu et al., J. Immunol., 139:3521-3526, 1987; Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 84:214-218, 1987; Nishimura et al., Canc. Res., 47:999-1005, 1987; Wood et al., Nature, 314:446-449, 1985; and Shaw et al., J. Natl Cancer Inst., 80:1553-1559, 1988).
- [0153] 항체의 인간화 방법은 당해 기술분야에 기재되어 있다. 일 실시예에서, 인간화 항체는 비인간 CDRs 이외에, 비인간 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 가진다. 인간화는 본질적으로 인간 항체의 상응하는 서열을 추가변 영역 서열로 치환함으로써, Winter 및 동료들의 방법 (Jones et al., Nature, 321:522-525, 1986; Riechmann et al., Nature, 332:323-327, 1988; Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536, 1988)에 따라 수행될 수 있다. 따라서, 이러한 "인간화" 항체는 온전한 인간 가변 영역보다 실질적으로 적은 부분이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열로 치환된 키메라 항체 (미국 특허 번호 제 4,816,567호)이다. 실제로, 인간화 항체는 일반적으로 일부 추가변 영역 잔기 및 아마도 일부 골격 영역 잔기가 설치류 항체의 유사 부위로부터의 잔기로 치환된 인간 항체이다.
- [0154] Queen 등의 미국 특허 번호 제 5,693,761호는 항체를 인간화하기 위해 Winter 등의 정제를 개시하고 있으며, 입체적 또는 다른 화학적 부적합성 (incompatibility)으로 인해 마우스 항체에서 발견되는 결합-가능 형태도의 CDRs의 접합을 방해하는 인간화 골격의 구조적 모티프의 문제로 결합력 상실(avidity loss)이 발생한다는 전제를 기반으로 한다. 이 문제를 해결하기 위해, Queen은 인간화된 마우스 항체의 골격 서열에 대해 선형 펩티드 서열에서 밀접하게 상동인 인간 골격 서열을 사용하는 것을 교시한다. 따라서, Queen의 방법은 종 간의 골격 서열의 비교에 중점을 둔다. 일반적으로, 모든 이용가능한 인간 가변 영역 서열을 특정 마우스 서열과 비교하고,

상응하는 골격 잔기 사이의 백분율 동일성을 계산한다. 가장 높은 백분율을 갖는 인간 가변 영역을 선택하여 인간화 프로젝트를 위한 골격 서열을 제공한다. 또한, Queen은 인간화 골격에서 결합-가능 형태로 CDRs을 지지하는데 중요한 마우스 골격으로부터의 특정 아미노산 잔기를 유지하는 것이 중요하다고 교시한다. 잠재적 임계성은 분자 모델에서 평가된다. 보존을 위한 후보 잔기는 일반적으로 CDR에 선형 서열로 인접하거나 또는 임의의 CDR 잔기의 6Å 이내에 물리적으로 있는 잔기이다.

[0155] "골격 셔플링(-framework shuffling)"이라고 하는 항체를 인간화하는 또 다른 방법은, 개개의 인간 생식계열 골격의 풀에 골격 내에 융합된 비인간 CDR 가변 영역이 있는 조합 라이브러리의 생성에 의존한다 (Dall'Acqua et al., Methods, 36:43, 2005). 그 다음, 라이브러리를 스크리닝하여 우수한 결합을 유지하는 인간화 항체를 인코딩하는 클론을 확인한다.

[0156] 완전 인간 항체의 제조 방법은 당해 기술분야에 기재되어 있다. 예로서, 항-TNF- α 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조 방법은 파지에서 인간 항체의 라이브러리를 합성하는 단계, 라이브러리를 TNF- α 폴리펩티드 또는 이의 항체-결합 부분으로 스크리닝하는 단계, TNF- α 폴리펩티드에 결합하는 파지를 분리하는 단계, 및 파지로부터 항체를 얻는 단계를 포함한다. 또 다른 예로서, 파지 디스플레이 기법에 사용하기 위한 항체의 라이브러리를 제조하는 하나의 방법은 인간 면역글로불린 유전자좌를 포함하는 비-인간 동물을 TNF- α 폴리펩티드 또는 이의 항원 부분으로 면역화하여 면역 반응을 생성하는 단계, 면역화된 동물로부터 항체-생산 세포를 추출하는 단계, 추출된 세포로부터 본 발명의 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 RNA를 분리하는 단계, RNA를 역전사하여 cDNA를 생성하는 단계, 프라이머를 이용하여 cDNA를 증폭하는 단계, 및 cDNA를 파지 디스플레이 벡터에 삽입하여 항체가 파지에서 발현되도록 하는 단계를 포함한다. 본 발명의 재조합 항-TNF- α 항체는 이러한 방식으로 얻어질 수 있다.

[0157] 또한, 본 발명의 재조합 인간 항-TNF- α 및/또는 액티빈 항체는 재조합 조합 항체 라이브러리를 스크리닝함으로써 분리될 수 있다. 바람직하게는, 라이브러리는 B 세포로부터 분리된 mRNA로부터 제조된 인간 V_L 및 V_H cDNAs를 이용하여 생성된 scFv 파지 디스플레이 라이브러리이다. 이러한 라이브러리의 제조 및 스크리닝 방법은 당해 기술분야에 알려져 있다. 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하기 위한 키트는 시판된다 (예를 들어, the Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, catalog no. 27-9400-01; and the Stratagene SurfZAPTM phage display kit, catalog no. 240612). 또한, 항체 디스플레이 라이브러리를 생성하고 스크리닝하는데 사용될 수 있는 다른 방법 및 시약이 있다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,223,409호; PCT 공개 번호 WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; Fuchs et al., Bio/Technology, 9:1370-1372 (1991); Hay et al., Hum. Antibod. Hybridomas, 3:81-85, 1992; Huse et al., Science, 246:1275-1281, 1989; McCafferty et al., Nature, 348:552-554, 1990; Griffiths et al., EMBO J., 12:725-734, 1993; Hawkins et al., J. Mol. Biol., 226:889-896, 1992; Clackson et al., Nature, 352:624-628, 1991; Gram et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 89:3576-3580, 1992; Garrad et al., Bio/Technology, 9:1373-1377, 1991; Hoogenboom et al., Nuc. Acid Res., 19:4133-4137, 1991; and Barbas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 88:7978-7982, 1991), 모두 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0158] 또한, 인간 항체는 이의 게놈 내에 인간 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자좌의 일부 또는 전부를 포함하는 비-인간, 형질전환 동물, 예를 들어, XenoMouseTM 동물 (Abgenix, Inc./Amgen, Inc.-Fremont, Calif.)을 인간 IgE 항원으로 면역화함으로써 생산된다. XenoMouseTM 마우스는 인간 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자좌의 큰 단편을 포함하고 마우스 항체 생산이 결핍된 조작된 마우스 변종이다. 참조, 예를 들어, Green et al., Nature Genetics, 7:13-21, 1994 및 미국 특허 번호 5,916,771, 5,939,598, 5,985,615, 5,998,209, 6,075,181, 6,091,001, 6,114,598, 6,130,364, 6,162,963 및 6,150,584. XenoMouseTM 마우스는 완전 인간 항체의 성인-유사 인간 레퍼토리를 생산하며 항원-특이적 인간 항체를 생성한다. 일 실시예에서, XenoMouseTM 마우스는 효모 인공 염색체 (yeast artificial chromosome, YAC)에서 메가염기 크기의 인간 중쇄 유전자좌 및 카파 경쇄 유전자좌의 생식계열 구성 단편의 도입을 통해 인간 항체 V 유전자 레퍼토리의 대략 80%를 함유한다. 다른 실시예에서, XenoMouseTM 마우스는 거의 모든 인간 람다 경쇄 유전자좌를 더 함유한다. 참조, Mendez et al., Nature Genetics, 15:146-156, 1997; Green and Jakobovits, J. Exp. Med., 188:483-495, 1998; and WO 98/24893. 하나의 측면에서, 본 발명은 인간 면역글로불린 유전자좌를 포함하는 비-인간 형질전환 동물을 TNF- α 및/또는 액티빈 폴리펩티드로 면역화함으로써 비-인간, 비-마우스 동물로부터 항-TNF- α 및/또는 액티빈 항체의 제조 방

법을 제공한다. 상기-인용된 문서에 기재된 방법을 이용하여 이러한 동물을 생산할 수 있다.

- [0159] 항-TNF- α 항체
- [0160] FDA 승인된 항-TNF- α 항체인 아달리루맵 (Abbvie HUMIRA®; DrugBank DB00051)은 인간을 치료하는데 사용되었다. 본 발명의 다양한 실시예에서, 항-TNF- α 항체는 서열번호: 15에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0161] EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 15)
- [0162] 서열번호: 17에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0163] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGI RNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQRYNRPAPYTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열번호: 17)
- [0164] 또는 서열번호: 15에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 17에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편;
- [0165] 서열번호: 16에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0166] EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGLTVTVSS (서열번호: 16)
- [0167] 서열번호: 18에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0168] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGI RNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQRYNRPAPYTFGQGT KVEIK (서열번호: 18)
- [0169] 또는 서열번호: 16에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 18에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편이다.
- [0170] 다양한 실시예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 15, 16, 17, 또는 18에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고; 여기서 항체는 인간 TNF- α 에 특이적으로 결합한다.
- [0171] FDA 승인된 항-TNF- α 항체인 인플릭시맵 (Centocor REMICADE®; DrugBank DB00065)은 인간을 치료하는데 사용되었다. 본 발명의 다양한 실시예에서, 항-TNF- α 항체는 서열번호: 19에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0172] EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCLVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRTISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVIYCSRNY YGSTDYDWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 19)
- [0173] 서열번호: 21에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0174] DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHWHYQRTNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQSHSWPFTFGSGT NLEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열번호: 21)
- [0175] 또는 서열번호: 19에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 21에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편;

- [0176] 서열번호: 20에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0177] EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSVASGFIFSNHWMNVWRQSPKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVIYCSRNY YGSTYDWGQGTTLTVSS (서열번호: 20)
- [0178] 서열번호: 22에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0179] DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHVYQRTNGSPRLLIKYASESMGIPSRFSGSGSGTDFTLISINTVESEDIADYYCQQSHSWPFTFGSGT NLEVK (서열번호: 22)
- [0180] 또는 서열번호: 20에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 22에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편이다.
- [0181] 다양한 실시예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 19, 20, 21, 또는 22에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고; 여기서 항체는 인간 TNF- α 에 특이적으로 결합한다.
- [0182] FDA 승인된 항-TNF- α 항체인 세르톨리주맙 페골(Certolizumab pegol) (UCB CIMZIA®; DrugBank DB08904)은 인간을 치료하는데 사용되었다. 본 발명의 다양한 실시예에서, 항-TNF- α 항체는 서열번호: 23에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0183] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYVFTDYGMINVVRQAPGKGLEWMGWINTYIGEPYADSVKGRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYRS YAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCAA (서열번호: 23)
- [0184] 서열번호: 25에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0185] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIIYSASFLYSGVPYRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYNIYPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열번호: 25)
- [0186] 또는 서열번호: 23에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 25에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편;
- [0187] 서열번호: 24에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0188] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYVFTDYGMINVVRQAPGKGLEWMGWINTYIGEPYADSVKGRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYRS YAMDYWGQGLTVTVSS (서열번호: 24)
- [0189] 서열번호: 26에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0190] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIIYSASFLYSGVPYRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYNIYPLTFGQGT KVEIK (서열번호: 26)
- [0191] 또는 서열번호: 24에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 26에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편이다.
- [0192] 다양한 실시예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 23, 24, 25, 또는 26에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고; 여기서 항체는 인간 TNF- α 에 특이적으로 결합한다.
- [0193] FDA 승인된 항-TNF- α 항체인 골리무맙(Golimimumab) (Janssen Biotech SIMPONI®; DrugBank DB06674)은 인간을 치료하는데 사용되었다. 본 발명의 다양한 실시예에서, 항-TNF- α 항체는 서열번호: 27에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0194] QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFISSYAMHWVRQAPNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRI AAGNYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT

QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 27)

[0195] 서열번호: 29에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0196] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPG
TKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (서열번호: 29)

[0197] 또는 서열번호: 27에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 29에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인
간 항체 또는 항원-결합 단편;

[0198] 서열번호: 28에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0199] QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSAAASGFISSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRI
AAGGNYYYYGMDVWGQGTITVTVSS (서열번호: 28)

[0200] 서열번호: 30에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0201] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPG
TKVDIK (서열번호: 30)

[0202] 또는 서열번호: 28에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 30에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산
서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편이다.

[0203] 다양한 실시예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는
중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또
는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 27, 28, 29, 또는 30에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%,
적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는
서열을 포함하고; 여기서 항체는 인간 TNF- α 에 특이적으로 결합한다.

[0204] 항-엑티빈 항체

[0205] 본 발명의 다양한 실시예에서, 항-엑티빈 항체는 서열번호: 31에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간
항체 또는 항원-결합 단편:

[0206] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDY
GVNYDAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 31)

[0207] 서열번호: 33에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0208] SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCAWDSSTAVFGGGTK
LTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (서열번호: 33)

[0209] 또는 서열번호: 31에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 33에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인
간 항체 또는 항원-결합 단편;

[0210] 서열번호: 32에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0211] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDY
GVNYDAFDIWGQGTMTVTVSS (서열번호: 32)

[0212] 서열번호: 34에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0213] SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCAWDSSTAVFGGGTK
LTVL (서열번호: 34)

- [0214] 또는 서열번호: 32에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 34에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-액티빈 A 항체이다.
- [0215] 다양한 실시예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 31, 32, 33, 또는 34에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하고; 여기서 항체는 인간 액티빈 A에 특이적으로 결합한다.
- [0216] 본 발명의 다양한 실시예에서, 항-액티빈 항체는 서열번호: 35에 제시된 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0217] QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSFSSHFWIRQPPGKLEWIGYILYTGGSFNPSTKSRVSMVSGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARARSGI
TFTGIIVPGSFDIWGGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT
KTYTCNVNDRKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (서열번호: 35)
- [0218] 서열번호: 37에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0219] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNREGC (서열번호: 37)
- [0220] 또는 서열번호: 35에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 37에 제시된 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인
간 항체 또는 항원-결합 단편;
- [0221] 서열번호: 36에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0222] QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSFSSHFWIRQPPGKLEWIGYILYTGGSFNPSTKSRVSMVSGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARARSGI
TFTGIIVPGSFDIWGGTMTVSS (서열번호: 36)
- [0223] 서열번호: 38에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0224] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQG
TKVEIK (서열번호: 38)
- [0225] 또는 서열번호: 36에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 38에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산
서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-액티빈 A 항체이다.
- [0226] 다양한 실시예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는
중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또
는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 35, 36, 37, 또는 38에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%,
적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는
서열을 포함하고; 여기서 항체는 인간 액티빈 A에 특이적으로 결합한다.
- [0227] 링커
- [0228] 다양한 실시예에서, TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자는 링커 및/또는 힌지 링커 펩티
드에 의해 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자에 부착된다. 링커 또는
힌지 링커는 비교적 이차 구조가 없거나 또는 α -나선 형태를 나타내는 5, 10, 15, 20, 30, 40 또는 그 이상의
아미노산의 인공 서열일 수 있다.
- [0229] 펩티드 링커는 단백질 도메인 사이에 공유 결합 및 추가적인 구조적 및/또는 공간적 유연성을 제공한다. 당해
기술분야에서 알려진 바와 같이, 펩티드 링커는 글리신 및 세린과 같은 유연한 아미노산 잔기를 함유한다. 다양
한 실시예에서, 펩티드 링커는 1-100의 아미노산을 포함할 수 있다. 다양한 실시예에서, 스페이서는 GGGSGGS
(서열번호: 81)의 모티프를 함유할 수 있다. 다른 실시예에서, 링커는 GGGGS (서열번호: 84)_n의 모티프를 함유
할 수 있으며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다. 다른 실시예에서, 링커는 또한 글리신 및 세린 이외의 아미노
산을 함유할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 링커는 AEAAAKEAAAKEAAKA (서열번호: 79)와 같은 α -나선 형태의

서열을 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 단백질 모티프를 함유할 수 있다. 다양한 실시예에서, 링커 길이 및 조성은 발현 수준 및 응집 성향을 포함하나 이에 한정되지 않는 활성 또는 발달성을 최적화하도록 조정될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 펩티드 링커는 단순 화학 결합, 예를 들어, (예를 들어, PEG의 화학적 접합에 의한) 아미드 결합일 수 있다.

[0230] 예시적인 펩티드 링커는 표 4에 제공된다:

표 4

[0231]

링커 서열	서열번호:
GGGSGGGSGGGS	74
GGGS	75
GSSGGSGGSGGSG	76
GSSGT	77
GGGSGGGSGGGS	78
AEAAAKEAAAKEAAKA	79
GGGSGGGSGGGSGGGGS	80
GGGSGGGS	81
GSGST	82
GGSS	83
GGGGS	84
GGSG	85
SGGG	86
GSGS	87
GSGSGS	88
GSGSGSGS	89
GSGSGSGSGS	90
GSGSGSGSGSGS	91
GGGSGGGGS	92
GGGSGGGSGGGGS	93

[0232] 이작용성 길항제 분자

[0233] 본 발명은 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 분자 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 분자를 포함하는, 강력한 방식으로 TNF- α 신호전달 및 액티빈 신호전달을 동시에 중화시키도록 특이적으로 설계된 신규한 폴리펩티드-기반 이작용성 길항제 분자를 제공한다. 다양한 실시예에서, 이작용성 분자는 TNF- α 에 특이적으로 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 분리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 중요하게는, 이들 이작용성 길항제는 또한 생산성, 안정성, 결합 친화도, 생물학적 활성, 특정 세포의 특이적 표적화, 표적화 효율 및 감소된 독성과 같은 유리한 특성을 제공한다.

[0234] 예시적인 이작용성 길항제 분자

[0235] 다양한 실시예에서, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 표 5에 기재된 융합 파트너를 포함하는 설계된 분자의 군으로부터 선택된다:

표 5

[0236]

융합 파트너 A (TNF α -결합 폴리펩티드)	링커	융합 파트너 B (액티빈-결합 폴리펩티드)
서열번호:	서열번호:	서열번호:
서열번호: 16	74-93	서열번호: 6
서열번호: 18	74-93	서열번호: 6
서열번호: 16	74-93	서열번호: 7
서열번호: 18	74-93	서열번호: 7
서열번호: 16	74-93	서열번호: 11
서열번호: 18	74-93	서열번호: 11
서열번호: 16	74-93	서열번호: 12

서열번호: 18	74-93	서열번호: 12
서열번호: 16	74-93	서열번호: 13
서열번호: 18	74-93	서열번호: 13
서열번호: 16	74-93	서열번호: 14
서열번호: 18	74-93	서열번호: 14
서열번호: 16	74-93	서열번호: 8
서열번호: 18	74-93	서열번호: 8
서열번호: 16	74-93	서열번호: 9
서열번호: 18	74-93	서열번호: 9
서열번호: 16	74-93	서열번호: 10
서열번호: 18	74-93	서열번호: 10
서열번호: 16 및 서열번호: 18	74-93	서열번호: 32 및 서열번호: 34
서열번호: 16 및 서열번호: 18	74-93	서열번호: 36 및 서열번호: 38
서열번호: 20	74-93	서열번호: 6
서열번호: 22	74-93	서열번호: 6
서열번호: 20	74-93	서열번호: 7
서열번호: 22	74-93	서열번호: 7
서열번호: 20	74-93	서열번호: 11
서열번호: 22	74-93	서열번호: 11
서열번호: 20	74-93	서열번호: 12
서열번호: 22	74-93	서열번호: 12
서열번호: 20	74-93	서열번호: 13
서열번호: 22	74-93	서열번호: 13
서열번호: 20	74-93	서열번호: 14
서열번호: 22	74-93	서열번호: 14
서열번호: 20	74-93	서열번호: 8
서열번호: 22	74-93	서열번호: 8
서열번호: 20	74-93	서열번호: 9
서열번호: 22	74-93	서열번호: 9
서열번호: 20	74-93	서열번호: 10
서열번호: 22	74-93	서열번호: 10
서열번호: 20 및 서열번호: 22	74-93	서열번호: 32 및 서열번호: 34
서열번호: 20 및 서열번호: 22	74-93	서열번호: 36 및 서열번호: 38
서열번호: 24	74-93	서열번호: 6
서열번호: 26	74-93	서열번호: 6
서열번호: 24	74-93	서열번호: 7
서열번호: 26	74-93	서열번호: 7
서열번호: 24	74-93	서열번호: 11
서열번호: 26	74-93	서열번호: 11
서열번호: 24	74-93	서열번호: 12
서열번호: 26	74-93	서열번호: 12
서열번호: 24	74-93	서열번호: 13
서열번호: 26	74-93	서열번호: 13
서열번호: 24	74-93	서열번호: 14
서열번호: 26	74-93	서열번호: 14
서열번호: 24	74-93	서열번호: 8
서열번호: 26	74-93	서열번호: 8
서열번호: 24	74-93	서열번호: 9
서열번호: 26	74-93	서열번호: 9
서열번호: 24	74-93	서열번호: 10
서열번호: 26	74-93	서열번호: 10
서열번호: 24 및 서열번호: 26	74-93	서열번호: 32 및 서열번호: 34
서열번호: 24 및 서열번호: 26	74-93	서열번호: 36 및 서열번호: 38
서열번호: 28	74-93	서열번호: 6
서열번호: 30	74-93	서열번호: 6
서열번호: 28	74-93	서열번호: 7
서열번호: 30	74-93	서열번호: 7
서열번호: 28	74-93	서열번호: 11

서열번호: 30	74-93	서열번호: 11
서열번호: 28	74-93	서열번호: 12
서열번호: 30	74-93	서열번호: 12
서열번호: 28	74-93	서열번호: 13
서열번호: 30	74-93	서열번호: 13
서열번호: 28	74-93	서열번호: 14
서열번호: 30	74-93	서열번호: 14
서열번호: 28	74-93	서열번호: 8
서열번호: 30	74-93	서열번호: 8
서열번호: 28	74-93	서열번호: 9
서열번호: 30	74-93	서열번호: 9
서열번호: 28	74-93	서열번호: 10
서열번호: 30	74-93	서열번호: 10
서열번호: 28 및 서열번호: 30	74-93	서열번호: 32 및 서열번호: 34
서열번호: 28 및 서열번호: 30	74-93	서열번호: 36 및 서열번호: 38
서열번호: 1	74-93	서열번호: 6
서열번호: 1	74-93	서열번호: 7
서열번호: 1	74-93	서열번호: 11
서열번호: 1	74-93	서열번호: 12
서열번호: 1	74-93	서열번호: 13
서열번호: 1	74-93	서열번호: 14
서열번호: 1	74-93	서열번호: 8
서열번호: 1	74-93	서열번호: 9
서열번호: 1	74-93	서열번호: 10
서열번호: 1	74-93	서열번호: 32
서열번호: 1	74-93	서열번호: 34
서열번호: 1	74-93	서열번호: 36
서열번호: 1	74-93	서열번호: 38
서열번호: 2	74-93	서열번호: 6
서열번호: 2	74-93	서열번호: 7
서열번호: 2	74-93	서열번호: 11
서열번호: 2	74-93	서열번호: 12
서열번호: 2	74-93	서열번호: 13
서열번호: 2	74-93	서열번호: 14
서열번호: 2	74-93	서열번호: 8
서열번호: 2	74-93	서열번호: 9
서열번호: 2	74-93	서열번호: 10
서열번호: 2	74-93	서열번호: 32
서열번호: 2	74-93	서열번호: 34
서열번호: 2	74-93	서열번호: 36
서열번호: 2	74-93	서열번호: 38
서열번호: 3	74-93	서열번호: 6
서열번호: 3	74-93	서열번호: 7
서열번호: 3	74-93	서열번호: 11
서열번호: 3	74-93	서열번호: 12
서열번호: 3	74-93	서열번호: 13
서열번호: 3	74-93	서열번호: 14
서열번호: 3	74-93	서열번호: 8
서열번호: 3	74-93	서열번호: 9
서열번호: 3	74-93	서열번호: 10
서열번호: 3	74-93	서열번호: 32
서열번호: 3	74-93	서열번호: 34
서열번호: 3	74-93	서열번호: 36
서열번호: 3	74-93	서열번호: 38
서열번호: 4	74-93	서열번호: 6
서열번호: 4	74-93	서열번호: 7
서열번호: 4	74-93	서열번호: 11
서열번호: 4	74-93	서열번호: 12

서열번호: 4	74-93	서열번호: 13
서열번호: 4	74-93	서열번호: 14
서열번호: 4	74-93	서열번호: 8
서열번호: 4	74-93	서열번호: 9
서열번호: 4	74-93	서열번호: 10
서열번호: 4	74-93	서열번호: 32
서열번호: 4	74-93	서열번호: 34
서열번호: 4	74-93	서열번호: 36
서열번호: 4	74-93	서열번호: 38
서열번호: 5	74-93	서열번호: 6
서열번호: 5	74-93	서열번호: 7
서열번호: 5	74-93	서열번호: 11
서열번호: 5	74-93	서열번호: 12
서열번호: 5	74-93	서열번호: 13
서열번호: 5	74-93	서열번호: 14
서열번호: 5	74-93	서열번호: 8
서열번호: 5	74-93	서열번호: 9
서열번호: 5	74-93	서열번호: 10
서열번호: 5	74-93	서열번호: 32
서열번호: 5	74-93	서열번호: 34
서열번호: 5	74-93	서열번호: 36
서열번호: 5	74-93	서열번호: 38

[0237] 다양한 실시예에서, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 표 6에 기재된 분자의 군으로부터 선택된다:

표 6

[0238]

서열번호:
서열번호: 39 및 서열번호: 17
서열번호: 40 및 서열번호: 17
서열번호: 41 및 서열번호: 17
서열번호: 42 및 서열번호: 17
서열번호: 43 및 서열번호: 17
서열번호: 44 및 서열번호: 17
서열번호: 45 및 서열번호: 17
서열번호: 46 및 서열번호: 17
서열번호: 47 및 서열번호: 17
서열번호: 70 및 서열번호: 71
서열번호: 72 및 서열번호: 73
서열번호: 48
서열번호: 49
서열번호: 50
서열번호: 51
서열번호: 52
서열번호: 53
서열번호: 54
서열번호: 55
서열번호: 56
서열번호: 57 및 서열번호: 33
서열번호: 58 및 서열번호: 37
서열번호: 59
서열번호: 60
서열번호: 61
서열번호: 62
서열번호: 63
서열번호: 64
서열번호: 65
서열번호: 66

서열번호: 67
서열번호: 68 및 서열번호: 33
서열번호: 69 및 서열번호: 37

[0239] 폴리뉴클레오티드

[0240] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 분리된 핵산 분자를 제공한다. 대상 핵산은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 이러한 핵산은 DNA 분자 또는 RNA 분자일 수 있다. DNA는 예를 들어, cDNA, 게놈 DNA, 합성 DNA, PCR에 의해 증폭된 DNA, 및 이들의 조합을 포함한다. 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 게놈 DNA는 다수의 종에 대해 이용가능한 게놈 라이브러리로부터 얻어진다. 합성 DNA는 중첩 올리고뉴클레오티드 단편의 화학적 합성 후, 단편을 조립하여 코딩 영역 및 측면 서열 (flanking sequences)의 일부 또는 전부를 재구성함으로써 얻을 수 있다. RNA는 mRNA의 고-수준 합성을 지시하는 원핵생물 발현 벡터, 예를 들어 T7 프로모터 및 RNA 폴리머라제를 이용한 벡터로부터 얻을 수 있다. cDNA는 이작용성 길항제 분자를 발현하는 다양한 조직으로부터 분리된 mRNA로부터 제조된 라이브러리로부터 얻어진다. 본 발명의 DNA 분자는 전장 유전자, 및 폴리뉴클레오티드 및 이의 단편을 포함한다. 전장 유전자는 N-말단 신호 서열을 인코딩하는 서열을 포함할 수도 있다.

[0241] 다양한 실시예에서, 분리된 핵산 분자는 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 이중 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다. 다양한 실시예에서, 핵산 분자는 본 명세서에 기재된 링커 또는 힌지 링커를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다.

[0242] 다양한 실시예에서, 본 발명의 재조합 핵산은 발현 구조체에서 하나 이상의 조절 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 조절 서열은 당해 기술분야에서 인식되며, 이작용성 길항제 분자의 발현을 지시하도록 선택된다. 따라서, 용어 조절 서열은 프로모터, 증강제, 및 기타 발현 조절 요소를 포함한다. 예시적인 조절 서열은 [Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)]에 기재된다. 일반적으로, 상기 하나 이상의 조절 뉴클레오티드 서열은 프로모터 서열, 리더 또는 신호 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 시작 및 종결 서열, 번역 시작 및 종결 서열, 및 증강제 또는 활성제 서열을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 당해 기술분야에서 알려진 항시성 프로모터 또는 유도성 프로모터가 본 발명에 의해 고려된다. 프로모터는 자연적으로 발생하는 프로모터, 또는 하나 이상의 프로모터의 요소를 결합하는 하이브리드 프로모터일 수 있다. 발현 구조체는 에피솜, 예를 들어 플라스미드 상의 세포에 존재할 수 있거나, 또는 발현 구조체는 염색체에 삽입될 수 있다. 다양한 실시예에서, 발현 벡터는 형질전환된 숙주 세포의 선택을 허용하는 선택가능한 마커 유전자를 함유한다. 선택가능한 마커 유전자는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 사용된 숙주 세포에 따라 달라질 것이다.

[0243] 본 발명의 또 다른 측면에서, 대상 핵산은 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터에서 제공되며, 적어도 하나의 조절 서열에 작동가능하게 연결된다. 용어 "발현 벡터"는 폴리뉴클레오티드 서열로부터 폴리펩티드를 발현하기 위한 플라스미드, 파지, 바이러스 또는 벡터를 나타낸다. 숙주 세포에서 발현에 적합한 벡터는 쉽게 구할 수 있으며, 핵산 분자는 표준 재조합 DNA 기법을 이용하여 벡터에 삽입된다. 이러한 벡터는 DNA 서열에 작동가능하게 연결될 때 DNA 서열의 발현을 조절하는 매우 다양한 발현 조절 서열을 포함할 수 있으며, 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 DNA 서열을 발현하기 위해 이들 벡터에서 사용될 수 있다. 이러한 유용한 발현 조절 서열은 예를 들어, SV40의 초기 및 후기 프로모터, tet 프로모터, 아데노바이러스 또는 거대세포바이러스 (cytomegalovirus) 극초기(immediate early) 프로모터, RSV 프로모터, lac 시스템, trp 시스템, TAC 또는 TRC 시스템, T7 프로모터의 발현이 T7 RNA 폴리머라제에 의해 지시되는 T7 프로모터, 파지 람다의 주요 작동자(operator) 및 프로모터 영역, fd 코트 단백질의 조절 영역, 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 기타 해당 효소 (glycolytic enzymes)의 프로모터, 산 포스파타제 (예를 들어, PhoS)의 프로모터, 효모 α -교배 인자의 프로모터, 배칼로바이러스 시스템의 다면체 프로모터 및 원핵 세포 또는 진핵 세포 또는 이의 바이러스의 유전자의 발현을 조절하는 것으로 알려진 기타 서열, 및 이들의 다양한 조합을 포함한다. 발현 벡터의 설계는 형질전환될 숙주 세포의 선택 및/또는 발현되기를 원하는 단백질의 유형과 같은 인자에 의존할 수 있음을 이해하여야 한다. 또한, 벡터의 복제 수, 복제 수를 조절하는 능력, 및 벡터에 의해 인코딩된 임의의 다른 단백질, 예를 들어 항생제 마커의 발현도 고려되어야 한다.

[0244] 본 발명의 재조합 핵산은 복제된 유전자, 또는 이의 일부를 원핵 세포, 진핵 세포 (효모, 조류, 곤충 또는 포유류), 또는 둘 다에서 발현에 적합한 벡터에 결합시킴으로써 제조될 수 있다. 재조합 이작용성 길항제 분자의 제

조를 위한 발현 비히클은 플라스미드 및 다른 벡터를 포함한다. 예를 들어, 적합한 벡터는 하기 유형의 플라스미드를 포함한다: pBR322-유래 플라스미드, pEMBL-유래 플라스미드, pEX-유래 플라스미드, pBTac-유래 플라스미드 및 *E. coli*와 같은 원핵 세포에서의 발현을 위한 pUC-유래 플라스미드.

[0245] 일부 포유류 발현 벡터는 박테리아에서 벡터의 증식을 촉진시키는 원핵생물 서열 및 진핵 세포에서 발현되는 하나 이상의 진핵생물 전사 단위 둘 다를 함유한다. pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo 및 pHyg 유래 벡터는 진핵 세포의 형질감염에 적합한 포유류 발현 벡터의 예이다. 이들 벡터 중 일부는 pBR322와 같은 박테리아 플라스미드로부터의 서열로 변형되어 원핵 세포 및 진핵 세포 둘 다에서 복제 및 약물 내성 선택을 용이하게 한다. 대안적으로, 소 유두종 바이러스(bovine papilloma virus, BPV-1) 또는 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus) (pHEBo, pREP-유래 및 p205)와 같은 바이러스의 유도체는 진핵 세포에서 단백질의 일과성 발현에 사용될 수 있다. 기타 바이러스 (레트로바이러스 포함) 발현 시스템의 예는 하기의 유전자 요법 전달 시스템의 설명에서 확인될 수 있다. 플라스미드의 제조 및 숙주 유기체의 형질전환에 사용되는 다양한 방법은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있다. 원핵 세포 및 진핵 세포 둘 다에 대한 다른 적합한 발현 시스템 및 일반적인 재조합 절차에 대하여는 [Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) Chapters 16 and 17]를 참조하라. 일부 경우에, 배칼로바이러스 발현 시스템의 사용에 의해 재조합 폴리펩티드를 발현하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 배칼로바이러스 발현 시스템의 예는 pVL-유래 벡터 (예를 들어, pVL1392, pVL1393 및 pVL941), pAcUW-유래 벡터 (예를 들어, pAcUW1), 및 pBlueBac-유래 벡터 (예를 들어, B-gal 함유 pBlueBac III)를 포함한다.

[0246] 다양한 실시예에서, Pcmv-Script 벡터 (Stratagene, La Jolla, Calif.), pcDNA4 벡터 (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) 및 pCI-neo 벡터 (Promega, Madison, Wis.)와 같은 벡터는, CHO 세포에서 대상 이작용성 길항제 분자의 제조를 위해 설계될 것이다. 명백한 바와 같이, 대상 유전자 구조체는 예를 들어, 정제를 위해 융합 단백질 또는 변이체 단백질을 포함하여 단백질을 제조하기 위해, 배양 중에 증식된 세포에서 대상 이작용성 길항제 분자의 발현을 야기하는데 사용될 수 있다.

[0247] 따라서, 본 발명은 추가로 대상 이작용성 길항제 분자의 제조 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 이작용성 길항제 분자를 인코딩하는 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포는 이작용성 길항제 분자의 발현이 일어나도록 하는 적당한 조건 하에서 배양될 수 있다. 이작용성 길항제 분자는 이작용성 길항제 분자를 함유하는 세포 및 배지의 혼합물로부터 분리되고 분리될 수 있다. 대안적으로, 이작용성 길항제 분자는 세포질 또는 막 분획 내에 함유될 수 있으며, 세포는 수확될 수 있고, 용해될 수 있으며, 단백질은 분리될 수 있다. 세포 배양물은 숙주 세포, 배지 및 기타 부산물을 포함한다. 세포 배양에 적합한 배지는 당해 기술분야에 잘 알려져 있다.

[0248] 본 발명의 폴리펩티드 및 단백질은 통상의 기술자에게 잘 알려진 단백질 정제 기법에 따라 정제될 수 있다. 이러한 기법은, 한 수준에서, 단백질성 (proteinaceous) 분획 및 비-단백질성(non-proteinaceous) 분획의 조 분획화(crude fractionation)를 포함한다. 다른 단백질로부터 펩티드 또는 폴리펩티드를 분리한 후, 크로마토그래피 및 전기영동 기법을 이용하여 관심 있는 펩티드 또는 폴리펩티드를 더 정제하여 부분 또는 완전 정제 (또는 균질성으로의 정제)를 달성할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "분리된 폴리펩티드" 또는 "정제된 폴리펩티드"는 다른 성분으로부터 분리할 수 있는 조성물을 나타내기 위한 것이며, 여기서 폴리펩티드는 이의 자연적으로 얻을 수 있는 상태에 비해 어느 정도 정제된다. 따라서, 정제된 폴리펩티드는 자연적으로 발생할 수 있는 환경에서 없는 폴리펩티드를 나타낸다. 일반적으로, "정제된"은 다양한 다른 성분을 제거하기 위해 분획화된 폴리펩티드 조성물을 나타내며, 조성물은 이의 발현된 생물학적 활성을 실질적으로 유지한다. 용어 "실질적으로 정제된"이 사용되는 경우, 이 명칭은 폴리펩티드 또는 펩티드가 조성물 내 단백질의 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90% 또는 그 이상을 구성하는 것과 같이, 조성물의 주요 성분을 형성하는 펩티드 또는 폴리펩티드 조성물을 나타낼 것이다.

[0249] 정제에 사용하기에 적합한 다양한 기법은 통상의 기술자에게 잘 알려져 있을 것이다. 이들 기법은 예를 들어, 황산 암모늄, PEG, 항체 (면역침전) 등에 의한 또는 열 변성 후 원심분리에 의한 침전; 친화도 크로마토그래피 (단백질-A 컬럼), 이온 교환, 겔 여과, 역상, 히드록실아파타이트, 소수성 상호작용 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피; 등전위 초점(isoelectric focusing); 겔 전기영동; 및 이들 기법의 조합을 포함한다. 당해 기술 분야에 일반적으로 알려진 바와 같이, 다양한 정제 단계를 수행하는 순서가 변화될 수 있거나, 또는 특정 단계가 생략될 수 있으며, 여전히 실질적으로 정제된 폴리펩티드의 제조에 적합한 방법이 될 수 있다고 여겨진다.

[0250] 약학 조성물

- [0251] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합된 분리된 이작용성 길항제 분자를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이러한 약학적으로 허용가능한 담체는 통상의 기술자에게 잘 알려져 있으며, 이해되고, 광범위하게 기재되어 있다 (참조, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990). 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해율 또는 방출율, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존할 목적으로 포함될 수 있다. 이러한 약학 조성물은 폴리펩티드의 물리적 상태, 안정성, *in vivo* 방출율, 및 *in vivo* 청소율에 영향을 미칠 수 있다. 적당한 약학적으로 허용가능한 담체는 아미노산 (예를 들어, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 항균제; 항산화제 (예를 들어, 아스코르브산, 아황산 나트륨 (sodium sulfite) 또는 아황산 수소 나트륨(sodium hydrogen-sulfite)); 완충제 (예를 들어, 붕산염 (borate), 중탄산염(bicarbonate), Tris-HCl, 시트르산염, 인산염, 기타 유기산); 벌크제 (예를 들어, 만니톨 또는 글리신), 킬레이트화제 (예를 들어, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착화제 (예를 들어, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로텍스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린); 충전제; 단당류; 이당류 및 기타 탄수화물 (예를 들어, 글루코오스, 만노오스, 또는 텍스트린); 단백질 (예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제; 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 고분자 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대 이온 (예를 들어, 나트륨); 보존제 (예를 들어, 염화 벤잘코늄(benzalkonium chloride), 벤조산, 살리실산, 티메로살(thimerosal), 페닐에틸 알콜(phenethyl alcohol), 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매 (예를 들어, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알콜 (예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제 (예를 들어, 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스터, 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80), 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 티록사팔(tyloxapal)); 안정성 향상제 (예를 들어, 수크로오스 또는 소르비톨); 긴장성 향상제 (예를 들어, 알칼리 금속 할라이드 (바람직하게는, 염화나트륨 또는 염화칼륨), 만니톨, 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약학적 보조제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0252] 약학 조성물에서 1차 비히클 또는 담체는 사실상 수성 또는 비-수성일 수 있다. 예를 들어, 적당한 비히클 또는 담체는 주사용수, 생리 식염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있으며, 아마도 비경구 투여용 조성물에서 통상적인 다른 물질로 보충될 수 있다. 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 다른 예시적인 약학 조성물은 약 pH 7.0-8.5의 Tris 완충제, 또는 약 pH 4.0-5.5의 아세트이트 완충제를 포함하며, 소르비톨 또는 이의 적합한 대체물을 더 포함할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 조성물은 원하는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물을 동결 건조 케이크 또는 수용액의 형태로 임의의 제형화제 (Remington's Pharmaceutical Sciences, supra)와 혼합함으로써 저장을 위해 제조될 수 있다. 또한, 치료용 조성물은 수크로오스와 같은 적당한 부형제를 이용하여 동결 건조물로서 제형화될 수 있다. 최적의 약학 조성물은 예를 들어, 의도된 투여 경로, 전달 형식, 및 원하는 투여량에 따라 통상의 기술자에 의해 결정될 것이다.
- [0253] 비경구 투여가 고려되는 경우, 치료용 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 비히클에서 원하는 이작용성 길항제 분자를 포함하는 발열원이 없는(pyrogen-free), 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태일 수 있다. 비경구 주사에 특히 적합한 비히클은 폴리펩티드가 적절하게 보존된 멸균 등장액으로 제형화된 멸균 증류수이다. 다양한 실시예에서, 주사가능한 투여에 적합한 약학 제형은 수용액, 바람직하게는 행크스 용액(Hanks' solution), 링거 용액, 또는 생리적 완충 식염수와 같은 생리적으로 적합한 완충제에서 제형화될 수 있다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 적당한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 임의로, 현탁액은 적당한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시키며 고농축 용액의 제조를 가능하게 하는 제제를 함유할 수도 있다.
- [0254] 다양한 실시예에서, 치료용 약학 조성물은 콜로이드성 분산 시스템을 이용하여 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 콜로이드성 분산 시스템은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구체(microspheres), 비드, 및 수중유 에멀전, 미셀, 혼합 미셀 및 리포솜을 포함하는 지질-기반 시스템을 포함한다. 리포솜 제조에 유용한 지질의 예는 포스파티딜 화합물, 예를 들어 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 스펅고지질, 세레브로사이드(cerebrosides), 및 갱글리오사이드(gangliosides)를 포함한다. 예시적인 인지질은 에그 포스파티딜콜린(egg phosphatidylcholine), 디팔미토일포스파티딜콜린, 및 디스테아로일포스파티딜콜린을 포함한다. 리포솜의 표적화는 예를 들어, 장기-특이성, 세포-특이성, 및 세포소기관-특이성에 기초하여 가능하며, 당해 기술분야에 알려져 있다.
- [0255] 다양한 실시예에서, 약학 조성물의 경구 투여가 고려된다. 이러한 방식으로 투여되는 약학 조성물은 정제 및 캡

술과 같은 고형 제형의 조제에 통상적으로 사용되는 담체와 함께 또는 담체 없이 제형화 될 수 있다. 경구 투여용 고형 제형 (캡슐, 정제, 환제, 당의정(dragees), 분말, 과립 등)에서, 본 발명의 하나 이상의 치료용 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘(dicalcium phosphate), 및/또는 하기의 것 중 어느 하나와 혼합될 수 있다: (1) 충전제 또는 증량제(extendors), 예를 들어, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산(silicic acid); (2) 결합제, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스, 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예를 들어 글리세롤; (4) 봉해제, 예를 들어 한천(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 (silicates), 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예를 들어 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예를 들어 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리 에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 약학 조성물은 완충제를 포함할 수도 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토오스 또는 유당(milk sugars), 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수도 있다. 경구 투여용 액체 제형은 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 제형은 당해 기술분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 기타 용매, 용해제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로퓨릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 향료, 및 보존제와 같은 보조제를 포함할 수도 있다.

[0256] 다양한 실시예에서, 피부 또는 점막에 약학 조성물의 국소 투여가 고려된다. 국소 제형은 피부 또는 각질층 침투 증강제로서 효과적인 것으로 알려진 다양한 제제 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 이들의 예는 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 프로필렌 글리콜, 메틸 또는 이소프로필 알콜, 디메틸 설펝사이드, 및 아존(azone)이다. 화장적으로 허용가능한 제형을 제조하기 위해 추가의 제제가 더 포함될 수 있다. 이들의 예는 지방, 왁스, 오일, 염료, 방향제, 보존제, 안정화제, 및 계면활성제이다. 당해 기술분야에 알려진 것과 같은 각질 용해제(Keratolytic agents)가 포함될 수도 있다. 예는 살리실산 및 황이다. 국소 또는 경피 투여용 제형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치, 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 함께 멸균 조건 하에서 혼합될 수 있다. 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본 발명의 대상 화합물 (예를 들어, 이작용성 길항제 분자) 이외에, 부형제, 예를 들어 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0257] 본 명세서에서 사용하기 위해 고려되는 추가의 약학 조성물은 지속- 또는 제어-전달 제형에서 폴리펩티드를 포함하는 제형을 포함한다. 리포솜 담체, 생분해성 미립자 또는 다공성 비드 및 데포 주사(depot injections)와 같은 다양한 기타 지속- 또는 제어-전달 수단을 제형화 하기 위한 기법도 통상의 기술자에게 알려져 있다.

[0258] 치료적으로 사용되는 약학 조성물의 유효량은 예를 들어, 치료적 배경 및 목적에 의존할 것이다. 통상의 기술자는 치료를 위한 적당한 투여량 수준이 부분적으로 전달된 분자, 폴리펩티드가 사용되는 적응증, 투여 경로, 및 환자의 크기 (체중, 체표면 또는 장기 크기) 및 상태 (연령 및 일반 건강)에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다. 따라서, 임상적은 최적의 치료 효과를 얻기 위해 투여량을 적정하고 투여 경로를 변경할 수 있다. 일반적인 투여량은 상기 언급된 인자에 따라 약 0.1 mg/kg 내지 최대 약 100 mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 폴리펩티드 조성물은 바람직하게는 정맥내로 주사되거나 또는 투여될 수 있다. 지속성 약학 조성물은 특정 제형의 반감기 및 청소율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 격주로 투여될 수 있다. 투여 빈도는 사용된 제형 내의 폴리펩티드의 약동학적 매개변수에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 원하는 효과를 달성하는 투여량에 도달할 때까지 조성물을 투여한다. 따라서, 조성물은 단일 용량으로, 또는 시간 경과에 따른 다중 용량 (동일하거나 또는 상이한 농도/투여량으로), 또는 연속 주입으로 투여될 수 있다. 적당한 투여량의 추가 정제가 일상적으로 이루어진다. 적당한 투여량은 적당한 용량-반응 자료의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0259] 약학 조성물의 투여 경로는 알려진 방법, 예를 들어, 경구로, 정맥내, 복강내, 뇌내 (뇌실질내(intraparenchymal)), 뇌실내(intracerebroventricular), 근육내, 안구내, 동맥내, 간문맥내(intraportal), 병소내(intralesional) 경로, 척수내 (intramedullary), 척수강내(intrathecal), 심실내(intraventricular), 경피,

피하, 또는 복강내; 및 비강내, 장관(enteral), 국소, 설하(sublingual), 요도, 질 또는 직장 수단에 의해, 서방형 시스템에 의해, 또는 이식 장치에 의해 주사를 통해 알려진 방법에 따른다. 원한다면, 조성물은 일시 주사(bolus injection)에 의해 또는 주입에 의해 연속적으로, 또는 이식 장치에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 조성물은 원하는 분자가 흡수되거나 또는 캡슐화된 막(membrane), 스펀지, 또는 다른 적당한 물질의 이식을 통해 국소 투여될 수 있다. 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 장기에 이식될 수 있으며, 원하는 분자의 전달은 확산, 지효성 일시(timed-release bolus), 또는 연속 투여를 통해 이루어질 수 있다.

[0260] 치료 용도

[0261] 또 다른 측면에서, 본 발명은 TNF- α -매개 NF- κ B 신호전달 경로 및 액틴-매개 Smad2/3 신호전달 경로 둘 다의 활성화를 수반하는 병인의 다양한 복합 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0262] 다양한 실시예에서, 본 발명의 신규한 이작용성 길항제 분자는 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 빈혈, 염증, 폐 고혈압, 심부전, 신부전, 근이영양증, 관절염, 장기 섬유증 및 암을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 질환의 치료에 광범위하게 적용될 수 있으며, 이러한 투여는 근육량의 손실 및/또는 근육 기능의 손실을 악화시킨다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 단일 요법으로 또는 항-PD1, 항-PDL1, 및 항-CTLA4 항체와 같은 면역 관문 저해제 또는 키메라 항원 수용체 (CAR) T-세포 요법과 조합하여 공동-요법으로, 혈액 질환 (예를 들어, 비효율적 적혈구생성, 범혈구감소증, 골수이형성 증후군, 골수 부전, 백혈병, 베타-지중해빈혈(beta-thalassemia) 및 낫적혈구병(sickle cell disease)), 섬유성 질환 (예를 들어, 비알콜성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis) 또는 NASH, 간 경화증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환, 심장 섬유증, 근육 섬유증, 골수 섬유증, 피부 섬유증, 손 섬유증, 및 눈 섬유증), 근이영양증 (예를 들어, DMD, 베커형(Becker) MD, 지대형(Limb-Girdle) MD, 근긴장성(Myotonic) MD 및 FSHD), 근염 (예를 들어, 다발성근염(polymyositis) 및 피부근염(dermatomyositis)), 근병증(myopathies) (선천성 근병증 및 후천성 근병증 포함), 운동신경 질환(motoneuron diseases) (예를 들어, 루게릭병 또는 ALS), 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 알츠하이머병), 암 악액질, 근감소증, 골 취약성 질환 (예를 들어, 암의 골절 및 전이), 심혈관 질환 (예를 들어, 폐동맥 고혈압, 마르판 증후군, 심근 경색, 및 만성 심부전), 만성 신장 질환 (CKD), 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 감염으로 인한 사이토카인 폭풍 (예를 들어, AIDS, 결핵, SARS-CoV, 및 폐렴), 류마티스성 관절염(RA) 및 골관절염(OA)을 포함한 관절염, 외상 (예를 들어, 화상 또는 오토바이 사고), ICU 중환자 치료, 탈신경(denervation) (예를 들어, 뇌졸중 또는 척수 손상), 장기간 요양(prolonged bed rest), 근감소성 비만, 및 연령-관련 근육 및 골 손실 (폐경 후 골다공증 및 연령-관련 근감소증 포함), 장기 또는 조직 이식 (예를 들어, 심장 이식, 신장 이식 및 간 이식), 및 다양한 악성종양 (예를 들어, 백혈병, 흑색종, 유방암, 다발성 골수종, 전립선암, 폐암, 췌장암, 위암, 난소암, 대장암, 뇌암, 방광암, 및 두경부암)을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 복합 질환의 치료에 유용하다.

[0263] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 심혈관 질환의 치료 방법을 제공하며, 이러한 투여는 평활근, 심근 및 골격근을 포함하는 혈관계(vasculatures) 및 근육의 염증 및 섬유증을 악화시킨다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 심부전, 폐 고혈압 (폐동맥 고혈압 포함), 심근염(myocarditis), 관상 동맥 질환, 심근 경색, 심장 부정맥(cardiac arrhythmias), 심장 판막 질환(heart valve disease), 심근증(cardiomyopathy), 심낭 질환(pericardial disease), 대동맥 질환(aorta disease), 마르판 증후군 및 심장 위축증(cardiac atrophy)의 치료에 유용하다.

[0264] 본 발명은 유효량의 이작용성 길항제 분자를 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 심장 기능장애 또는 심부전의 치료 방법을 제공한다. 조절은 상기 피험자의 심장 기능을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%까지 개선시킬 수 있다. 심장 기능의 개선은 심장 초음파 검사(echocardiography)로 평가하여 1) 분출된 혈액량과 분출 효율에 초점을 맞춘 심장 펌프 기능 및 2) 심근 수축의 강도에 초점을 맞춘 심근 기능을 측정할 수 있다.

[0265] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 대사 장애의 치료 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 비만, 이상지질혈증, 당뇨병, 인슐린 저항성, 근감소성 비만,

지방증(steatosis), 대사 증후군, 및 당뇨병성 근질환, 신증, 신경병증, 망막증, 골 손실, 내당능장애(impaired glucose tolerance), 고혈당증, 및 안드로겐 결핍으로부터 선택된 대사 질환의 치료에 유용하다.

[0266] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 암 세포의 치료 방법을 제공하며, 이러한 투여는 암 세포의 성장 및/또는 증식을 저해한다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 암으로 특징지어진 질환의 치료에 유용하다. 이러한 질환은 고형 종양, 예를 들어 유방암, 기도암, 뇌암, 생식기암, 소화관암, 요로암, 안암, 간암, 피부암, 두경부암, 갑상선암, 부갑상선암 및 이들의 원격 전이(distant metastases), 림프종, 육종, 다발성 골수종 및 백혈병을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 유방암의 예는 침습성 관상피암(invasive ductal carcinoma), 침습성 소엽암(invasive lobular carcinoma), 유방 관상피내암(ductal carcinoma in situ), 및 유방 소엽내암(lobular carcinoma in situ)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 기도암의 예는 소세포 폐암종 및 비-소세포 폐암종, 및 기관지 선종(bronchial adenoma) 및 흉막폐아세포종(pleuropulmonary blastoma)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 뇌암의 예는 뇌간 및 하이포프탈믹 신경교종(brain stem and hypophthalmic glioma), 소뇌 및 대뇌 성상세포종(cerebellar and cerebral astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 뇌실막세포종(ependymoma), 및 신경외배엽성(neuroectodermal) 종양 및 송과체종양(pineal tumor)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 남성 생식기 종양은 전립선암 및 고환암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 여성 생식기 종양은 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암, 외음부암(vulvar cancer), 및 자궁 육종을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 소화관 종양은 항문암, 결장암(colon cancer), 대장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암, 및 침샘암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 요로 종양은 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암(ureter cancer) 및 요도암(urethral cancer)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 안암은 안구내 흑색종(intraocular melanoma) 및 망막아세포종(retinoblastoma)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 간암의 예는 간세포 암종(섬유층판성(fibrolamellar) 변이체가 있거나 또는 없는 간세포암종), 담관암종(간내 담관 암종(intrahepatic bile duct carcinoma)), 및 혼합 간세포 담관암종(mixed hepatocellular cholangiocarcinoma)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 피부암은 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 악성 흑색종, 메르켈 세포(Merkel cell) 피부암, 및 비-흑색종 피부암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 두경부암은 비인두암(nasopharyngeal cancer), 및 구순 구강암(lip and oral cavity cancer)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 림프종은 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨병, 및 중추신경계 림프종을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 육종은 연조직 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종, 및 횡문근육종을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성(lymphoblastic) 백혈병, 만성 림프구성(lymphocytic) 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 모발성 세포 백혈병(hairy cell leukemia)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시예에서, 암은 TNF- α 및 액티빈(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB)의 고발현을 갖는 암, 예를 들어, 췌장암, 위암, 난소암, 대장암, 흑색종, 백혈병, 폐암, 전립선암, 뇌암, 방광암, 및 두경부암일 것이다.

[0267] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 만성 신장 질환(CKD)의 치료 방법을 제공하며, 이러한 투여는 신장 기능의 손실을 약화시키며 근육 손실을 예방하거나 또는 신장 섬유증을 저해시킨다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 신부전, 간질성 섬유증(interstitial fibrosis), 및 신장 투석을 포함하는 CKD, 및 CKD와 관련된 단백질 에너지 소모(PEW)의 치료에 유용하다. 조절은 상기 피험자의 CKD 또는 PEW를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%까지 개선시킬 수 있다. 신장 기능의 개선은 소변에서 단백질/크레아티닌 비(protein/creatinine ratio, PCR) 및 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)을 측정하여 평가될 수 있다. PEW의 개선은 알부민 및 염증성 사이토카인의 혈청 수준, 단백질 합성 및 분해의 속도, 체질량, 근육량, 신체 활동 및 영양 결과(nutritional outcomes)를 측정하여 평가될 수 있다.

[0268] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 다발성 경화증, 당뇨병(제 1 형), 사구체신염, 중증 근무력증, 건선, 전신 경화증 및 전신 홍반성 루푸스, 다발성근염 및 원발성 담즙성 경화증으로부터 선택된 자가면역 질환의 치료에 유용하다.

[0269] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로

로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 관절염의 치료 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 류마티스성 관절염 및 골관절염으로부터 선택된 관절염의 치료에 유용하다.

[0270] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 거식증의 치료 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 신경성 식욕부진 및 식욕부진-악액질 증후군으로부터 선택된 거식증의 치료에 유용하다.

[0271] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 간 질환의 치료 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 비-알콜성 지방간 질환, 비-알콜성 지방간염, 알콜성 지방간 질환, 간 경화증, 간부전, 자가면역 간염 및 간세포 암종으로부터 선택된 간 질환의 치료에 유용하다.

[0272] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 장기 또는 조직 이식 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 심장, 신장, 간, 폐, 췌장, 장(intestine) 및 흉선의 장기 이식으로부터 또는 골, 힘줄, 각막, 피부, 심장 판막, 신경 및 정맥의 조직 이식으로부터 선택된 이식의 치료에 유용하다.

[0273] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 유효량을 (단일 요법으로 또는 병용 요법으로) 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 빈혈의 치료 방법을 제공한다. 다양한 실시예에서, 빈혈은 암-관련 빈혈, 화학요법-유도 빈혈, 만성 신장 질환-관련 빈혈, 철-결핍성 빈혈, 지중해 빈혈, 철분 및 혈액소침착증(iron and hemochromatosis), 낫적혈구병, 재생불량성 빈혈(aplastic anemia), 골수이형성 증후군, 범혈구감소증 및 골수 부전을 포함하는 다양한 빈혈 질환으로부터 선택된다.

[0274] 본 발명은 섬유증의 치료를 필요로 하는 피험자에게 치료적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 섬유증의 치료 방법을 제공한다. 일 실시예에서, 피험자는 인간 피험자이다. 다양한 실시예에서, 섬유증은 폐 섬유증 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증 및 낭포성 섬유증), 간 섬유증 (예를 들어, 비-알콜성 지방간염 및 간 경화증), 기도 섬유증 (예를 들어, 천식), 심장 섬유증 (예를 들어, 심근 경색, 이완기 기능 장애(diastolic dysfunction) 또는 심장 판막 질환), 신장 섬유증 (예를 들어, 간질성 섬유증), 골수섬유증(myelofibrosis), 특발성 후복막 섬유증, 신원성 섬유화 피부병증, 염증성 장 질환의 장 섬유증 (크론병 유발), 켈로이드, 경피증, 전신 경화증, 손의 섬유증 (예를 들어, 듀피트렌 구축(Dupuytren's contracture)), 눈의 섬유증 및 관절섬유증으로부터 선택된다.

[0275] 본 발명은 통증의 치료를 필요로 하는 피험자에게 치료적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 통증의 치료 방법을 제공한다. 일 실시예에서, 피험자는 인간 피험자이다. 다양한 실시예에서, 통증은 신경병성 통증, 염증성 통증, 또는 암 통증으로부터 선택된다.

[0276] 본 발명은 골 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에게 치료적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 골 질환의 치료 방법을 제공한다. 일 실시예에서, 피험자는 인간 피험자이다. 다양한 실시예에서, 골 질환은 골연화증, 골다공증, 골형성 부전증, 진행성 골화성 섬유이형성증, 코르티코스테로이드-유도 골 손실, 골절, 및 골 전이로부터 선택된다.

[0277] 본 발명은 피험자에게 치료적 유효량의 이작용성 길항제 분자를 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 근육량 및/또는 근육 기능의 손실을 저해하는 방법을 제공한다. 조절은 상기 피험자의 근육량 및/또는 근육 기능의 손실을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 또는 적어도 90%까지 약화시킬 수 있다. 근육량 및 기능의 손실의 저해는 영상 기법 및 체력 검사를 이용하여 평가될 수 있다. 근육량 평가를 위한 영상 기법의 예는 DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry), MRI (Magnetic Resonance Imaging), 및 CT (Computed Tomography)를 포함한다. 근육 기능 검사의 예는 악력(grip strength) 검사, 계단 오르기 검사, SPPB(short physical performance battery) 및 6-분 걷기, 및 호흡 근육 강도를 측정하는데 사용되는 최대 흡기압(maximal inspiratory pressure, MIP) 및 최대 호기압(maximal expiratory pressure, MEP)을 포함한다.

[0278] "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은 치료되는 질환의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 투여되는 치료제의 양을 나타낸다.

- [0279] 치료적 유효 용량은 IC_{50} 을 측정하여 세포 배양 분석으로부터 초기에 추정될 수 있다. 그 다음, 세포 배양에서 측정된 IC_{50} 을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 용량을 명확하게 나타낼 수 있다. 이러한 정보를 사용하여 인간에서 유용한 용량을 더 정확하게 결정할 수 있다. 혈장 내의 수준은 예를 들어, HPLC로 측정될 수 있다. 정확한 조성, 투여 경로 및 투여량은 피험자의 상태를 고려하여 개개의 의사에 의해 선택될 수 있다.
- [0280] 투여량 요법은 최적의 원하는 반응 (예를 들어, 치료적 또는 예방적 반응)을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 단회 일시에 투여될 수 있으며, 여러 분할 용량 (다회 또는 반복 또는 유지)이 시간 경과에 따라 투여될 수 있고, 용량은 치료 상황의 위급성에 따라 비례하여 감소되거나 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 단위 제형으로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용된 단위 제형은 치료될 포유류 피험자에 대한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 나타내며; 각 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 야기하도록 계산된 미리정해진 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 단위 제형에 대한 사양은 주로 항체의 고유한 특성 및 달성될 특정 치료 또는 예방 효과에 의해 영향을 받을 것이다.
- [0281] 따라서, 통상의 기술자는 본 명세서에 제공된 발명에 기초하여, 용량 및 투여 요법이 치료 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 조정된다는 것을 이해할 것이다. 즉, 최대 내성 용량은 쉽게 확립될 수 있으며, 피험자에게 검출가능한 치료 이익을 제공하는 유효량도 피험자에게 검출가능한 치료 이익을 제공하기 위해 각각의 체제를 투여하기 위한 일시적인 요건과 같이 결정될 수 있다. 따라서, 특정 용량 및 투여 요법이 본 명세서에 예시되어 있지만, 이들 예들은 본 발명을 실시함에 있어서 피험자에게 제공될 수 있는 용량 및 투여 요법을 결코 제한하지 않는다.
- [0282] 투여량 값은 완화될 질병의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있으며, 단일 또는 다중 용량을 포함할 수 있음을 유의해야 한다. 임의의 특정 피험자에 대해, 특정 투여량 요법은 조성물의 투여를 관리 또는 감독하는 사람의 개인적인 필요성 및 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 하며, 본 명세서에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적인 뿐 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하려는 의도가 아님을 더 이해하여야 한다. 또한, 본 발명의 조성물과 함께 투여량 요법은 질환의 유형, 피험자의 연령, 체중, 성별, 질병, 질병의 중증도, 투여 경로, 및 사용된 특정 항체를 포함하여, 다양한 인자에 기초할 수 있다. 따라서, 투여량 요법은 매우 다양할 수 있으나, 표준 방법을 이용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 용량은 독성 효과 및/또는 실험값과 같은 임상 효과를 포함할 수 있는 약동학적 또는 약력학적 매개변수에 기초하여 조정될 수 있다. 따라서, 본 발명은 통상의 기술자에 의해 결정된 피험자-내 용량 증가를 포함한다. 적당한 투여량 및 요법의 결정은 관련 기술 분야에 잘-알려져 있으며, 일단 본 명세서에 개시된 교시가 제공되면 통상의 기술자에 의해 포함되는 것으로 이해될 것이다.
- [0283] 본 발명의 이작용성 길항제 분자의 치료적 또는 예방적 유효량의 예시적인, 비-제한적인 일일 투여 범위는 0.001 내지 100 mg/kg, 0.001 내지 90 mg/kg, 0.001 내지 80 mg/kg, 0.001 내지 70 mg/kg, 0.001 내지 60 mg/kg, 0.001 내지 50 mg/kg, 0.001 내지 40 mg/kg, 0.001 내지 30 mg/kg, 0.001 내지 20 mg/kg, 0.001 내지 10 mg/kg, 0.001 내지 5 mg/kg, 0.001 내지 4 mg/kg, 0.001 내지 3 mg/kg, 0.001 내지 2 mg/kg, 0.001 내지 1 mg/kg, 0.010 내지 50 mg/kg, 0.010 내지 40 mg/kg, 0.010 내지 30 mg/kg, 0.010 내지 20 mg/kg, 0.010 내지 10 mg/kg, 0.010 내지 5 mg/kg, 0.010 내지 4 mg/kg, 0.010 내지 3 mg/kg, 0.010 내지 2 mg/kg, 0.010 내지 1 mg/kg, 0.1 내지 50 mg/kg, 0.1 내지 40 mg/kg, 0.1 내지 30 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 0.1 내지 10 mg/kg, 0.1 내지 5 mg/kg, 0.1 내지 4 mg/kg, 0.1 내지 3 mg/kg, 0.1 내지 2 mg/kg, 0.1 내지 1 mg/kg, 1 내지 50 mg/kg, 1 내지 40 mg/kg, 1 내지 30 mg/kg, 1 내지 20 mg/kg, 1 내지 10 mg/kg, 1 내지 5 mg/kg, 1 내지 4 mg/kg, 1 내지 3 mg/kg, 1 내지 2 mg/kg, 또는 1 mg/kg 체중일 수 있다. 투여량 값은 완화될 질병의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있음을 유의해야 한다. 임의의 특정 피험자에 대해, 특정 투여량 요법은 조성물의 투여를 관리 또는 감독하는 사람의 개인적인 필요성 및 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 하며, 본 명세서에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적인 뿐 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하려는 의도가 아님을 더 이해하여야 한다.
- [0284] 다양한 실시예에서, 투여된 총 용량은 예를 들어, 약 1 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 내지 250 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 250 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 250 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 250 $\mu\text{g/ml}$

범위의 혈장 항체 농도를 달성할 것이다.

- [0285] 본 발명의 약학 조성물의 독성 및 치료 지수는 예를 들어, LD₅₀ (집단의 50%에 치사량) 및 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)를 결정하기 위해, 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료적 유효 용량 사이의 용량비는 치료 지수이며, 비 LD₅₀/ED₅₀로 나타낼 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 조성물이 일반적으로 바람직하다.
- [0286] 이작용성 길항제 분자 약학 조성물의 투여의 투여 빈도는 요법의 특성 및 치료되는 특정 질환에 따라 달라진다. 피험자는 원하는 치료 결과가 달성될 때까지 일정한 간격으로, 예를 들어 매주 또는 매월 치료될 수 있다. 예시적인 투여 빈도는 중단 없이 매주 한번; 매주, 격주로 한번; 2주에 한번; 3주에 한번; 2주 동안 중단 없이 약하게, 그 다음 매월; 3주 동안 중단 없이 약하게, 그 다음 매월; 매월; 2개월에 한번; 3개월에 한번; 4개월에 한번; 5개월에 한번; 또는 6개월에 한번 또는 1년에 한번을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0287] 병용 요법
- [0288] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "공동-투여", "공동-투여된" 및 "병용하여"는, 본 발명의 이작용성 길항제 분자 및 하나 이상의 다른 치료제를 나타내는 것을 의미하는 것으로 의도되며, 하기를 나타내고 포함한다: 이러한 성분들이 함께 실질적으로 동일한 시간에 피험자에게 상기 성분을 방출하는 단일 제형으로 제형화 될 때, 치료를 필요로 하는 피험자에게 본 발명의 이작용성 길항제 분자 및 치료제(들)의 이러한 조합의 동시 투여; 이러한 성분들이 실질적으로 동시에 피험자에 의해 취해진 별도의 제형으로 서로 별도로 제형화하여 상기 성분이 상기 피험자에게 실질적으로 동시에 방출될 때, 치료를 필요로 하는 피험자에게 본 발명의 이작용성 길항제 분자 및 치료제(들)의 이러한 조합의 실질적으로 동시 투여; 이러한 성분들이 각 투여 사이의 상당한 시간 간격으로 피험자에 의해 연속하여 취해진 별도의 제형으로 서로 별도로 제형화하여 상기 성분이 상기 피험자에게 실질적으로 상이한 시간에 방출될 때, 치료를 필요로 하는 피험자에게 본 발명의 이작용성 길항제 분자 및 치료제(들)의 이러한 조합의 순차적인 투여; 및 이러한 성분들이 함께 조절된 방식으로 상기 성분을 방출하는 단일 제형으로 제형화하여 이들이 상기 피험자에게 동일한 시간 및/또는 상이한 시간에 동시, 연속 및/또는 중첩하는 방식으로 방출되며, 여기서 각 부분이 동일하거나 또는 상이한 경로에 의해 투여될 때, 치료를 필요로 하는 피험자에게 본 발명의 이작용성 길항제 분자 및 치료제(들)의 이러한 조합의 순차적인 투여.
- [0289] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a) 치료적 유효량의 본 발명의 이작용성 길항제 분자; 및 b) 제 2 제제의 조합의 투여를 포함하는, 피험자에서 근육 소모 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 이 병용 요법은 제 2 제제 단독을 이용하여 치료에 내성이 있거나 또는 난치성인 근육 소모 질환에 대해 특히 효과적일 수 있다. 다양한 실시예에서, 제 2 제제는 성장 호르몬, 그렐린, IGF1, TNF-알파, IL-6, IL-1 및 이들의 수용체와 같은 염증성 사이토카인에 대한 길항제, 및 미오스타틴 및 액티빈 A 및 이들의 수용체에 대한 기타 길항제로부터 선택된다.
- [0290] 다양한 실시예에서, 병용 요법은 동일한 약학 조성물 또는 별도의 약학 조성물로, 이작용성 길항제 분자 및 제 2 제제 조성물을 동시에 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자 조성물 및 제 2 제제 조성물은 순차적으로 투여된다, 즉, 이작용성 길항제 분자 조성물은 제 2 제제 조성물의 투여 전 또는 후에 투여된다.
- [0291] 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자 조성물 및 제 2 제제 조성물의 투여는 동시적이다, 즉, 이작용성 길항제 분자 조성물 및 제 2 제제 조성물의 투여 기간은 서로 중첩된다.
- [0292] 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자 조성물 및 제 2 제제 조성물의 투여는 비-동시적이다. 예를 들어, 다양한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자 조성물의 투여는 제 2 제제 조성물이 투여되기 전에 종료된다. 다양한 실시예에서, 제 2 제제 조성물의 투여는 이작용성 길항제 분자 조성물이 투여되기 전에 종료된다.

도면의 간단한 설명

- [0293] 도 1은 본 발명의 대표적인 이작용성 길항제 분자를 나타낸다. 이 개략도에 예시된 바와 같이, "TNF-결합 폴리펩티드"는 TNF-α에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 나타내며, 이는 항-TNF 항체, 항-TNF 항체의 단편, 야생형 TNFR1 및 TNFR2 세포의 도메인 (ECDs), 변형된 TNFR1 및 TNFR2 세포의 도메인, 및 TNF-α를 표적화하는 파지 디스플레이-유래 폴리펩티드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이 개략도에 예시된 바와 같이, "액티빈-결합 폴리펩티드"는 액티빈 (즉, 액티빈 A, 액티빈 B 또는 액티빈 AB) 및/또는 액티빈-관련 리간드 (즉, GDF8 또는 GDF11)에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 나타내며, 이는 항-액티빈 항체 (항-액티빈 A 항체 및 항-액티빈 B 항체 포함), 항-액티빈 항체의 단편, 야생형 액티빈 유형 2A 수용체 (ActRIIA) 또는 액티빈 유형 2B

수용체 (ActRIIB) 세포의 도메인 (ECDs), 변형된 ActRIIA 및 ActRIIB 세포의 도메인, 폴리스타틴, 폴리스타틴-유사 단백질 및 프로펩티드와 같은 야생형 및 변형된 천연 액티빈-결합 단백질, 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드를 표적화하는 파지 디스플레이-유래 폴리펩티드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이 개략도에 나타낸 바와 같이, "링커"는 이중특이적 및 다중특이적 분자를 생성하기 위해 상이한 폴리펩티드 융합 패턴을 융합하는 다양한 방법을 나타내며, 이는 임의의 펩티드 링커 또는 화학적 링커의 사용을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

도 2는 본 발명의 2개의 대표적인 이작용성 길항제 분자를 나타내며, 여기서 (A) TNF- α -결합 폴리펩티드는 항-TNF- α 항체이고 액티빈-결합 폴리펩티드는 링커를 통해 항-TNF- α 항체의 중쇄 CH3에 부착된 액티빈 수용체 ECD이거나; 또는 (B) 액티빈-결합 폴리펩티드는 항-액티빈 항체이고 TNF- α -결합 폴리펩티드는 링커를 통해 항-액티빈 항체의 중쇄 CH3에 부착된 TNF 수용체 ECD이다. 대안적인 실시예에서, 액티빈 수용체 ECD (또는 TNF 수용체 ECD)는 항체의 중쇄 가변 영역 (VH)에서 링커를 통해 항-TNF- α 항체 (또는 항-액티빈 항체)에 부착된다. 대안적인 실시예에서, 액티빈 수용체 ECD (또는 TNF 수용체 ECD)는 항체의 경쇄 가변 영역 (VL)에서 링커를 통해 항-TNF- α 항체 (또는 항-액티빈 항체)에 부착된다. 대안적인 실시예에서, 액티빈 수용체 ECD (또는 TNF 수용체 ECD)는 항체의 중쇄 CH3, VL, 또는 VH 부위에서보다는 내부 부위에서 링커를 통해 항-TNF- α 항체 (또는 항-액티빈 항체)에 부착된다.

도 3은 이중특이적 항체의 형태로 본 발명의 대표적인 이작용성 길항제 분자를 나타내며, 이는 (A) 항-액티빈 A 항체로부터 유래된 가변 영역 (VH 및 VL) 및 (B) 항-TNF 항체의 가변 영역 (VH 및 VL)을 포함한다. 참고로, 도 3에 예시된 이중특이적 항체가 하나의 특정 구성으로 나타나 있지만, 항-액티빈 A 및 항-TNF 항체 둘 다로부터의 가변 영역을 포함하는 이중특이적 항체는 매우 다양한 구성으로 통상의 기술자에 의해 구축될 수 있다.

도 4는 A109, A110, A305 및 A711이 세포-기반 분석에서 TNF- α 및 액티빈 A를 강력하게 중화함을 나타내는 선 그래프를 나타낸다. 세포-기반 TNF- α -중화 및 액티빈-중화 IC₅₀ 값을 계산하고 Prism 소프트웨어 (GraphPad Software)를 이용하여 플롯팅하였다.

도 5는 A109 및 A110에 의한 액티빈 A-관련 리간드 액티빈 B, GDF-8, 및 GDF-11의 중화를 나타내는 선 그래프를 나타낸다. 세포-기반 액티빈-중화 IC₅₀ 값을 계산하고 Prism 소프트웨어 (GraphPad Software)를 이용하여 플롯팅하였다.

도 6은 이작용성 길항제 A109가 PSMCs의 TNF- α - 및 액티빈 A-유도 과형성 (hyperplasia) 및 비대 (hypertrophy)를 예방하는데 매우 효과적임을 나타내는 상이한 처리 조건 하에 인간 일차 폐동맥 평활근 세포 (pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs)의 세포 증식 및 세포 형태의 변화를 나타낸다.

도 7은 상승된 TNF- α 및 액티빈 A의 맥락에서, A109가 PSMCs의 과형성 및 비대를 둘 다 예방하는데 항-TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc보다 더 효과적임을 나타내는 막대 그래프를 나타낸다. PSMCs의 형태계측학적 분석 (Morphometric analysis)은 ImageJ 소프트웨어를 이용하여 수행되었다.

도 8은 A109가 블레오마이신-유도 폐 섬유증 마우스에서 폐 조직 손상 및 섬유증을 감소시키는데 항-TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc보다 더 효과적임을 나타내는 H&E-염색된 폐 절편의 조직학적 영상 및 에쉬크로프트 점수에 대한 막대 그래프를 나타낸다.

도 9는 A109가 블레오마이신-유도 폐 섬유증 마우스에서 항-TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc보다 더 효과적으로 폐 섬유증을 약화시켰음을 나타내는 마손스 트리크롬 (Masson's trichrome) 염색된 폐 절편의 조직학적 영상 및 콜라겐 침착 영역의 정량 분석에 대한 막대 그래프를 나타낸다.

도 10은 A109가 블레오마이신-유도 폐 섬유증 마우스의 폐 조직에서 α SMA의 유도를 예방하는데 항-TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc보다 더 효과적임을 나타내는 폐 절편에서의 α SMA 염색의 조직학적 영상을 나타낸다. 폐 절편을 항- α SMA 항체 및 HRP-표지된 이차 항체로 면역화학적으로 염색하였다.

도 11은 A109 투여가 정상 마우스에서 골량 (bone mass)을 향상시켰음을 나타내는 해면골 (trabecular bone) 부피의 대표적인 microCT 영상을 나타낸다.

도 12는 A109 투여가 CD1 마우스에서 골 부피 및 밀도의 현저한 증가를 야기하였음을 나타내는 원위 대퇴골 골 매개변수 (distal femur bone parameters)에 대한 microCT 영상의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0294] 하기 실시예는 본 발명을 보다 완전하게 예시하기 위해 제공되나, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0295] 실시예 1

[0296] 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 통상의 기술자에게 잘 알려진 재조합 DNA 기법에 따라 제조될 수 있다. 이 실시예에서, 이작용성 길항제 분자의 제조가 일반적으로 기재된다.

[0297] 다양한 신규한 이작용성 길항 폴리펩티드를 인코딩하는 cDNAs는 유전자 합성을 통해 생성되었으며, 포유류 발현 플라스미드로 서브클로닝되었다. CHO 세포를 개개의 이작용성 폴리펩티드 길항제를 인코딩하는 포유류 발현 플라스미드로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염시켰다. 일시적으로 형질감염된 CHO 세포 또는 안정적으로 형질감염된 CHO 풀을 6 내지 8일 동안 32℃에서 CO₂ 진탕 배양기에서 고-밀도 현탁 배양으로 성장시켰다. 0.22 μm 여과기 단위 (Millipore Corporation, MA)를 통과한 후 배양 배지를 수집하였다. 재조합적으로 발현된 이작용성 폴리펩티드는 AKTA PFLC 시스템 (GE Healthcare)을 이용하여 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 통해 배양 배지로부터 정제되었다.

[0298] 실시예 2

[0299] 이 실시예에서, Octet RED96 (ForteBIO, Pall Corporation, USA)을 이용하여 생체층 간섭계 (biolayer interferometry, BLI)에 의해 여러 이작용성 길항제 분자의 인간 리간드 결합 활성을 측정하였다. 바이오센서에 대한 폴리펩티드 이작용성 길항제를 포집하여 결합 분석을 수행하였다. 결합 및 해리 속도를 측정하기 위해, 이작용성 길항제-포집된 바이오센서를 1x 동역학 완충제(kinetic buffer)에 희석된 상이한 농도의 리간드 (예를 들어, TNF-α, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB, 미오스타틴, 및 GDF-11)를 함유하는 웰에 10분 동안 담근 후, 1x 동역학 완충제에 10-20분 동안 담겼다. 또한, 이작용성 폴리펩티드 길항제-포집된 센서는 포집된 이작용성 길항제의 자연 해리를 보상하기 위하여 단일 기준 공제를 허용하기 위해 1x 동역학 완충제를 함유하는 웰에 담겼다. 결합 센서그램은 바이오센서의 8-채널 검출 모드를 이용하여 수집하였다. ForteBIO 자료 수집 소프트웨어 v11.1 (ForteBIO, Pall Corporation, USA)을 이용하여 자료를 얻고 분석하였다.

[0300] 표 7에 나타난 바와 같이, 결합 자료는 A101, A102, A103, A105, A109, A110, A305 및 A711이 고친화도로 TNF-α 및 액티빈 A 둘 다에 결합할 수 있음을 나타낸다.

표 7

[0301]

이작용성 길항제 분자	TNF-α 결합 친화도 KD (M)	액티빈 A 결합 친화도 KD (M)
A101 (서열번호: 3 & 6)	~4.9E-10	~1.2E-10
A102 (서열번호: 4 & 6)	~1.1E-10	~2.3E-10
A103 (서열번호: 5 & 6)	~4.4E-10	~3.0E-10
A105 (서열번호: 65)	~2.3E-10	~2.1E-10
A109 (서열번호: 39 & 17)	~1.0E-10	~5.2E-10
A110 (서열번호: 41 & 17)	~1.0E-10	~1.6E-10
A305 (서열번호: 60)	~1.0E-10	~1.4E-10
A711 (서열번호: 49)	~1.0E-10	~1.3E-10

[0302] A101, A102, A103, A104 및 A105의 경우, 각각의 이작용성 폴리펩티드를 함유하는 CHO 발현 배지를 이용하여 결합 친화도를 분석하였다. A109, A110, A305 및 A711의 경우, 친화도-정제된 재조합 이작용성 폴리펩티드를 이용하여 결합 친화도를 분석하였다.

[0303] 이중특이적 항체의 형태로 설계된 본 발명의 대표적인 이작용성 길항제인 A785의 리간드 결합 친화도를 BLI 분석을 이용하여 시험하였다. 표 8에 나타난 바와 같이, A785는 고친화도로 TNF-α 및 액티빈 A 둘 다에 결합할 수 있다.

표 8

[0304]

	TNF-α 결합 친화도 KD (M)	액티빈 A 결합 친화도 KD (M)
A785	~1.0E-12	~3.0E-10

- [0305] 실시예 3
- [0306] 이 실시예에서, TNF- α 신호전달 및 액티빈 신호전달을 감지할 수 있는 세포-기반 NF- κ B 및 Smad2/3 리포터 분석을 이용하여 이작용성 길항제의 중화 활성을 시험하였다.
- [0307] Smad2/3 신호전달 분석. Smad2/3 신호전달을 감지할 수 있는 조작된 루시페라제 리포터 세포주 C2C12-CAGA-luc를 사용하여 세포 배양물에서 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB, 미오스타틴, 및 GDF-11 신호전달 활성을 측정한다. 이작용성 길항제의 중화 활성을 측정하기 위해, 2 nM의 인간 리간드 (액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB, 미오스타틴, 또는 GDF-11)를 실온에서 1시간 동안 0.00004 nM, 0.0004 nM, 0.004 nM, 0.04 nM, 0.4 nM, 4 nM, 40 nM 및 400 nM에서 증가하는 농도의 각각의 이작용성 길항제와 함께 사전배양하였다. 이어서, 반응 혼합물을 C2C12-CAGA-luc 세포 배양물에 첨가하였다. 37°C의 CO₂ 배양기에서 5시간 동안 배양한 후, LuminoSkan Ascent (Thermo Scientific)를 이용하여 C2C12-CAGA-luc 리포터 배양물의 루시페라제 활성을 측정하였다. Prism 소프트웨어 (GraphPad Software)를 이용하여 IC₅₀ 값을 분석하고 플롯팅하였다.
- [0308] NF- κ B 신호전달 분석. TNF- α -중화 활성을 측정하기 위해, TNF- α 매개 NF- κ B 신호전달을 감지할 수 있는 안정적으로 형질감염된 루시페라제 리포터 세포주 K536-NF- κ B-luc를 사용하여 각각의 이작용성 길항제의 IC₅₀ 값을 정량화하여 TNF- α -매개 NF- κ B 신호전달을 차단하였다. 구체적으로, TNF- α -중화 활성을 측정하기 위해, 0.02 nM의 최종 농도에서 인간 TNF- α 를 실온에서 1시간 동안 0.00001 nM, 0.0001 nM, 0.001 nM, 0.01 nM, 0.1 nM, 1.0 nM, 10 nM 및 100 nM에서 증가하는 농도의 각각의 이작용성 길항제와 함께 사전배양하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 K536-NF- κ B-luc 리포터 세포 배양물에 첨가하였다. CO₂ 배양기에서 37°C에서 5시간 배양 후, Luminoskan Ascent (Thermo Scientific)를 이용하여 K536-NF- κ B-luc 리포터 배양물의 루시페라제 활성을 측정하였다. Prism 소프트웨어 (GraphPad Software)를 이용하여 세포-기반 TNF- α -중화 IC₅₀ 값을 계산하고 플롯팅하였다.
- [0309] 신규한 이작용성 길항제 분자 A109, A110, A305 및 A711에 의한 액티빈 A 및 액티빈 A-관련 리간드에 대한 세포-기반 중화 활성에 대한 예시적인 자료는 도 4 및 도 5에 나타내었다. A109, A110, A305 및 A711은 2 nM의 농도에서 TNF- α 에 대해 0.1 nM 내지 0.36 nM 범위의 IC₅₀ 값으로 TNF- α -매개 NF- κ B 신호전달을 강력하게 저해하였다 (도 4, 상부 패널 참조). 동시에, A109, A110, A305 및 A711은 또한 2 nM에서 액티빈 A에 대해 2.0 내지 4.5 nM 범위의 IC₅₀ 값으로 액티빈 A-매개 Smad2/3 신호전달을 강력하게 저해하였다 (도 4, 하부 패널 참조). 도 4에 나타낸 바와 같이, A109 및 A110은 또한 액티빈 A와 기능적으로 관련된 리간드인 액티빈 B, GDF-8 및 GDF11을 강력하게 중화시켰다.
- [0310] 실시예 4
- [0311] 폐동맥 고혈압 (PAH)은 폐동맥 평활근 세포의 증식 및 비대뿐만 아니라 증가된 세포의 기질 침착으로 인해 폐동맥 벽의 비후(thickening)를 특징으로 한다. TNF- α 및 액티빈 A는 PAH 환자 및 PAH 동물 모델의 폐 조직에서 상당히 증가하는 것으로 나타났다. TNF- α 또는 액티빈 A의 저해가 폐 고혈압을 약화시킬 수 있는 것으로 나타났다. 따라서, TNF- α 및 액티빈 A는 둘 다 PAH의 병인에 관련되어 있다.
- [0312] 이 실시예에서, 폐동맥 평활근 세포 재형성에 영향을 미치는 TNF- α 및 액티빈 A의 이작용성 길항제인 A109의 능력을 TNF- α 및 액티빈 A의 존재 하에 인간 일차 폐동맥 평활근 세포 배양물을 이용하여 항-TNF 항체 및 ActRIIA-Fc와 비교하여 연구하였다.
- [0313] 인간 일차 폐동맥 평활근 세포 (ATCC)를 37°C의 CO₂ 배양기에서 10% FBS가 보충된 혈관 평활근 배지에서 성장시켰다. 80% 합류(confluence)에 도달하면, 세포를 0.2% FBS가 보충된 배지에 다시-플레이트팅하고 하기와 같이 다양한 제제의 첨가와 함께 또는 없이 상이한 조건 하에서 배양하였다: 1) 없음, 2) TNF- α , 3) 액티빈 A, 4) TNF- α + 액티빈 A, 5) TNF- α + 액티빈 A + 항-TNF 항체, 6) TNF- α + 액티빈 A + ActRIIA-Fc, 및 7) TNF- α + 액티빈 A + A119. 72시간 배양 후, 세포 배양물을 디지털 카메라와 결합된 도립현미경(inverted microscope)으로 촬영하고, ImageJ 소프트웨어를 이용하여 형태계측학적 분석을 수행하였다.
- [0314] 도 6 및 도 7은 TNF- α , 액티빈 A, 및 TNF- α 와 액티빈 A의 조합이 인간 일차 폐동맥 평활근 세포 (PASMCs)의 세포 증식 및 세포 크기에 미치는 영향을 나타낸다. 또한, 도면은 외인성으로 첨가된 TNF- α 및 액티빈 A의 맥

락에서, 항-TNF 항체, ActRIIA-Fc 및 A109가 각각 PSMCs의 증식 및 크기에 미치는 영향도 나타낸다. 자료는 배양물에 TNF- α 의 첨가가 가속된 세포 증식으로 인해 PSMCs의 과형성을 야기하였으며 (도 6, 패널 B), 배양물에 액티빈 A의 첨가가 세포 크기의 확대로 인해 PSMCs의 비대를 야기하였고 (도 6, 패널 C), 배양물에 TNF- α 및 액티빈 A의 조합의 첨가가 세포 증식 및 세포 크기의 동시 증가로 인해 PSMCs의 과형성 및 비대 둘 다를 야기하였음 (도 6, 패널 D)을 나타낸다. 따라서, 상승된 TNF- α 및 액티빈 A에 대한 결합된 노출은 과형성 및 비대를 둘 다 특징으로 하는 PSMCs의 보다 광범위한 병리학적 재형성을 야기하였다. 또한, 상승된 TNF- α 및 액티빈 A의 맥락에서, 항-TNF 항체에 의한 TNF- α 의 저해는 PSMCs의 과형성을 예방하였으나 비대는 예방하지 않았으며 (도 6, 패널 E), ActRIIA-Fc에 의한 액티빈 A의 저해는 PSMCs의 비대를 약화시켰으나 과형성은 약화시키지 않았고 (도 6, 패널 F), A109에 의한 TNF- α 및 액티빈 A의 동시 저해는 PSMCs의 과형성 및 비대를 둘 다 예방하였다 (도 6, 패널 G). 세포 수 (도 7, 패널 A) 및 세포 크기 (도 7, 패널 B)에 대한 형태계측학적 분석은 A109만이 PSMC 배양에서 과형성 및 비대를 둘 다 완전히 예방할 수 있음을 나타내었다. 따라서, 항-TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc와 비교하여, A109는 PSMCs의 병리학적 재형성을 예방하는데 더 효과적이었다. PSMCs의 과형성 및 비대를 둘 다 예방하는 A109의 우수한 능력은 본 발명에 개시된 TNF- α 및 액티빈의 신규한 이작용성 길항제가 PAH 치료에 대한 유망한 새로운 치료법을 나타냄을 시사한다.

[0315] 실시예 5

[0316] 기능성 조직의 섬유성 조직으로의 대체를 특징으로 하는 병리학적 과정인 섬유증은 사실상 모든 종류의 조직 또는 장기에서 발생하여 다양한 섬유성 질환을 야기할 수 있다. 주요 섬유성 질병인 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 지속적인 염증 및 과도한 콜라겐 피브릴 생산 및 세포의 기질로의 침착으로 인해 폐 조직에 광범위한 손상을 수반한다. TNF- α 및 액티빈 A 및 액티빈 B를 포함한 액티빈의 발현 수준은 IPF 환자 및 폐 섬유증 동물 모델의 폐 조직에서 상향조절되는 것으로 나타났다. 상승된 TNF- α 는 폐 염증을 매개하며 또한 폐 염증에서 섬유증으로의 전이에서 역할을 하는 반면, 상승된 액티빈 A 및 액티빈 B는 콜라겐 피브릴의 과잉생산을 자극하여 폐 섬유증을 직접적으로 촉진할 수 있다.

[0317] 이 실시예에서, TNF- α 및 액티빈의 이작용성 길항제인 A109는 블레오마이신-유도 폐 섬유증의 마우스 모델에서 섬유증을 중화시키는 능력에 대해 각각 항-TNF 항체 및 ActRIIA-Fc와 비교하여 평가되었다.

[0318] 블레오마이신-유도 폐 섬유증 마우스 모델 연구. 동물과 관련된 모든 절차는 동물실험윤리위원회의 승인을 받았다. 8-주령 수컷 C57BL/6 마우스는 잭슨 연구소 (Jackson Laboratories)에서 구입하였다. 마우스는 12-h 명/암 주기로 유지시켰으며, 물과 설치류 실험실 사료를 자유롭게 섭취시켰다. 마우스는 치료를 받기 전에 1주일 동안 적응시켰다. 블레오마이신 (Sigma)을 멸균 0.9% 식염수에 용해하고 동물당 0.5mg/kg의 단일 용량으로 투여하였다. 대조군 동물은 식염수만을 받았다. 모든 동물은 0일에 블레오마이신 또는 식염수 중 하나의 기관내 주사 (intratracheal injection, IT) 점적을 받았다. 마우스를 하기 군에 무작위로 할당하였다: (1) IT 식염수 (대조군); (2) IT 블레오마이신 (블레오마이신), (3) IT 블레오마이신과 ActRIIA-Fc 처리군 (블레오마이신 + ActRIIA-Fc); (4) IT 블레오마이신과 TNF 항체 처리군 (블레오마이신 + TNF Ab); (5) IT 블레오마이신과 A109 처리군 (블레오마이신 + A109). -2일에 시작하여, ActRIIA-Fc, 항-TNF 및 A-109를 각각, 각 체제의 분자량으로 정규화된 5 내지 10 mg/kg의 용량으로 SC 투여를 통해 주 1회, 개개의 마우스 군에 제공하였다. 2주의 처리 후, 동물의 피부를 벗겨내고 우측 폐 조직을 카세트에 수집하고 중성 완충 포르말린에 고정시켰다. 조직학적 평가를 위해, 시료를 등급별 에탄올 계열에서 탈수하고, 자일렌에서 정화하고, 파라핀에 끼워넣었다 (embedded). 4-6 μ m 두께의 절편을 절단하고 헤마톡실린 및 에오신 (H&E), 마손스 트리크롬 (TM) 및 HRP와 결합된 항-알파-SMA 항체로 염색하였다. 섬유성 폐 손상은 애쉬크로프트 점수 시스템(Ashcroft scoring system)을 통해 조직학적으로 평가되었다 (Hubner et al. 2008. PMID: 18476815; DOI: 10.2144/000112729). 애쉬크로프트 점수는 10X 배율로 분석되었다.

[0319] 도 8은 처리와 함께 또는 없이 대조군 및 블레오마이신 동물로부터의 H&E-염색된 폐 절편의 조직학적 영상 및 폐 절편에 대한 애쉬크로프트 점수를 나타낸다. 자료는 A109를 이용한 처리가 블레오마이신-유도 폐 섬유증을 현저하게 감소시킨 반면, TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc를 이용한 처리는 블레오마이신-유도 폐 섬유증을 적당히 저해하였음을 나타낸다. 애쉬크로프트 점수에 대한 분석은 A109 처리가 TNF 항체 처리 또는 ActRIIA-Fc 처리에 비해 폐 섬유증의 더 큰 감소를 야기하였음을 나타내었다.

[0320] 도 9는 대조군 및 블레오마이신-처리된 마우스로부터의 폐 절편에서 마손스 트리크롬 염색된 폐 절편의 조직학적 영상 및 콜라겐 침착 영역의 정량 분석을 나타낸다. 자료는 A109가 항-TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc보다 더 효과적으로 블레오마이신-유도 콜라겐 침착을 감소시켰음을 나타낸다.

- [0321] 도 10은 대조군 및 블레오마이신-처리된 마우스로부터의 폐 절편에서 섬유증의 마커인 알파-平滑근 액틴 (α SMA)의 면역화학적 염색을 나타낸다. 자료는 항-TNF 항체 또는 ActRIIA-Fc와 비교하여, 이작용성 분자 A109가 블레오마이신-처리된 마우스에서 α SMA 면역반응성의 유도를 더 효과적으로 억제시켰음을 나타낸다.
- [0322] 종합하면, 블레오마이신-유도 폐 섬유증 마우스로부터의 자료는 TNF- α 및 액티빈을 동시에 중화할 수 있는 이작용성 길항제인 A109가 항-TNF 항체 또는 액티빈-중화 단백질인 ActRIIA-Fc보다 섬유증을 중화시키는데 더 효과적임을 나타낸다. A109의 증강된 항-섬유증 효과는 본 발명의 TNF 및 액티빈의 신규한 이작용성 길항제가 섬유성 질환의 치료에 대한 유망한 새로운 방법을 나타냄을 시사한다.
- [0323] 실시예 6
- [0324] TNF- α 및 액티빈 A는 골 재형성의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. TNF- α 및 액티빈 A의 발현 수준은 골 질환에서 상향조절되며, 상승된 TNF- α 및 액티빈 A는 둘 다 골 손실의 병인에 관련되어 있다. 이 실시예에서, 액티빈 A 및 TNF- α 의 신규한 이작용성 길항제인 A109가 골에 미치는 영향을 마우스에서 시험하였다.
- [0325] 실험 방법. 10-주령 암컷 CD1 마우스는 엔비고(Envigo)에서 구입하였다. 마우스를 2개의 군에 무작위로 할당하였다 ($n=6$). 처리군은 A109를 30 mg/kg으로 주 1회 피하 투여한 반면, 대조군은 PBS를 피하 투여받았다. 4주의 치료 후, 동물을 이산화탄소 흡입으로 안락사시키고, microCT 영상화를 위해 우측 대퇴골을 해부하였다. Skyscan 1172 microCT Instrument와 Skyscan의 CTrecon 및 CTan 소프트웨어를 골 영상 분석에 사용하였다. 간략하게, 대퇴골을 기계의 회전 단계에 맞는 스티로폼 몰드에 넣었다. 골을 스캔하였으며, 분석을 위해 영상 모음을 재구성하였다. 해면골 및 피질골(cortical bones) 각각에 대해 3D 및 2D microCT 영상 분석을 수행하여, 골 부피 및 밀도에 대한 매개변수를 얻었다.
- [0326] 도 11은 해면골 부피의 대표적인 microCT 영상을 나타낸다. 자료는 A109 투여가 정상 마우스에서 골량의 향상을 야기하였음을 시사한다. microCT 자료의 정량 분석 (도 12)은 A109 투여가 CD1 마우스에서 골 부피 및 밀도를 현저하게 증가시켰음을 추가로 밝혀내었다.
- [0327] 이러한 결과는 액티빈 A 및 TNF- α 의 신규한 이작용성 길항제인 A109가 마우스의 골량을 향상시킬 수 있음을 나타낸다.
- [0328] 본 명세서에 개시되고 청구된 모든 논문 및 방법은 본 발명에 비추어 과도한 실험 없이 제조되고 실행될 수 있다. 본 발명의 논문 및 방법이 바람직한 실시예에 의하여 기재되었지만, 본 발명의 정신 및 범위로부터 벗어나지 않고 논문 및 방법에 변화를 적용할 수 있음은 통상의 기술자에게 명백한 것이다. 통상의 기술자에게 명백한 이러한 모든 변화 및 균등물은, 현재 존재하든 또는 나중에 개발되든, 첨부된 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 정신 및 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 명세서에 언급된 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자의 수준을 나타낸다. 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물은 모든 목적을 위해, 그리고 마치 각 개개의 간행물이 임의의 및 모든 목적을 위해 전체 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 나타낸 것과 동일한 정도로, 본 명세서에 전체 참조로 포함된다. 본 명세서에 예시적으로 기재된 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소(들)의 부재 시에 적절하게 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명이 바람직한 실시예 및 선택적 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본 명세서에 개시된 개념의 변형 및 변화가 통상의 기술자에 의해 재분류될 수 있으며, 이러한 변형 및 변화는 첨부된 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것을 이해하여야 한다.
- [0329] 서열목록
- [0330] 수반되는 서열목록에 열거된 핵산 서열 및 아미노산 서열은 37 C.F.R. 1.822에 정의된 바와 같이, 뉴클레오타이드 염기에 대해 표준 문자 약어 및 아미노산에 대해 3 문자 코드를 사용하여 나타낸다.
- [0331] 서열번호: 1-5는 다양한 TNF 리간드의 아미노산 서열이다.
- [0332] 서열번호: 6-14는 다양한 액티빈-관련 리간드의 아미노산 서열이다.
- [0333] 서열번호: 15, 19, 23 및 27은 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0334] 서열번호: 16, 20, 24 및 28은 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0335] 서열번호: 17, 21, 25 및 29는 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄의 아미노산 서열이다.

- [0336] 서열번호: 18, 22, 26 및 30은 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0337] 서열번호: 31 및 35는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0338] 서열번호: 32 및 36은 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0339] 서열번호: 33 및 37은 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0340] 서열번호: 34 및 38은 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0341] 서열번호: 39-47은 TNF- α 리간드 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 이작용성 길항제 분자의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0342] 서열번호: 48-56은 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 이작용성 길항제 분자의 아미노산 서열이다.
- [0343] 서열번호: 57 및 58은 액티빈 A 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0344] 서열번호: 59-67은 TNF- α 리간드에 특이적으로 결합하는 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 이작용성 길항제 분자의 아미노산 서열이다.
- [0345] 서열번호: 68 및 69는 액티빈 A 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0346] 서열번호: 70 및 72는 TNF- α 리간드 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 이작용성 길항제 분자의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0347] 서열번호: 71 및 73은 TNF- α 리간드 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 이작용성 길항제 분자의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0348] 서열번호: 74-93은 다양한 펩티드 링커 서열의 아미노산 서열이다.
- [0349] 서열목록
- [0350] 인간 TNFR1 ECD
- [0351] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGKYIHPQNNISICTKCHKGTLYNDPCPGQDQDTCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTT (서열번호: 1)
- [0352] 인간 TNFR2 ECD
- [0353] LPAQVAFTPYAPEGSTCRLEYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFTKTSDTVCDSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGW YCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVKPCAPGTFSTNTSSDICTRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQH TQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 2)
- [0354] 인간 TNFR1/CRD1-TNFR2/CRD2/3/4
- [0355] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGKYIHPQNNISICTKCHKGTLYNDPCPGQDQDTCRSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRI CTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVKPCAPGTFSTNTSSDICTRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 3)
- [0356] 인간 TNFR1/CRD1/2/3-TNFR2/CRD4
- [0357] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGKYIHPQNNISICTKCHKGTLYNDPCPGQDQDTCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQKQNTVCPGAPGTFSTNTSSDICTRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 4)
- [0358] TNFR1/ Δ CRD4
- [0359] IYPSGVIGLVPHLGDREKRDVCPQGGKYIHPQNNISICTKCHKGTLYNDPCPGQDQDTCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQKQNTVC (서열번호: 5)
- [0360] 인간 ActRIIA-ECD
- [0361] ETQECLFFNANWEKDRTNQTGVPEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLLDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPMEVTTQPTS

NPVTPKPP (서열번호: 6)

[0362] 인간 ActRIIB-ECD

[0363] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTY
EPPPTAPT (서열번호: 7)

[0364] 인간 폴리스타틴 315

[0365] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELKEECSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKG
CGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRS
AYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDQDYS
FPISSILEW (서열번호: 8)

[0366] 인간 폴리스타틴 Δ HBS (변형된 폴리스타틴)

[0367] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELKEECSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVAPDCSNITWKG
CGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRS
AYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDQDYS
FPISSILEW (서열번호: 9)

[0368] 인간 폴리스타틴 288

[0369] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELKEECSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKG
CGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRS
AYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLEVKHSGSCN (서열번호: 10)

[0370] 변형된 인간 ActRIIB ECD

[0371] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDINCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTY
EPPPTAPT (서열번호: 11)

[0372] 변형된 인간 ActRIIB ECD

[0373] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCEYGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTY
EPPPTAPT (서열번호: 12)

[0374] 변형된 인간 ActRIIB ECD

[0375] ETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTY
EPPPT (서열번호: 13)

[0376] 변형된 인간 ActRIIA ECD

[0377] GAILGRSETQECLFYANWELERTNQTVGEPECEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCWLDDFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM
EVTQPTS (서열번호: 14)

[0378] 항-TNF- α 항체 중쇄 아미노산 서열

[0379] EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVS
STASSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNIVYDGVVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTIVLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 15)

[0380] 항-TNF- α 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0381] EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVS
STASSLDYWGQGLTVTVSS (서열번호: 16)

[0382] 항-TNF- α 항체 경쇄 아미노산 서열

[0383] DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQGIIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTITSSLPEDVATYYCQRYNRPYTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP

VTKSFNRGEC (서열번호: 17)

[0384] 항-TNF- α 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0385] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQRYNRPYTFGQGT
KVEIK (서열번호: 18)

[0386] 항-TNF- α 항체 중쇄 아미노산 서열

[0387] EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSVASGFI SNHWMNWVRQSPKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVIYCSRNY
YGSTYDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 19)

[0388] 항-TNF- α 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0389] EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSVASGFI SNHWMNWVRQSPKGLEWVAEIRSKSINSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVIYCSRNY
YGSTYDYWGQGTTLTVSS (서열번호: 20)

[0390] 항-TNF- α 항체 경쇄 아미노산 서열

[0391] DILLTQSPAILSVSPGERVFSRCRASQFVGSSIHVYQRTNGSPRLLIK YASESMGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQSHSWPFTFGSGT
NLEVKTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열번호: 21)

[0392] 항-TNF- α 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0393] DILLTQSPAILSVSPGERVFSRCRASQFVGSSIHVYQRTNGSPRLLIK YASESMGIPSRFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQSHSWPFTFGSGT
NLEVK (서열번호: 22)

[0394] 항-TNF- α 항체 중쇄 아미노산 서열

[0395] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYVFTDYG MNWVRQAPGKGLEWMGWINTYIGEP IYADSVKGRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYRS
YAMDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCAA (서열번호: 23)

[0396] 항-TNF- α 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0397] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYVFTDYG MNWVRQAPGKGLEWMGWINTYIGEP IYADSVKGRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYRS
YAMDYWGQGTTLTVSS (서열번호: 24)

[0398] 항-TNF- α 항체 경쇄 아미노산 서열

[0399] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKAL IYSASFLYSGVPYRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYNIYPLTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열번호: 25)

[0400] 항-TNF- α 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0401] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKAL IYSASFLYSGVPYRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYNIYPLTFGQGT
KVEIK (서열번호: 26)

[0402] 항-TNF- α 항체 중쇄 아미노산 서열

[0403] QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFISSYAMHWVRQAPGNLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRI
AAGGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
QTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 27)

[0404] 항-TNF- α 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0405] QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFISSYAMHWVRQAPGNLEWVAFMSYDGSNKKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRI

AAGGNYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (서열번호: 28)

[0406] 항-TNF- α 항체 경쇄 아미노산 서열

[0407] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPG
TKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNREGEC (서열번호: 29)

[0408] 항-TNF- α 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0409] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPG
TKVDIK (서열번호: 30)

[0410] 항-엑티빈 항체 중쇄 아미노산 서열

[0411] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIIPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDY
GVNYDAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNYYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 31)

[0412] 항-엑티빈 A 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0413] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIIPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDY
GVNYDAFDIWGQGTMTVTVSS (서열번호: 32)

[0414] 항-엑티빈 A 항체 경쇄 아미노산 서열

[0415] SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGK
LTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (서열번호: 33)

[0416] 항-엑티빈 A 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0417] SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGK
LTVL (서열번호: 34)

[0418] 항-엑티빈 A 항체 중쇄 아미노산 서열

[0419] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWIRQPPGKLEWIGYILYTGGTSFNPSLKSRSVMSVSGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARARSGI
TFTGIIIVPGSFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT
KTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열번호: 35)

[0420] 항-엑티빈 A 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0421] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWIRQPPGKLEWIGYILYTGGTSFNPSLKSRSVMSVSGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARARSGI
TFTGIIIVPGSFDIWGQGTMTVTVSS (서열번호: 36)

[0422] 항-엑티빈 A 항체 경쇄 아미노산 서열

[0423] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNREGEC (서열번호: 37)

[0424] 항-엑티빈 A 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

[0425] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQG
TKVEIK (서열번호: 38)

[0426] A109 중쇄 아미노산 서열

[0427] EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL

STASSLDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSETQECLFFNANWEKDRNTQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISG
SIEIVKQGCWLDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPP (서열번호: 39)

[0428] **A201** 중쇄 아미노산 서열

[0429] EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWWSAITWNSGHIADYADSVGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL
STASSLDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGAILGRSETQECLFYNNWELERTNTQTGVEPCEGEKDKRLHCYA
TWRNISGSIEIVKGCWLDNFNCYDRDTCVETENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS (서열번호: 40)

[0430] **A110** 중쇄 아미노산 서열

[0431] EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWWSAITWNSGHIADYADSVGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL
STASSLDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGNCWLRQAKNGRCQVLYKTELKKECCSTGRLSTSWTEEDVNDN
TLFKWMI FNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVCAPDCSNITWKGPCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPG
SSTCVVDQTNNAYCVTCNRI CPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCCLGRSIGLAYEGKC IKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDS
KSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNSI SEDTEEEEEEDEDQDYSFP ISSILEW (서열번호: 41)

[0432] **A301** 중쇄 아미노산 서열

[0433] EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWWSAITWNSGHIADYADSVGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL
STASSLDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGNCWLRQAKNGRCQVLYKTELKKECCSTGRLSTSWTEEDVNDN
TLFKWMI FNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKGPCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPG
SSTCVVDQTNNAYCVTCNRI CPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCCLGRSIGLAYEGKC IKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDS
KSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNSI SEDTEEEEEEDEDQDYSFP ISSILEW (서열번호: 42)

[0434] **A304** 중쇄 아미노산 서열

[0435] EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWWSAITWNSGHIADYADSVGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL
STASSLDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGNCWLRQAKNGRCQVLYKTELKKECCSTGRLSTSWTEEDVNDN
TLFKWMI FNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKGPCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPG
SSTCVVDQTNNAYCVTCNRI CPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCCLGRSIGLAYEGKC IKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDS
KSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCN (서열번호: 43)

[0436] **A410** 중쇄 아미노산 서열

[0437] EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWWSAITWNSGHIADYADSVGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL
STASSLDYWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGTREC IYNNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSG
TIELVKKGCWLDNFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTEPPPTAPT (서열번호: 44)

- [0438] **A401 중쇄 아미노산 서열**
- [0439] EVQLVESGGGLVQPGRSRLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHI DYADSVEGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL STASSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSG TIELVKKGCWLD DINCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 45)
- [0440] **A404 중쇄 아미노산 서열**
- [0441] EVQLVESGGGLVQPGRSRLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHI DYADSVEGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL STASSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSG TIELVKKGCWLD DDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 46)
- [0442] **A407 중쇄 아미노산 서열**
- [0443] EVQLVESGGGLVQPGRSRLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHI DYADSVEGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYL STASSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSG TIELVKKGCWLD DDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 47)
- [0444] **A710 아미노산 서열**
- [0445] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGYIHPQNNSICCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQKNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTGGGSGGGGSGGGG SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSETQECLFFNANWEKDRNTQTGVEPCYGDQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLD DI NCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPP (서열번호: 48)
- [0446] **A711 아미노산 서열**
- [0447] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGYIHPQNNSICCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQKNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTGGGSGGGGSGGGG SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DDF NCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEV TYEPPTAPT (서열번호: 49)
- [0448] **A713 아미노산 서열**
- [0449] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGYIHPQNNSICCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQKNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTGGGSGGGGSGGGG SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DDI NCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEV TYEPPTAPT (서열번호: 50)
- [0450] **A714 아미노산 서열**
- [0451] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGYIHPQNNSICCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMQVEISSCTVDRDT VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQKNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTGGGSGGGGSGGGG

SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSETREC IYYNANWELERTNQSGLERCYGDKDKRHHYASWRNSSGT IELVKKGCWLDLF
NCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 51)

[0452] **A715** 아미노산 서열

[0453] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGGY IHPQNN I CCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVE I SSCTVDRDT
VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSELECTKLCLPQ IENVKGTEDSGTTGGGGSGGGSGGGG
SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSETREC IYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGT IELVKKGCWDDDF
NCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT (서열번호: 52)

[0454] **A716** 아미노산 서열

[0455] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGGY IHPQNN I CCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVE I SSCTVDRDT
VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSELECTKLCLPQ IENVKGTEDSGTTGGGGSGGGSGGGG
SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSGAILGRSETQECLFYNANWELERTNQTVGEPEGEKDKRLHCYATWRN I SGSI EIVKK
GCWLDLFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS (서열번호: 53)

[0456] **A712** 아미노산 서열

[0457] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGGY IHPQNN I CCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVE I SSCTVDRDT
VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSELECTKLCLPQ IENVKGTEDSGTTGGGGSGGGSGGGG
SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGNCWLRAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFWMMIFNGGAPN
CIPCKETCENVDCGPQSCVVDQTGSPRCVAPDCSNI TWKGPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSCTCVVDQTNNAYC
VTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRS IGLAYEGK I KAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSL CDELCPDSKSDEPVCASDNATY
ASECAMKEAACSSGVLEVKHSGSCNS I SEDTEEEEEEDEDQDYSFP I SSILEW (서열번호: 54)

[0458] **A717** 아미노산 서열

[0459] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGGY IHPQNN I CCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVE I SSCTVDRDT
VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSELECTKLCLPQ IENVKGTEDSGTTGGGGSGGGSGGGG
SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGNCWLRAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFWMMIFNGGAPN
CIPCKETCENVDCGPCKCRMKNKPRVCAPDCSNI TWKGPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSCTCVVDQTNNAYC
VTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRS IGLAYEGK I KAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSL CDELCPDSKSDEPVCASDNATY
ASECAMKEAACSSGVLEVKHSGSCNS I SEDTEEEEEEDEDQDYSFP I SSILEW (서열번호: 55)

[0460] **A718** 아미노산 서열

[0461] IYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGGY IHPQNN I CCTKCHKGTLYND CPGPQD TDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVE I SSCTVDRDT
VCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSELECTKLCLPQ IENVKGTEDSGTTGGGGSGGGSGGGG
SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPI EKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGNCWLRAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFWMMIFNGGAPN
CIPCKETCENVDCGPCKCRMKNKPRVCAPDCSNI TWKGPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSCTCVVDQTNNAYC
VTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRS IGLAYEGK I KAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSL CDELCPDSKSDEPVCASDNATY
ASECAMKEAACSSGVLEVKHSGSCN (서열번호: 56)

[0462] **A719** 중쇄 아미노산 서열

- [0463] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSGGGSGGGSIYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGGYIHPQNNISICTCKCHKGTLYNDGCPGPGQDTCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTCVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTT (서열번호: 57)
- [0464] A720 중쇄 아미노산 서열
- [0465] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKLEWIGYILYTGGTSFNPSLKSRSVSMVSGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARARSGITFTGII VPGSFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSGGGSGGGSIYPSGVI GLVPHLGDREKRDVCPQGGYIHPQNNISICTCKCHKGTLYNDGCPGPGQDTCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTCVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTT (서열번호: 58)
- [0466] A211 아미노산 서열
- [0467] LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTS DTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGDGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSETQECLFFNANWEKDRTNQTVGEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPP (서열번호: 59)
- [0468] A305 아미노산 서열
- [0469] LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTS DTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGDGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSETRECIYYNANWE LERTNQSLGERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINFYDRQECVATEENPVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 60)
- [0470] A213 아미노산 서열
- [0471] LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTS DTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGDGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSETRECIYYNANWE LERTNQSLGERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINFYDRQECVATEENPVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 61)
- [0472] A214 아미노산 서열
- [0473] LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTS DTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGDGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGGSETRECIYYNANWE LERTNQSLGERCYGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINFYDRQECVATEENPVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 61)

열번호: 62)

[0474] **A215** 아미노산 서열

[0475] LPAQVAFPTYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGW
YCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQH
TQPTPEPSTAPSTSFLPMGSPSPAEGSTGDGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWE
LERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT (서열번
호: 63)

[0476] **A216** 아미노산 서열

[0477] LPAQVAFPTYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGW
YCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQH
TQPTPEPSTAPSTSFLPMGSPSPAEGSTGDGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGAILGRSETQECL
FYNANWELERTNQTVGPECEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCWDDDFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS (서열
번호: 64)

[0478] **A105** 아미노산 서열

[0479] LPAQVAFPTYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGW
YCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQH
TQPTPEPSTAPSTSFLPMGSPSPAEGSTGDGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGNCWLQAKNGRC
QVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDTLFKWMI FNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVAPDCSNITWKGPCVGLDGKTYRNECA
LLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEYQLCGNDGVITYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCE
DIQCTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCNSISEDTEEEEDDQDYSFPISSEILEW (서
열번호: 65)

[0480] **A217** 아미노산 서열

[0481] LPAQVAFPTYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGW
YCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQH
TQPTPEPSTAPSTSFLPMGSPSPAEGSTGDGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGNCWLQAKNGRC
QVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDTLFKWMI FNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKNKPRVCAPDCSNITWKGPCVGLDGKTYRNECA
LLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEYQLCGNDGVITYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCE
DIQCTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCNSISEDTEEEEDDQDYSFPISSEILEW (서
열번호: 66)

[0482] **A218** 아미노산 서열

[0483] LPAQVAFPTYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGW
YCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSTNTSSDTCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQH
TQPTPEPSTAPSTSFLPMGSPSPAEGSTGDGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGNCWLQAKNGRC
QVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDTLFKWMI FNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKNKPRVCAPDCSNITWKGPCVGLDGKTYRNECA
LLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEYQLCGNDGVITYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCE
DIQCTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCN (서열번호: 67)

- [0484] A219 중쇄 아미노산 서열
- [0485] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW I IPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDY GVNDAFDI WGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSGGGSGGGGSLPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCT KTSDTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNR ICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVKPCAPGTF SNTTSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 68)
- [0486] A220 중쇄 아미노산 서열
- [0487] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKLEWIGY ILYTGGTSFNPSLKSRSVMSVSGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARARSGI TFTGI IVPGSFDI WGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSGGGSGGGGSLPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAK VFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNR ICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVKPCAP GTFSNTTSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGD (서열번호: 69)
- [0488] A785 중쇄 아미노산 서열
- [0489] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW I IPYNGNTNSAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDY GVNDAFDI WGQGTMTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKLEWVSAITWNSGHI DYADSV EGR FTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 70)
- [0490] A785 경쇄 아미노산 서열
- [0491] SYEVTQAPSVSVPQGQTASITCSGDKLGDYACWYQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCAWDSSTAVFGGGTK LTVLGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRDVTITCRASQGI RNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDV ATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 71)
- [0492] A786 중쇄 아미노산 서열
- [0493] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKLEWIGY ILYTGGTSFNPSLKSRSVMSVSGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARARSGI TFTGI IVPGSFDI WGQGTMTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKLEWVSAITWNSGHI DYADS VEGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 72)
- [0494] A786 경쇄 아미노산 서열
- [0495] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSSPWTFGQG TKVEIKGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRDVTITCRASQGI RNYLAWYQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 73)
- [0496] 펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGS (서열번호: 74)
- [0497] 펩티드 링커 서열 GGGG (서열번호: 75)
- [0498] 펩티드 링커 서열 GSSGGSGSGGSG (서열번호: 76)

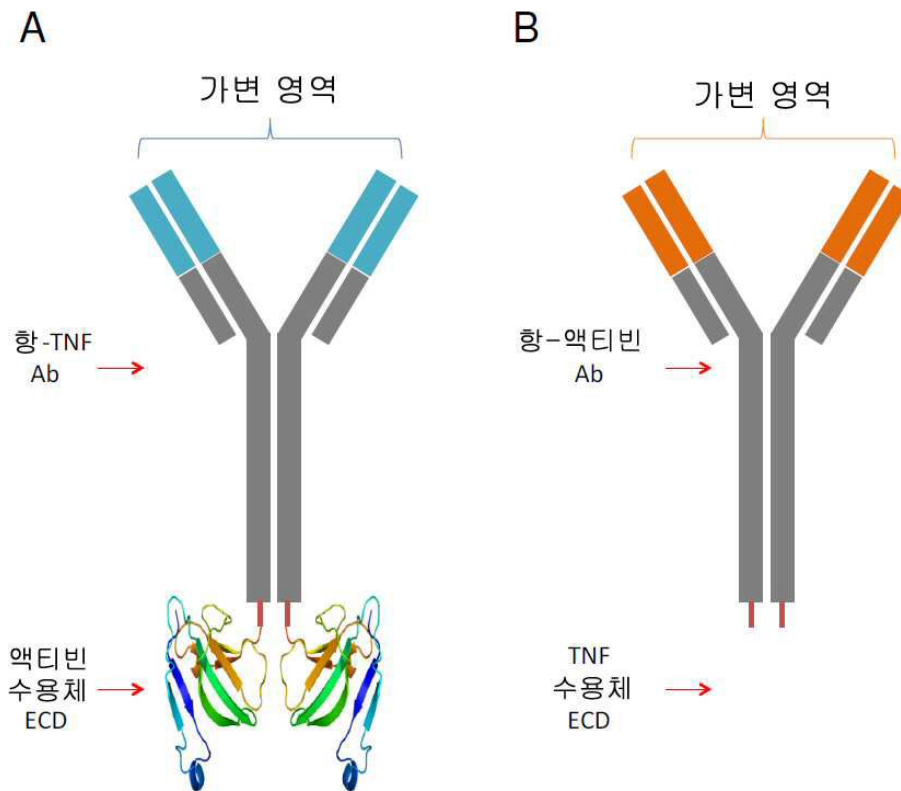
- [0499] 펩티드 링커 서열 GSSGT (서열번호: 77)
- [0500] 펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGGS (서열번호: 78)
- [0501] 펩티드 링커 서열 AEAAAKEAAAKEAAKA (서열번호: 79)
- [0502] 펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGSGGGGS (서열번호: 80)
- [0503] 펩티드 링커 서열 GGGSGGGS (서열번호: 81)
- [0504] 펩티드 링커 서열 GS (서열번호: 82)
- [0505] 펩티드 링커 서열 GGS (서열번호: 83)
- [0506] 펩티드 링커 서열 GGGGS (서열번호: 84)
- [0507] 펩티드 링커 서열 GGSG (서열번호: 85)
- [0508] 펩티드 링커 서열 SGGG (서열번호: 86)
- [0509] 펩티드 링커 서열 GSGS (서열번호: 87)
- [0510] 펩티드 링커 서열 GSGSGS (서열번호: 88)
- [0511] 펩티드 링커 서열 GSGSGSGS (서열번호: 89)
- [0512] 펩티드 링커 서열 GSGSGSGSGS (서열번호: 90)
- [0513] 펩티드 링커 서열 GSGSGSGSGSGS (서열번호: 91)
- [0514] 펩티드 링커 서열 GGGSGGGGS (서열번호: 92)
- [0515] 펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGGS (서열번호: 93)

도면

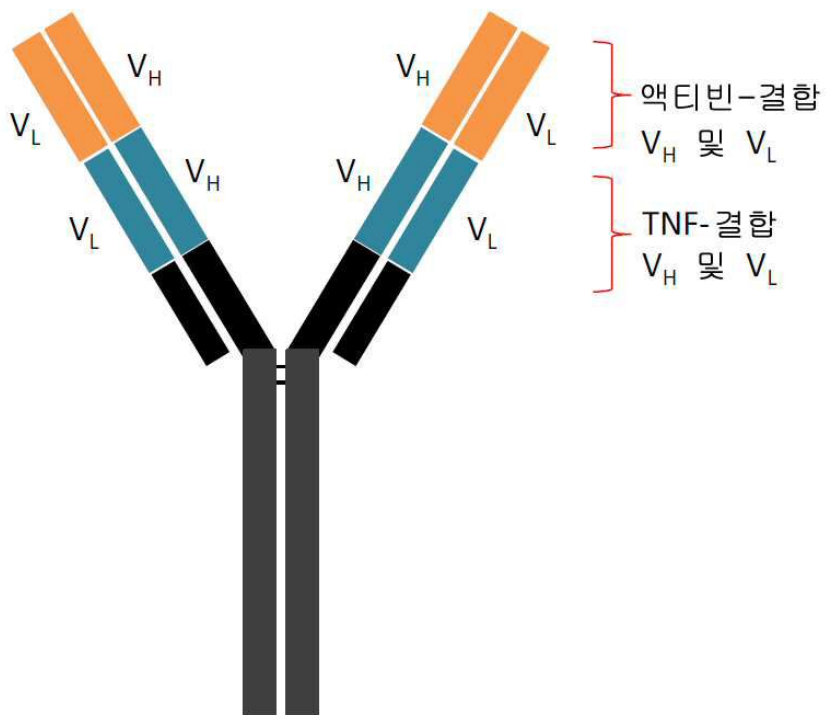
도면1

TNF- 결합 폴리펩티드 (응합 파트너 A)	링커	액티빈- 결합 폴리펩티드 (응합 파트너 B)
------------------------------	----	------------------------------

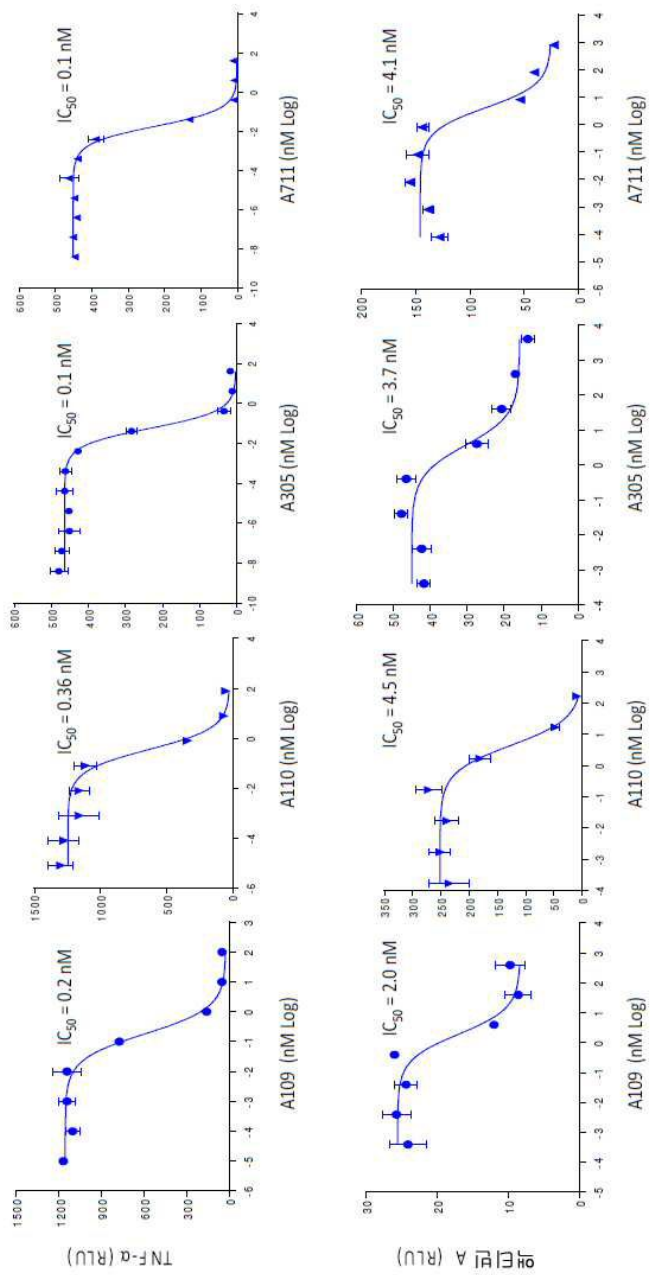
도면2



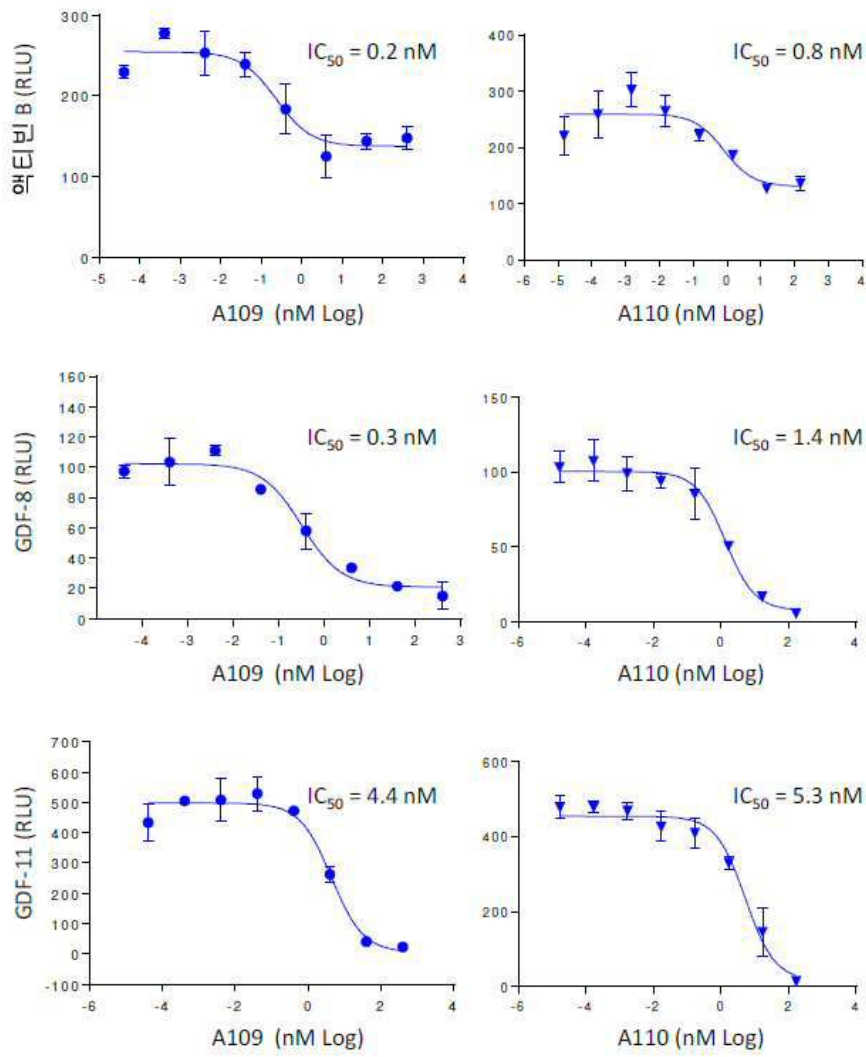
도면3



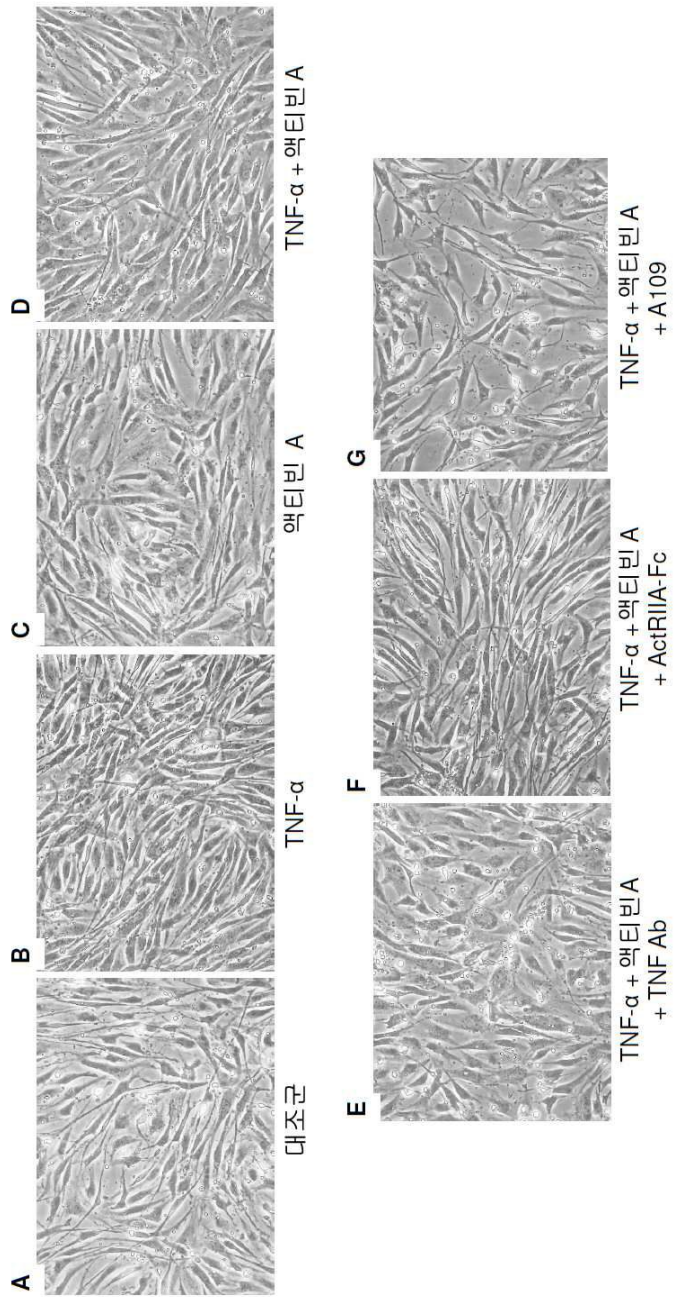
도면4



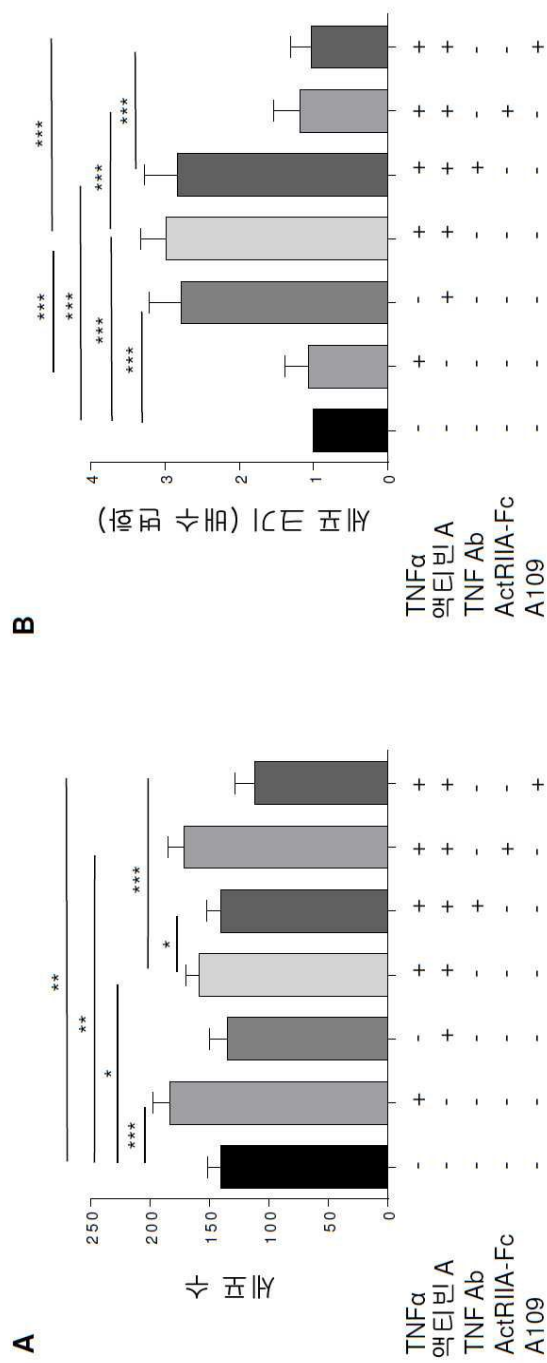
도면5



도면6

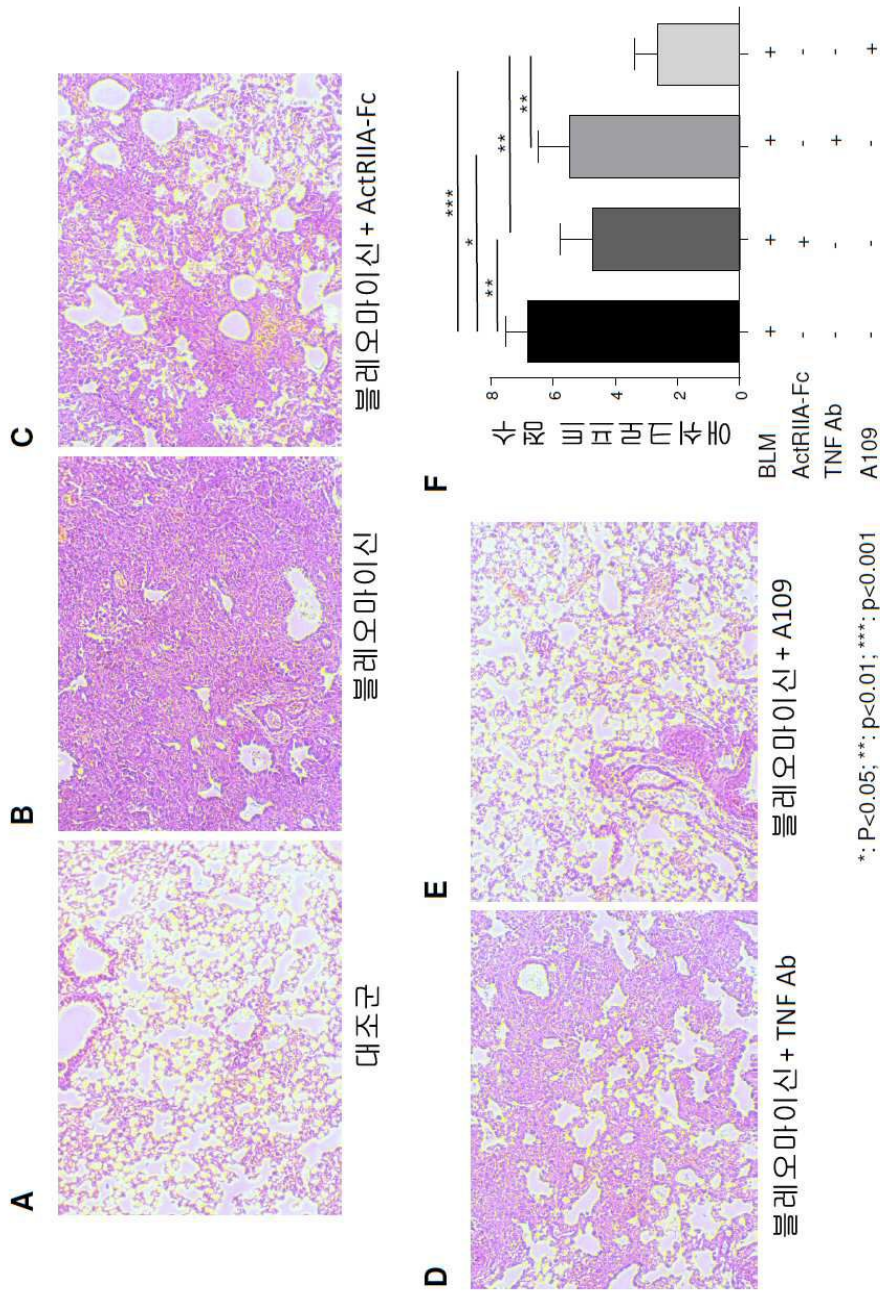


도면7

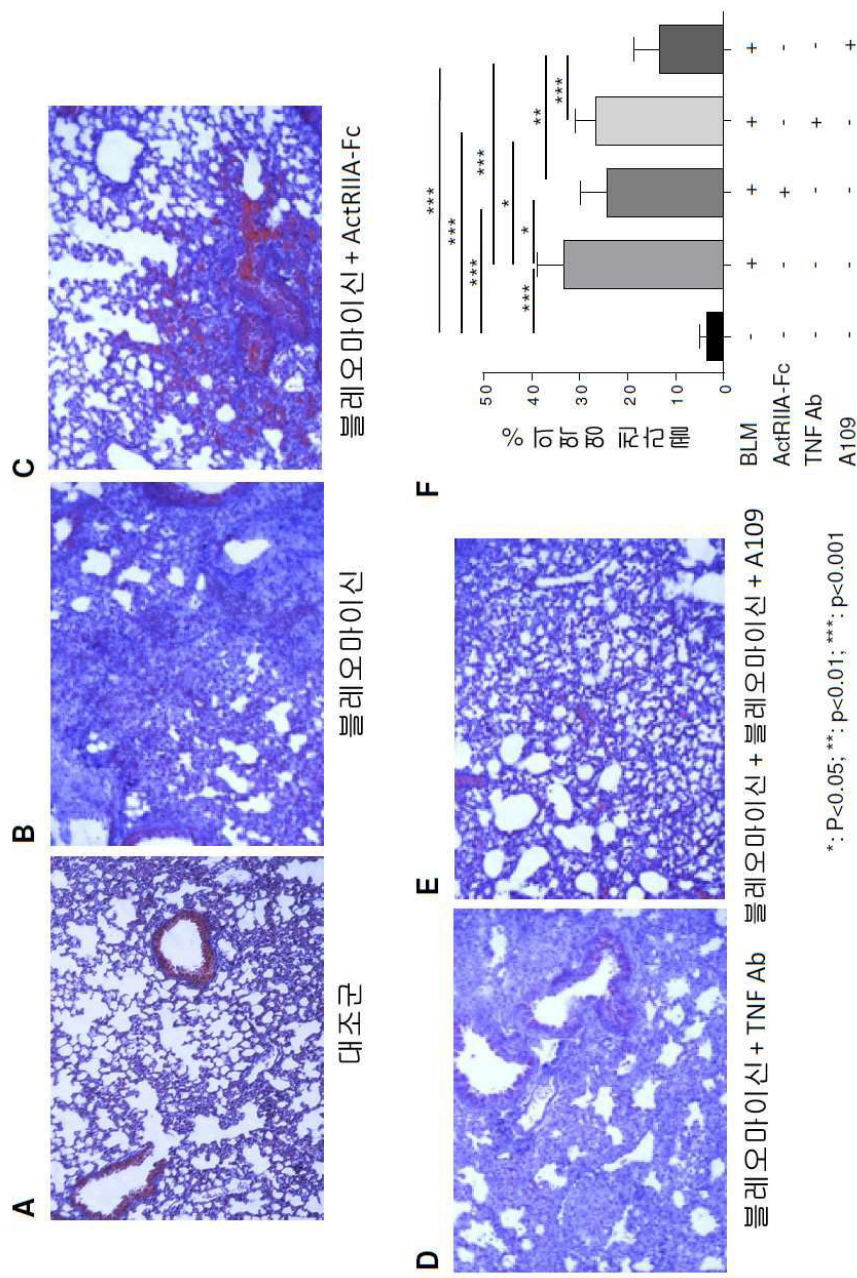


*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$

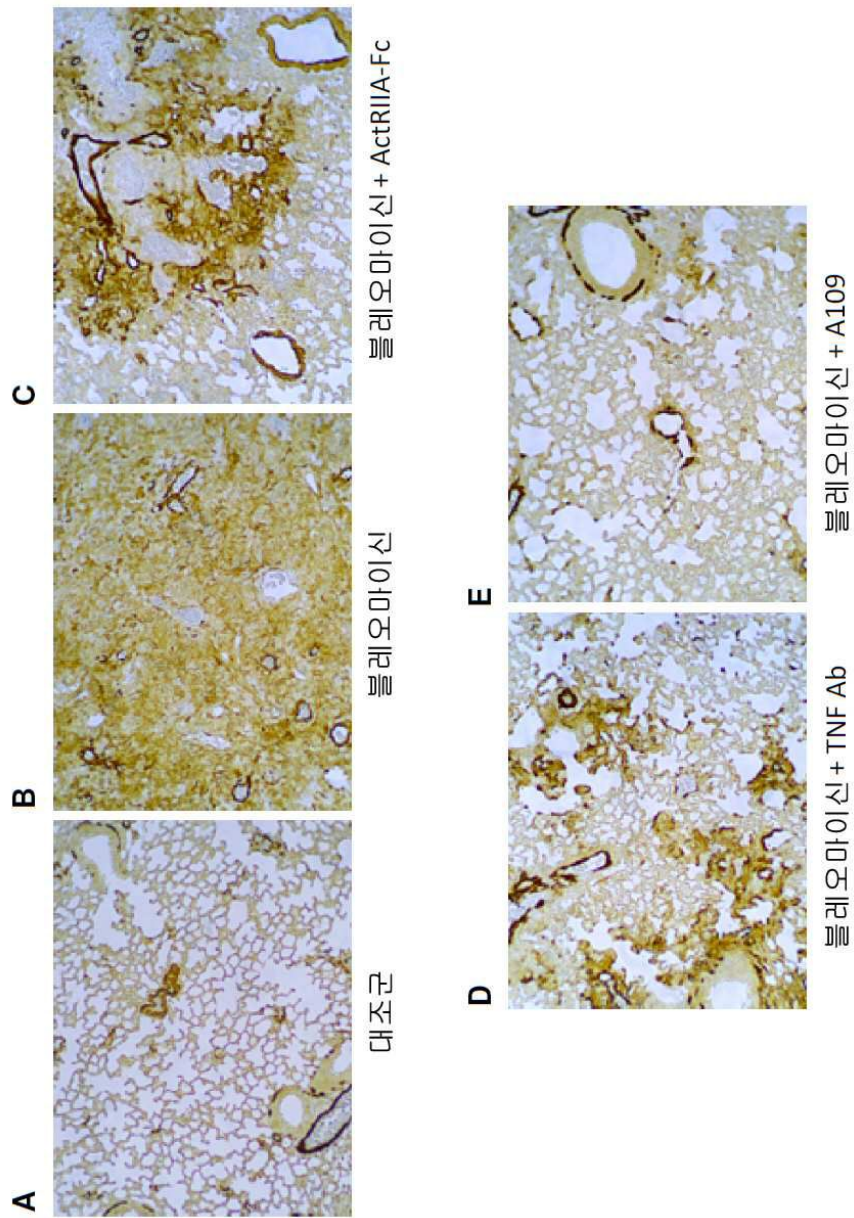
도면8



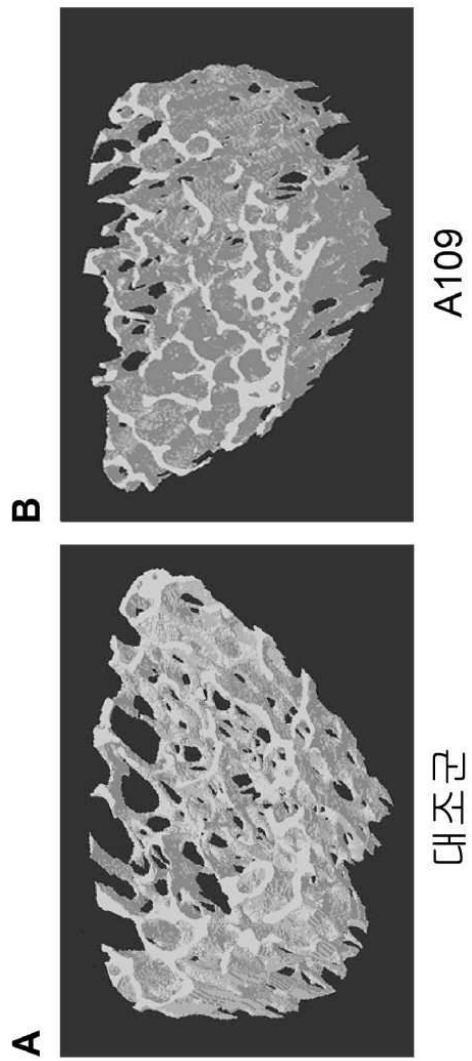
도면9



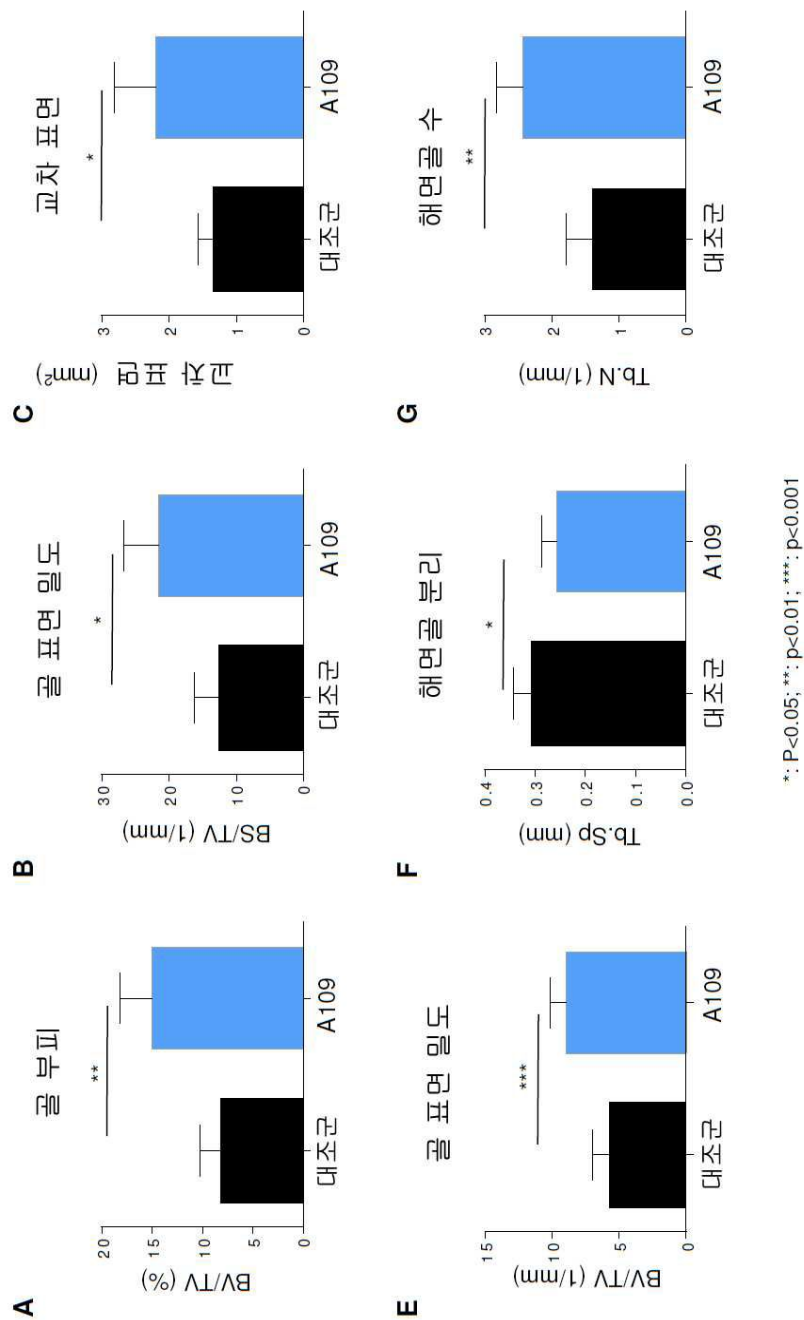
도면10



도면11



도면12



*, P<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> HAN, HQ
ZHOU, XIAOLAN

<120> BIFUNCTIONAL ANTAGONISTS OF ACTIVIN AND TUMOR NECROSIS
FACTOR-ALPHA AND USES THEREOF

<130> CACAG1.0007W0

<160> 93

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 190

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

35 40 45

Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys

85 90 95

Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg

100 105 110

His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

115 120 125

Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

130 135 140

Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser

145 150 155 160

Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro

165 170 175

Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr

180 185 190

<210> 2

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr

35 40 45

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

50 55 60

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser

65 70 75 80

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys

85 90 95

Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys

100 105 110

Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala

115 120 125

Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro

130 135 140

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His

145 150 155 160

Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala

165 170 175

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val

180 185 190

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr

195 200 205

Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly

210 215 220

Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp

225 230 235

<210> 3

<211> 242

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

35 40 45

Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Ser Cys Glu

50 55 60

Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser

65 70 75 80

Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr

85 90 95

Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala

100 105 110

Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys

115 120 125

Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val

130 135 140

Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser

145 150 155 160

Thr Asp Ile Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro

165 170 175

Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg

180 185 190

Ser Met Ala Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg

195 200 205
 Ser Gln His Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr
 210 215 220
 Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr

 225 230 235 240
 Gly Asp

 <210> 4
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg
 1 5 10 15
 Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln
 20 25 30
 Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr
 35 40 45

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

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

Ile Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn
165 170 175

Ala Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met
180 185 190

Ala Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln
195 200 205

His Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe
210 215 220

Leu Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp
225 230 235 240

<210> 5

<211> 145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg
1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln
20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr
35 40 45

Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu

50 55 60

Ser Gly Ser Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Leu Arg His Cys Leu Ser
65 70 75 80

Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys
85 90 95

Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg
100 105 110

His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

115 120 125

Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

130

135

140

Cys

145

<210> 6

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg

1

5

10

15

Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg

20

25

30

Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile

35

40

45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50

55

60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65

70

75

80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85

90

95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro

100

105

110

<210> 7

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

1

5

10

15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20

25

30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu

35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln

50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly

85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr

100 105 110

<210> 8

<211> 315

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
305 310 315

<210> 9
<211> 315
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45

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

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

 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240

 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315
 <210> 10
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 10

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

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

 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

<210> 11

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Modified human ActRIIB ECD

<400> 11

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

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

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
100 105 110

<210> 12

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Modified human ActRIIB ECD

<400> 12

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg
20 25 30

Arg His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
100 105 110

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Modified human ActRIIB ECD

<400> 13

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu

35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln

50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly

85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105

<210> 14

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Modified human ActRIIA ECD

<400> 14

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr Asn

1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys

20 25 30

Glu Gly Glu Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn

35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn Pro

65 70 75 80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 15

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Val Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

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

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

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

450

<210> 16

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 17

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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 Gly Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 18
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <
 400> 18
 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 Gly Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 19

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Chimeric Anti-TNF-alpha antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

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

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

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

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

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

 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 20
 <211> 120
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Chimeric Anti-TNF-alpha antibody heavy chain variable region
 amino acid sequence
 <400> 20
 Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 21

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Chimeric Anti-TNF-alpha antibody light chain amino acid sequence

<400> 21

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Chimeric Anti-TNF-alpha antibody light chain variable region

amino acid sequence

<400> 22

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Thr Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Trp Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Val Lys

100 105

<210> 23

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Anti-TNF-alpha antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 23

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

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Arg Ser Tyr Ala Met 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Ala Ala

225

<210> 24

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Anti-TNF-alpha antibody heavy chain variable region
amino acid sequence

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Anti-TNF-alpha antibody light chain amino acid sequence

<400> 25

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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Tyr 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 Tyr Asn Ile Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Humanized Anti-TNF-alpha antibody light chain variable region
amino acid sequence
<400> 26
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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Tyr 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 Tyr Asn Ile Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 27

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

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

100	105	110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser		
115	120	125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr		
130	135	140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro		
145	150	155
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
165	170	175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
180	185	190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
195	200	205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val		
210	215	220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
225	230	235
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
245	250	255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
260	265	270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
275	280	285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
290	295	300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
305	310	315
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
325	330	335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
340	345	350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 28

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Ala Ala Gly Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 29
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 29
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro 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> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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

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

<210> 31

<211> 452

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

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

20 25 30
 Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Ser Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr 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 Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

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

 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Val Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 32

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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

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

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr 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 Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

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

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 34

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys 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 Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 35

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

20

25

30

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

35

40

45

Gly Tyr Ile Leu Tyr Thr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Gly Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65

70

75

80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Arg Ala Arg Ser Gly Ile Thr Phe Thr Gly Ile Ile Val Pro Gly Ser

100

105

110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

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

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

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

Leu Ser Leu Gly Lys

450

<210> 36

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Leu Tyr Thr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Gly Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Arg Ser Gly Ile Thr Phe Thr Gly Ile Ile Val Pro Gly Ser

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 37

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser 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> 38
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

<210> 39

<

211> 576

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A109 Heavy chain amino acid sequence

<400> 39

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

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

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

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

435 440 445
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460
Gly Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys
465 470 475 480
Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp
485 490 495
Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile

500 505 510
Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp
515 520 525
Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys
530 535 540
Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
545 550 555 560
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro

565 570 575
<210> 40
<211> 575
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> A201 Heavy chain amino acid sequence

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

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

225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

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

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

 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe
 465 470 475 480

Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu

485 490 495

Pro Cys Glu Gly Glu Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp

500 505 510

Arg Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu

515 520 525

Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu

530 535 540

Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu

545 550 555 560

Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

565 570 575

<210> 41

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A110 Heavy chain amino acid sequence

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
		160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350

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

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln
 465 470 475 480

 Val Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly
 485 490 495
 Arg Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu
 500 505 510
 Phe Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys
 515 520 525
 Lys Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val
 530 535 540

 Val Asp Gln Thr Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser
 545 550 555 560
 Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr
 565 570 575
 Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu
 580 585 590
 Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val

595 600 605
 Phe Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala
 610 615 620
 Tyr Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu
 625 630 635 640
 Gln Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His
 645 650 655
 Leu Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr
 660 665 670

 Glu Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr
 675 680 685
 Gly Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys
 690 695 700
 Ser Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val
 705 710 715 720
 Cys Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu
 725 730 735

 Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser
 740 745 750
 Cys Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp
 755 760 765
 Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 770 775 780
 <210> 42
 <211> 781
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A301 Heavy chain amino acid sequence
 <400> 42
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

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

 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

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

260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln
 465 470 475 480
 Val Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly
 485 490 495
 Arg Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu
 500 505 510

Phe Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys

515 520 525

Lys Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg

530 535 540

Met Asn Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser

545 550 555 560

Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr

565 570 575

Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu

580 585 590

Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val

595 600 605

Phe Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala

610 615 620

Tyr Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu

625 630 635 640

Gln Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His

645 650 655

Leu Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr

660 665 670

Glu Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr

675 680 685

Gly Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys

690 695 700

Ser Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val

705 710 715 720

Cys Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu

725 730 735

Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser

740 745 750

Cys Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp

755 760 765
Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

770 775 780
<210> 43
<211> 754
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A304 Heavy chain amino acid sequence
<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln
 465 470 475 480
 Val Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly
 485 490 495

 Arg Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu
 500 505 510
 Phe Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys
 515 520 525
 Lys Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg
 530 535 540
 Met Asn Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser
 545 550 555 560

 Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr
 565 570 575
 Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu
 580 585 590
 Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val
 595 600 605
 Phe Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala
 610 615 620

 Tyr Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu
 625 630 635 640
 Gln Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His
 645 650 655
 Leu Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr
 660 665 670

Glu Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr
675 680 685

Gly Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys
690 695 700

Ser Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val
705 710 715 720

Cys Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu
725 730 735

Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser
740 745 750

Cys Asn

<210> 44

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A410 Heavy chain amino acid sequence

<400> 44

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

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

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

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

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100	105	110	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
115	120	125	
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
130	135	140	
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
165	170	175	
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
180	185	190	
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
195	200	205	
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
210	215	220	
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
260	265	270	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
275	280	285	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
290	295	300	
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
325	330	335	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
340	345	350	

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
465 470 475 480

Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
485 490 495

Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
500 505 510

Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
515 520 525

Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
530 535 540

Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu
545 550 555 560

Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
565 570 575

<210> 45

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A401 Heavy chain amino acid sequence

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

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

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

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu

465 470 475 480

Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp

485 490 495

Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile

500 505 510

Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp

515 520 525

Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys

530 535 540

Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu

545 550 555 560

Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr

565 570 575

<210> 46

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A404 Heavy chain amino acid sequence

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

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

340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
465 470 475 480
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp
485 490 495
Lys Arg Arg His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
500 505 510
Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
515 520 525

Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
530 535 540
Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu
545 550 555 560
Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
565 570 575

<210> 47
<211> 573
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A407 Heavy chain amino acid sequence

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

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

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu

465 470 475 480
 Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
 485 490 495
 Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
 500 505 510

Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
 515 520 525
 Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
 530 535 540
 Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu
 545 550 555 560
 Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr
 565 570

<210> 48

<211> 562

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A710 amino acid sequence

<400> 48

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

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

100	105	110	
His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys			
115	120	125	
Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val			
130	135	140	
Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser			
145	150	155	160
Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro			
165	170	175	
Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly			
180	185	190	
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys			
195	200	205	
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
210	215	220	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
225	230	235	240
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
245	250	255	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
260	265	270	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
275	280	285	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
290	295	300	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
305	310	315	320
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
325	330	335	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln			
340	345	350	

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp

450 455 460

Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp

465 470 475 480

Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly

485 490 495

Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys

500 505 510

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr

515 520 525

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

530 535 540

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys

545 550 555 560

Pro Pro

<210> 49

<211> 562

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> A711 amino acid sequence

<400> 49

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

35 40 45

Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys

85 90 95

Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg

100 105 110

His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

115 120 125

Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

130 135 140

Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser

145 150 155 160

Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro

165 170 175

Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 245 250 255
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 260 265 270
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 275 280 285
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 290 295 300
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

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

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

 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
 450 455 460
 Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
 465 470 475 480

Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
485 490 495
Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
500 505 510
Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr
515 520 525
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu
530 535 540
Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala
545 550 555 560
Pro Thr

<210> 50

<211> 562

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> A713 amino acid sequence

<400> 50

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

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

His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

115 120 125

Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

130 135 140

Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser

145 150 155 160

Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro

165 170 175

Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

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

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
450 455 460
Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp
465 470 475 480
Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
485 490 495
Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys

500 505 510
Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr
515 520 525
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu
530 535 540
Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala
545 550 555 560
Pro Thr

<210> 51

<211> 562

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> A714 amino acid sequence

<400> 51

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

35 40 45

Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys

85 90 95

Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg

100 105 110

His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

115 120 125

Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

130 135 140

Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser

145 150 155 160

Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro

165 170 175

Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp

450 455 460

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp

465 470 475 480

Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly

485 490 495
Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys

500 505 510
Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr

515 520 525
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu

530 535 540
Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala

545 550 555 560
Pro Thr

<210> 52

<211> 559

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> A715 amino acid sequence

<400> 52

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

35 40 45

Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys

85 90 95

Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg

100 105 110

His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

115 120 125

Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

130 135 140

Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser

145 150 155 160

Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro

165 170 175

Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

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

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
450 455 460
Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
465 470 475 480
Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
485 490 495
Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys

500 505 510
Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr
515 520 525
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu
530 535 540
Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr
545 550 555

<210> 53

<211> 561

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A716 amino acid sequence

<400> 53

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

245 250 255
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 260 265 270
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 275 280 285
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 290 295 300
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

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

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

 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys
 450 455 460
 Leu Phe Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly
 465 470 475 480
 Val Glu Pro Cys Glu Gly Glu Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala
 485 490 495

Thr Trp Arg Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys

500 505 510
Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr
515 520 525
Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys
530 535 540
Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr
545 550 555 560
Ser

<210> 54
<211> 767
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A712 amino acid sequence

<400> 54

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

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

115 120 125
 Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val
 130 135 140
 Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser
 145 150 155 160
 Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro
 165 170 175
 Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly
 180 185 190
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
 195 200 205
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 210 215 220
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 225 230 235 240
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 245 250 255
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 260 265 270
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 275 280 285
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 290 295 300
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 305 310 315 320
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 325 330 335
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 340 345 350
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg

450 455 460

Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser

465 470 475 480

Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn

485 490 495

Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile

500 505 510

Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser

515 520 525

Cys Val Val Asp Gln Thr Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp

530 535 540

Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys

545 550 555 560

Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln

565 570 575

Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg

580 585 590

Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn

595 600 605

Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser

610 615 620
Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala

625 630 635 640
Cys His Leu Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu

645 650 655
Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln

660 665 670
Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly

675 680 685
Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu

690 695 700
Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met

705 710 715 720
Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser

725 730 735
Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp

740 745 750
Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

755 760 765

<210> 55

<211> 767

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A717 amino acid sequence

<400> 55

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

35 40 45

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

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

 Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly
 180 185 190
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
 195 200 205
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 210 215 220
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 225 230 235 240

 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 245 250 255
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 260 265 270
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 275 280 285
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

290					295					300									
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala				
305					310					315					320				
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro				
325					330					335									
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln				
340					345					350									
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala				
355					360					365									
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr				
370					375					380									
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu				
385					390					395					400				
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser				
405					410					415									
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser				
420					425					430									
Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly				
435					440					445									
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Asn	Cys	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Lys	Asn	Gly	Arg				
450					455					460									
Cys	Gln	Val	Leu	Tyr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ser	Lys	Glu	Glu	Cys	Cys	Ser				
465					470					475					480				
Thr	Gly	Arg	Leu	Ser	Thr	Ser	Trp	Thr	Glu	Glu	Asp	Val	Asn	Asp	Asn				
485					490					495									
Thr	Leu	Phe	Lys	Trp	Met	Ile	Phe	Asn	Gly	Gly	Ala	Pro	Asn	Cys	Ile				
500					505					510									
Pro	Cys	Lys	Glu	Thr	Cys	Glu	Asn	Val	Asp	Cys	Gly	Pro	Gly	Lys	Lys				
515					520					525									
Cys	Arg	Met	Asn	Lys	Lys	Asn	Lys	Pro	Arg	Cys	Val	Cys	Ala	Pro	Asp				
530					535					540									

Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys
545 550 555 560

Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln
565 570 575

Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg
580 585 590

Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn
595 600 605

Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser
610 615 620

Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala
625 630 635 640

Cys His Leu Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu
645 650 655

Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln
660 665 670

Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly
675 680 685

Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu
690 695 700

Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met
705 710 715 720

Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser
725 730 735

Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp
740 745 750

Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
755 760 765

<210> 56

<211> 740

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A718 amino acid sequence

<400> 56

Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

1 5 10 15

Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

20 25 30

Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

35 40 45

Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys

85 90 95

Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg

100 105 110

His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

115 120 125

Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

130 135 140

Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser

145 150 155 160

Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro

165 170 175

Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg

450 455 460

Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser

465 470 475 480
 Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn

 485 490 495
 Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile
 500 505 510
 Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys
 515 520 525
 Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp
 530 535 540
 Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys

 545 550 555 560
 Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln
 565 570 575
 Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg
 580 585 590
 Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn
 595 600 605
 Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser

 610 615 620
 Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala
 625 630 635 640
 Cys His Leu Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu
 645 650 655
 Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln
 660 665 670
 Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly

 675 680 685
 Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu
 690 695 700
 Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met
 705 710 715 720

Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser
725 730 735

Gly Ser Cys Asn
740

<210> 57

<211> 654

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

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

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

Gly Trp Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Ser Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly

435 440 445
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg

465 470 475 480
Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln

485 490 495
Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr

500 505 510
Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu

515 520 525
Ser Gly Ser Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Leu Arg His Cys Leu Ser

530 535 540
Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys

545 550 555 560
Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg

565 570 575
His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys

580 585 590
Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val

595 600 605
Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser

610 615 620
Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro

625 630 635 640
Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly Thr Thr

645 650

<210> 58

<211> 658

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Leu Tyr Thr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Gly Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Arg Ser Gly Ile Thr Phe Thr Gly Ile Ile Val Pro Gly Ser

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

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

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

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro His

465					470								475								480			
Leu	Gly	Asp	Arg	Glu	Lys	Arg	Asp	Ser	Val	Cys	Pro	Gln	Gly	Lys	Tyr									
				485								490								495				
Ile	His	Pro	Gln	Asn	Asn	Ser	Ile	Cys	Cys	Thr	Lys	Cys	His	Lys	Gly									
				500								505								510				
Thr	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Asp	Cys	Pro	Gly	Pro	Gly	Gln	Asp	Thr	Asp	Cys									
				515								520								525				
Arg	Glu	Cys	Glu	Ser	Gly	Ser	Phe	Thr	Ala	Ser	Glu	Asn	His	Leu	Arg									
				530								535								540				
His	Cys	Leu	Ser	Cys	Ser	Lys	Cys	Arg	Lys	Glu	Met	Gly	Gln	Val	Glu									
				545								550								555				
Ile	Ser	Ser	Cys	Thr	Val	Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Cys	Gly	Cys	Arg	Lys									
				565								570								575				
Asn	Gln	Tyr	Arg	His	Tyr	Trp	Ser	Glu	Asn	Leu	Phe	Gln	Cys	Phe	Asn									
				580								585								590				
Cys	Ser	Leu	Cys	Leu	Asn	Gly	Thr	Val	His	Leu	Ser	Cys	Gln	Glu	Lys									
				595								600								605				
Gln	Asn	Thr	Val	Cys	Thr	Cys	His	Ala	Gly	Phe	Phe	Leu	Arg	Glu	Asn									
				610								615								620				
Glu	Cys	Val	Ser	Cys	Ser	Asn	Cys	Lys	Lys	Ser	Leu	Glu	Cys	Thr	Lys									
				625								630								635				
Leu	Cys	Leu	Pro	Gln	Ile	Glu	Asn	Val	Lys	Gly	Thr	Glu	Asp	Ser	Gly									
				645								650								655				
Thr	Thr																							
<210>	59																							
<211>	607																							
<212>	PRT																							
<213>	Artificial																							
<220><223>	A211 amino acid sequence																							

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

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

 Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
 130 135 140
 Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
 145 150 155 160
 Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
 165 170 175
 Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
 180 185 190

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

				245				250				255			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
				260				265				270			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				275				280				285			
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
				290				295				300			
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
305				310				315				320			
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
				325				330				335			
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
				340				345				350			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
				355				360				365			
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
370				375				380							
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
385				390				395				400			
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
				405				410				415			
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
				420				425				430			
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
435				440				445							
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
450				455				460							
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
465				470				475				480			
Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
				485				490				495			

Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp
500 505 510

Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys
515 520 525

Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu
530 535 540

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg
545 550 555 560

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys
565 570 575

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
580 585 590

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro
595 600 605

<210> 60

<211> 607

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A305 amino acid sequence

<400> 60

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

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

20 25 30

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr
35 40 45

Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu
50 55 60

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser
65 70 75 80

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys

85	90	95	
Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys			
100	105	110	
Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala			
115	120	125	
Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro			
130	135	140	
Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His			
145	150	155	160
Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala			
165	170	175	
Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val			
180	185	190	
His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr			
195	200	205	
Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly			
210	215	220	
Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser			
225	230	235	240
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
245	250	255	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
260	265	270	
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
275	280	285	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
290	295	300	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
305	310	315	320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
325	330	335	

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

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

405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470 475 480
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

485 490 495
Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu

500 505 510
Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys

515 520 525
Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu

530 535 540
Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg

545 550 555 560
Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys

565 570 575
Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala

580 585 590
Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr

595 600 605
<210> 61
<211> 607
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A213 amino acid sequence
<400> 61
Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser
1 5 10 15
Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys
20 25 30
Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr
35 40 45
Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu
50 55 60
Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser
65 70 75 80
Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys
85 90 95
Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys
100 105 110
Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
115 120 125
Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
130 135 140
Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
145 150 155 160
Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
165 170 175

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
180 185 190

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
195 200 205

Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
210 215 220

Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

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

[illegible]

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

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

 130 135 140
 Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
 145 150 155 160
 Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
 165 170 175
 Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
 180 185 190
 His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr

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

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

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

 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
 500 505 510

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys

515 520 525

Arg Arg His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu

530 535 540

Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg

545 550 555 560

Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys

565 570 575

Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala

580 585 590

Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr

595 600 605

<210> 63

<211> 604

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A215 amino acid sequence

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr

35 40 45

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

50 55 60

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser

65 70 75 80

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys

85 90 95

Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys

100 105 110
 Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
 115 120 125
 Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
 130 135 140
 Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
 145 150 155 160

 Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
 165 170 175
 Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
 180 185 190
 His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
 195 200 205
 Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
 210 215 220

 Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 260 265 270
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 275 280 285

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

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

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480

 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
 500 505 510
 Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
 515 520 525
 Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
 530 535 540

 Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
 545 550 555 560
 Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
 565 570 575
 Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala
 580 585 590
 Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr
 595 600

<210> 64

<211

> 606

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A216 amino acid sequence

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr

35 40 45

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

50 55 60

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser

65 70 75 80

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys

85 90 95

Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys

100 105 110

Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala

115 120 125

Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro

130 135 140

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His

145 150 155 160

Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala

165 170 175

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val

180 185 190

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr

195 200 205
 Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
 210 215 220
 Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp

 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 260 265 270
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 275 280 285
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 290 295 300
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

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

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

 435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr

500 505 510

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro
515 520 525

Cys Glu Gly Glu Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg
530 535 540

Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
545 550 555 560

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn

565 570 575

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys
580 585 590

Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
595 600 605

<210> 65
<211> 812
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A105 amino acid sequence
<400> 65

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

Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys
20 25 30

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr
35 40 45

Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu
50 55 60

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser
65 70 75 80

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys
85 90 95

Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys
100 105 110

Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
115 120 125

Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
130 135 140

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
145 150 155 160

Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
165 170 175

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
180 185 190

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
195 200 205

Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
210 215 220

Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

290 295 300
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 305 310 315 320
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 325 330 335

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 340 345 350
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 355 360 365
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460

 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val
 500 505 510
 Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg
 515 520 525

 Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe
 530 535 540

Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys
 545 550 555 560
 Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val
 565 570 575
 Asp Gln Thr Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn
 580 585 590

 Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg
 595 600 605
 Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu
 610 615 620
 Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe
 625 630 635 640
 Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr
 645 650 655

 Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln
 660 665 670
 Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu
 675 680 685
 Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu
 690 695 700
 Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly
 705 710 715 720

 Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser
 725 730 735
 Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys
 740 745 750
 Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala
 755 760 765
 Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys
 770 775 780

 Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln

785	790										795				800					
Asp	Tyr	Ser	Phe	Pro	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Glu	Trp									
					805					810										
<210>	66																			
<211>	812																			
<212>	PRT																			
<213>	Artificial																			
<220><223>	A217 amino acid sequence																			
<400>	66																			
Leu	Pro	Ala	Gln	Val	Ala	Phe	Thr	Pro	Tyr	Ala	Pro	Glu	Pro	Gly	Ser					
1					5					10					15					
Thr	Cys	Arg	Leu	Arg	Glu	Tyr	Tyr	Asp	Gln	Thr	Ala	Gln	Met	Cys	Cys					
					20					25					30					
Ser	Lys	Cys	Ser	Pro	Gly	Gln	His	Ala	Lys	Val	Phe	Cys	Thr	Lys	Thr					
					35					40					45					
Ser	Asp	Thr	Val	Cys	Asp	Ser	Cys	Glu	Asp	Ser	Thr	Tyr	Thr	Gln	Leu					
50					55					60										
Trp	Asn	Trp	Val	Pro	Glu	Cys	Leu	Ser	Cys	Gly	Ser	Arg	Cys	Ser	Ser					
65					70					75					80					
Asp	Gln	Val	Glu	Thr	Gln	Ala	Cys	Thr	Arg	Glu	Gln	Asn	Arg	Ile	Cys					
					85					90					95					
Thr	Cys	Arg	Pro	Gly	Trp	Tyr	Cys	Ala	Leu	Ser	Lys	Gln	Glu	Gly	Cys					
					100					105					110					
Arg	Leu	Cys	Ala	Pro	Leu	Arg	Lys	Cys	Arg	Pro	Gly	Phe	Gly	Val	Ala					
					115					120					125					
Arg	Pro	Gly	Thr	Glu	Thr	Ser	Asp	Val	Val	Cys	Lys	Pro	Cys	Ala	Pro					
130					135					140										
Gly	Thr	Phe	Ser	Asn	Thr	Thr	Ser	Ser	Thr	Asp	Ile	Cys	Arg	Pro	His					
145					150					155					160					
Gln	Ile	Cys	Asn	Val	Val	Ala	Ile	Pro	Gly	Asn	Ala	Ser	Met	Asp	Ala					
					165					170					175					
Val	Cys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Thr	Arg	Ser	Met	Ala	Pro	Gly	Ala	Val					

180 185 190
 His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
 195 200 205
 Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly

 210 215 220
 Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 260 265 270
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

 275 280 285
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 290 295 300
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 305 310 315 320
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 325 330 335
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 340 345 350
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 355 360 365
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 405 410 415
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 465 470 475 480
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val
 500 505 510
 Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg
 515 520 525
 Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe

 530 535 540
 Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys
 545 550 555 560
 Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met
 565 570 575
 Asn Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn
 580 585 590
 Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg

 595 600 605
 Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu
 610 615 620
 Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe
 625 630 635 640
 Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr
 645 650 655
 Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln

 660 665 670
 Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu

675 680 685
 Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu
 690 695 700
 Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly
 705 710 715 720
 Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser

 725 730 735
 Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys
 740 745 750
 Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala
 755 760 765
 Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys
 770 775 780
 Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln

 785 790 795 800
 Asp Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 805 810

 <210> 67
 <211> 785
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A218 amino acid sequence
 <400> 67
 Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys
 20 25 30

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

65 70 75 80
 Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys
 85 90 95

 Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys
 100 105 110
 Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
 115 120 125
 Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
 130 135 140
 Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
 145 150 155 160

 Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
 165 170 175
 Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
 180 185 190
 His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
 195 200 205
 Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
 210 215 220

 Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 260 265 270
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 275 280 285

 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 290 295 300
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 325 330 335
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 340 345 350

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

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 420 425 430
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 435 440 445
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 450 455 460
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480

 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val
 500 505 510
 Leu Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg
 515 520 525
 Leu Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe
 530 535 540

 Lys Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys
 545 550 555 560
 Glu Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met

565 570 575
 Asn Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn
 580 585 590
 Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg
 595 600 605

 Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu
 610 615 620
 Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe
 625 630 635 640
 Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr
 645 650 655
 Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln
 660 665 670

 Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu
 675 680 685
 Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu
 690 695 700
 Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly
 705 710 715 720
 Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser
 725 730 735

 Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys
 740 745 750
 Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala
 755 760 765
 Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys
 770 775 780
 Asn
 785
 <210> 68
 <211> 699
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr 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 Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

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

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

165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp

 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly
 435 440 445
 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

 450 455 460
 Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser
 465 470 475 480

Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys
485 490 495

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr
500 505 510

Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu
515 520 525

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser
530 535 540

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys
545 550 555 560

Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys
565 570 575

Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala
580 585 590

Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro
595 600 605

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His
610 615 620

Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala
625 630 635 640

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val
645 650 655

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr
660 665 670

Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly
675 680 685

Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp
690 695

<210> 69
<211> 703
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Leu Tyr Thr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Gly Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Arg Ser Gly Ile Thr Phe Thr Gly Ile Ile Val Pro Gly Ser

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 325 330 335
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr Ala Pro
 465 470 475 480
 Glu Pro Gly Ser Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala

485 490 495
Gln Met Cys Cys Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe
500 505 510
Cys Thr Lys Thr Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr

515 520 525
Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser
530 535 540
Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln
545 550 555 560
Asn Arg Ile Cys Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys
565 570 575
Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly

580 585 590
Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys
595 600 605
Pro Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile
610 615 620
Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala
625 630 635 640
Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala

645 650 655
Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His
660 665 670
Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu
675 680 685
Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp
690 695 700

<210> 70

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A785 Heavy chain amino acid sequence

<400> 70

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

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

275 280 285

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

325 330 335

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

340 345 350

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

355 360 365

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

405 410 415

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

420 425 430

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

435 440 445

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

450 455 460

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

465 470 475 480

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

485 490 495
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

500 505 510
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

515 520 525
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

530 535 540
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

545 550 555 560
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

565 570 575
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

580 585

<210> 71

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A785 Light chain amino acid sequence

<400> 71

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys 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 Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
115 120 125
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
130 135 140
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln
165 170 175
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
180 185 190
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr
195 200 205
Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240
Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
245 250 255
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
260 265 270
Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
275 280 285

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
290 295 300
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
305 310 315 320
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330 335

<210> 72

<211> 592

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A786 Heavy chain amino acid sequence

<400> 72

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Leu Tyr Thr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Gly Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Arg Ser Gly Ile Thr Phe Thr Gly Ile Ile Val Pro Gly Ser

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His

165 170 175

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

180 185 190

Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg

195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met

210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

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

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

 385 390 395 400
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 405 410 415
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 420 425 430
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 435 440 445
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

 450 455 460

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 465 470 475 480
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 485 490 495
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 500 505 510
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 515 520 525
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 530 535 540
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 545 550 555 560
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 565 570 575
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 580 585 590
 <210> 73
 <211> 337
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A786 Light chain amino acid sequence
 <400> 73
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
115 120 125
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
130 135 140
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
145 150 155 160
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr
165 170 175
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
180 185 190
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr
195 200 205
Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
210 215 220
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
225 230 235 240
Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
245 250 255
Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
260 265 270
Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
275 280 285
Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
290 295 300
Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
305 310 315 320
His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

	325	330	335
--	-----	-----	-----

Cys

<210> 74

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 74

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 75

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 75

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 76

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 76

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1	5	10
---	---	----

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 77

Gly Ser Ser Gly Thr

1 5

<210

> 78

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 79

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213>

> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 81

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 82

Gly Ser Gly Ser Ser

1 5

<210> 83

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 83

Gly Gly Ser Ser

1

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 84

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 85

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 85

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 86

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 86

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 87

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 87

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 88

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 89

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 90

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 91

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 91

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 92

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 93

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15