

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất kháng thể tái tổ hợp. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến kháng thể tái tổ hợp gắn kết đặc hiệu với interleukin-15 của người (IL-15-interleukin-15), dù không tạo phức hoặc được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tài liệu tham khảo khác nhau, bao gồm bằng sáng chế, đơn sáng chế đã công bố, bài báo kỹ thuật, mã số truy cập trình tự, và các tài liệu tham khảo khác được viện dẫn trong toàn bộ bản mô tả này. Mỗi tài liệu tham khảo này được kết hợp ở đây để tham khảo, đến toàn bộ nội dung của nó và cho mọi mục đích.

Xytokin interleukin 15 (IL-15) là interleukin thuộc siêu họ IL-2, do lượng lớn các loại tế bào và mô tiết ra, bao gồm bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào đuôi gai (dendritic cell - DC), tế bào keratin, nguyên bào sợi và tế bào thần kinh. IL-15 liên kết và truyền tín hiệu qua phức hợp được tạo nên bởi chuỗi beta thụ thể IL-2 (CD122) và chuỗi gamma thông thường (gamma-C, CD132). *In vitro*, IL-15 có một vài hoạt tính sinh học như IL-2. *In vivo*, tính đặc hiệu của IL-15 so với IL-2 được cung cấp bởi thụ thể chuỗi- α riêng đơn nhất (IL-15R α) tạo thành phức hợp thụ thể ái lực cao dạng heterotrimer IL-15R α /IL-2R $\beta\gamma$.

IL-15 được phân lập từ mô hoạt dịch từ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và được báo cáo là tạo ra các xytokin và chemokin viêm chẳng hạn như yếu tố hoại tử khối u- α , IL-1 β (Waldman TA (2004) Arthritis Res. Ther. 6:174-177). Sự phong bế hoạt tính IL-15 trên mô hình chuột ghép khác loài bị bệnh vẩy nến người dẫn đến sự tiêu tan bệnh vẩy nến (Villadsen LS *et. al* (2003) J. Clin. Invest. 112:1571-80). Mức độ tăng của phức hợp IL-15 ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T, u lympho tế bào T $\gamma\Delta/\Delta$ đã được báo cáo (Chen J *et. al* (2012) Blood. 119:137-143).

Khi sử dụng chuột thiếu hụt IL-15, các nhà nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng việc ức chế con đường truyền tín hiệu IL-15 có thể mang lại lợi ích phòng ngừa hoặc điều trị một vài tình trạng bệnh qua trung gian miễn dịch, chẳng hạn như, viêm não-tủy tự

miễn thực nghiệm (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE; mô hình đa xơ cứng), viêm kết tràng, bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến và viêm khớp.

Ở các mô hình chuột, sự biểu hiện quá mức IL-15 ở các tế bào biểu mô ruột làm khởi phát bệnh lý ruột giống celiac. Ở người, sự điều hòa tăng của sự biểu hiện IL-15 là dấu hiệu nhận biết bệnh không dung nạp gluten. IL-15 được biểu hiện quá mức ở cả lớp đệm niêm mạc và biểu mô ruột của bệnh nhân bị bệnh không dung nạp gluten chưa được điều trị tích cực so với các đối chứng khỏe mạnh và bệnh nhân bị celiac được điều trị bằng khẩu phần ăn không có gluten và hàm lượng IL-15 ở ruột tương quan với mức độ tổn hại niêm mạc (Abadie V et. al (2014) Immunol. Rev. 260:221-234).

DISC0280 là kháng thể kháng IL-15 có hiệu lực với các cơ chế tác động *in vitro* và *in vivo* đối lập. (Finch DK et. al (2011) Br. J. Pharmacol. 162:480-490). Điều bất lợi là, đã phát hiện ra rằng DISC0280 liên kết với vị trí liên kết thụ thể IL-15 α trên IL-15 mà cho phép sự trình diện dạng trans của IL-15 bởi DISC0280 *in vivo*, tương tự với sự trình diện dạng trans bởi thụ thể IL-15 α hòa tan. Do đó, DISC0280 đóng vai trò làm chất chủ vận của IL-15 *in vivo*.

Hai kháng thể kháng IL-15 đã được mô tả là có thể trung hòa hoạt tính của IL-15 mà không cạnh tranh với sự liên kết của IL-15 với IL-15R α . Kháng thể kháng IL-15 đơn dòng người đầy đủ, AMG 714 (Amgen) thể hiện sự cải thiện ở hoạt tính bệnh trong thử nghiệm bậc thang liều lượng pha I-II ở bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp tích cực (Baslund B et. al (2005) Arthritis Rheum. 52:2686-2692). Kháng thể được làm cho giống người có tên là huB-E29 cũng được mô tả là phong bế hoạt tính IL-15 *in vitro* và *in vivo* trên mô hình chuột mà không cạnh tranh với sự liên kết của IL-15 với IL-15R α (WO 16/001275).

Các thử nghiệm lâm sàng kiểm tra các trị liệu mới để điều trị bệnh không dung nạp gluten có các điểm cuối là: a) Sự giảm tổn thương niêm mạc ruột non do gluten gây ra như đo được theo tỷ lệ V/C. V/C là số đo hình thái của chiều dài của lông nhung ruột non so với chiều sâu của khe ruột được lấy từ mẫu sinh thiết ruột. (b) Sự giảm viêm niêm mạc ruột non do gluten gây ra như đo được bằng cách đếm tế bào lympho trong biểu mô (intraepithelial lymphocyte - IEL) ở mặt cắt mô. (c) Sự giảm kháng thể huyết thanh do gluten gây ra chẳng hạn như kháng thể kháng gliadin và tự kháng thể chống lại transglutaminaza. Hiện nay không có trị liệu nào được chứng minh là hữu hiệu trong việc

điều trị bệnh không dung nạp gluten như đo được theo các điểm cuối kể trên. Sáng chế này đề cập đến kháng thể làm giảm sự tổn thương niêm mạc ruột non do gluten gây ra (tỷ lệ V/C được cải thiện), làm giảm viêm niêm mạc ruột non do gluten gây ra (số đếm IEL giảm) và làm giảm kháng thể huyết thanh do gluten gây ra (kháng thể kháng gliadin giảm) khi đo trên mô hình khi nẫu bị bệnh không dung nạp gluten. Kháng thể theo sáng chế là biện pháp điều trị mới cho các bệnh nhân bị bệnh không dung nạp gluten và các bệnh viêm khác có sự tham gia của IL-15.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến kháng thể chứa chuỗi nặng biến đổi và chuỗi nhẹ biến đổi, trong đó kháng thể này gắn kết đặc hiệu với epitop chứa gốc Gln 108 của IL-15 của người (ví dụ, trong đó IL-15 được tạo phức với IL-15R α). Theo một số phương án, IL-15 của người chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.511. Theo một số phương án, epitop có thể còn chứa các gốc Ser 7 và Asn 112 của IL-15 của người (ví dụ, trong đó IL-15 được tạo phức với IL-15R α). Theo một số phương án, tốt hơn nếu kháng thể có ái lực với epitop ở KD nhỏ hơn khoảng $1,8 \times 10^{-9}$ M như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt. Theo một số phương án, KD có thể nhỏ hơn khoảng $1,0 \times 10^{-9}$ M. Theo một số phương án, tốt hơn nếu kháng thể có ái lực với epitop ở KD nhỏ hơn khoảng 2×10^{-10} M như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt. Theo một số phương án, KD có thể nằm trong khoảng từ $1,6 \times 10^{-10}$ M đến $1,8 \times 10^{-10}$ M như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt. Theo một số phương án, kháng thể có thể ức chế sự tăng sinh của tế bào Giết Tự Nhiên (Natural Killer - NK), ví dụ tế bào giết tự nhiên-92, ở nồng độ IC₅₀ nhỏ hơn khoảng 900pM trong thử nghiệm tăng sinh tế bào giết tự nhiên, bao gồm từ khoảng 0,1pM đến 900pM. Theo một số phương án, kháng thể có thể ức chế sự tăng sinh tế bào giết tự nhiên ở nồng độ IC₅₀ nằm trong khoảng từ 1pM đến 60pM trong thử nghiệm tăng sinh tế bào giết tự nhiên. Theo một số phương án, kháng thể có thể ức chế sự tăng sinh tế bào giết tự nhiên ở nồng độ IC₅₀ nằm trong khoảng từ 5 pM đến 35 pM trong thử nghiệm tăng sinh tế bào giết tự nhiên. Kháng thể có thể có khả năng trung hòa IL-15. Kháng thể có thể có khả năng làm giảm tế bào giết tự nhiên tuần hoàn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 của người, và chứa HCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17, HCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25, LCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29. IL-15 của người có thể được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha. Kháng thể là chất đối kháng IL-15. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, 17, 20, 25, 28, và 29) có thể chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18. Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.29) có thể chứa LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27 và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, và/hoặc có thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.9. Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.29) có thể chứa FR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12, hoặc SEQ ID NO.13. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.29) có thể chứa LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26 và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31. Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID

NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25 hoặc SEQ ID NO.26, SEQ ID NO.28, và 29 hoặc SEQ ID NO.31) có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455, và/hoặc có thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.456. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.29) có thể chứa LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27 và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30. Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, 17 hoặc 18, 20, 27, 28, và 30) có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457, và/hoặc có thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.458. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.29) có thể chứa LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29, trong đó Xaa5 trong SEQ ID NO.29 là Phe (ví dụ, SEQ ID NO.519). Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.27, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.519) có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.459, và/hoặc có thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.460. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.29, và tùy ý HFR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12 hoặc SEQ ID NO.13) có thể chứa LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26 và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30. Theo một số phương án, (ví dụ, các kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.26, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.30) kháng thể có thể chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, và FR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.13. Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.26, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.30, và tùy ý HFR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12 hoặc SEQ ID NO.13) có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4. Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 hoặc SEQ ID NO.18, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.26, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.30, và tùy ý HFR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12 hoặc SEQ ID NO.13 hoặc kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4) có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, và/hoặc có thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.17 SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.25, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.29, và tùy ý HFR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12) có thể chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31, và FR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID

NO.14. Theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể chứa HCR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3 lần lượt chứa các trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, SEQ ID NO.19, SEQ ID NO.20, SEQ ID NO.27, SEQ ID NO.28, và SEQ ID NO.31, và HFR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.14) có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8, và/hoặc có thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.9. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 của người (ví dụ, IL-15 được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457. Theo một số phương án, kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.459. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 của người (ví dụ, IL-15 được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu

trong SEQ ID NO.505; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.507; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.509; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.510; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.505; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.506; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.507; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.509; hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.510. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể này.

Trình tự liên ứng đối với VH kháng thể là SEQ ID NO.1, và bao hàm trình tự VH trong SEQ ID NO.4 và SEQ ID NO.454. Trình tự liên ứng đối với VL kháng thể là SEQ ID NO.2, và bao hàm trình tự VL trong SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, và SEQ ID NO.459. Trình tự liên ứng đối với chuỗi L kháng thể là SEQ ID NO.3, và bao hàm trình tự chuỗi L trong SEQ ID NO.6, SEQ ID NO.9, SEQ ID NO.456, SEQ ID NO.458, và SEQ ID NO.460. Trình tự liên ứng đối với FR3 VH kháng thể là SEQ ID NO.12, và bao hàm trình tự FR3 VH trong SEQ ID NO.13 và SEQ ID NO.14. Trình tự liên ứng đối với CDR1 VH kháng thể là SEQ ID NO.17, và bao hàm

trình tự VH trong SEQ ID NO.18 và SEQ ID NO.19. Trình tự liên ứng đối với CDR1 VL kháng thể là SEQ ID NO.25, và bao hàm trình tự VH trong SEQ ID NO.26 và SEQ ID NO.27. Trình tự liên ứng đối với CDR3 VL kháng thể là SEQ ID NO.29, và bao hàm trình tự VH trong SEQ ID NO.30 và SEQ ID NO.31 và SEQ ID NO.519.

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, có thể chứa miền không đổi IgG. Theo một số phương án, miền không đổi IgG có thể chứa miền không đổi IgG1. Theo một số phương án, miền không đổi IgG1 có thể chứa SEQ ID NO.32, SEQ ID NO.33, SEQ ID NO.34, SEQ ID NO.35, SEQ ID NO.36, SEQ ID NO.37, SEQ ID NO.38 hoặc SEQ ID NO.39. Theo một số phương án, miền không đổi IgG có thể chứa miền không đổi IgG2. Theo một số phương án, miền không đổi IgG2 có thể chứa SEQ ID NO.40, SEQ ID NO.41, SEQ ID NO.42 hoặc SEQ ID NO.43. Theo một số phương án, miền không đổi IgG có thể chứa miền không đổi IgG4. Theo một số phương án, miền không đổi IgG4 có thể chứa SEQ ID NO.44, SEQ ID NO.45, SEQ ID NO.46, SEQ ID NO.47, SEQ ID NO.48, SEQ ID NO.49, SEQ ID NO.50 hoặc SEQ ID NO.51.

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, có thể được tạo chế phẩm dưới dạng chế phẩm với chất mang hoặc tá dược. Chất mang có thể chứa chất mang được dụng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh không dung nạp gluten bao gồm bước dùng kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) cho đối tượng cần điều trị. Việc dùng kháng thể IL-15 có thể phục hồi niêm mạc của ruột non ở đối tượng. Việc dùng kháng thể IL-15 có thể làm tăng tỷ lệ trung bình của chiều cao lông nhung với chiều sâu khe ruột (V/C) ở đối tượng. Việc dùng kháng thể IL-15 có thể làm tăng chiều cao của lông nhung ruột non ở đối tượng. Việc dùng kháng thể IL-15 có thể làm giảm kháng thể kháng gliadin ở đối tượng. Việc dùng kháng thể IL-15 có thể phục hồi tổn thương niêm mạc ruột non do gluten gây ra ở đối tượng.

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao

gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, có thể được sử dụng dưới dạng một phần của phác đồ trị liệu cho đối tượng cần điều trị. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị cho đối tượng cần điều trị bằng kháng thể IL-15. Đối tượng tốt hơn nếu người. Kháng thể có thể được sử dụng dưới dạng một phần của phác đồ trị liệu để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh tự miễn hoặc viêm bất kỳ trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa, cụ thể là, trong đó IL-15 bị điều hòa tăng.

Theo một số phương án chi tiết, phương pháp có thể là để điều trị bệnh không dung nạp gluten, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dùng. Theo một số phương án, phương pháp phục hồi niêm mạc của ruột non ở đối tượng bị nhạy cảm với gluten, dị ứng gluten, hoặc mắc bệnh không dung nạp gluten bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dùng. Theo một số phương án, phương pháp làm tăng tỷ lệ trung bình của chiều cao lông nhung với chiều sâu khe ruột (V/C) ở đối tượng bị nhạy cảm với gluten, dị ứng gluten, hoặc mắc bệnh không dung nạp gluten bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dùng. Theo một số phương án, phương pháp làm tăng chiều cao của lông nhung ruột non ở đối tượng bị nhạy cảm với gluten, dị ứng gluten, hoặc mắc bệnh không dung nạp gluten bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dùng. Theo một số phương án, phương pháp để làm giảm kháng thể kháng gliadin ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ IL-

15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp phục hồi tổn thương niêm mạc ruột non do gluten gây ra bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, đối tượng bị nhạy cảm với gluten, dị ứng gluten, hoặc mắc bệnh không dung nạp gluten. Theo một số phương án, phương pháp có thể là để điều trị bệnh không dung nạp gluten khó chữa, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp có thể là để điều trị viêm khớp dạng thấp, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp có thể là để điều trị bệnh vẩy nến, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp có thể là để điều trị bệnh viêm ruột, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp có thể là để điều trị bệnh tiểu đường typ 1, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương

pháp có thể là để điều trị chứng rụng tóc từng vùng, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp có thể là để điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp có thể là để điều trị hoặc ức chế các triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten, ví dụ việc phơi nhiễm gluten ở bệnh nhân mà bị nhạy cảm hoặc dị ứng với gluten, và bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng thể bất kỳ như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), mà kháng thể có thể ở dạng chế phẩm, mà có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng. Một hoặc nhiều triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten có thể bao gồm một hoặc nhiều chứng đau cơ, chứng đau cơ thể, chứng đau khớp, mệt mỏi, phồng rộp, xì hơi, buồn nôn, chứng chuột rút, chứng táo bón, tiêu chảy, chứng phát ban trên da, đau đầu, chứng đau nửa đầu, trầm cảm, chứng lo âu, chứng thờ ơ, và/hoặc dễ cáu gắt. *Xem tài liệu*, Biesiekierski JR (2015) United European Gastroenterol. J. 3:160-165.

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, có thể được sử dụng trong sản xuất thuốc. Các kháng thể bất kỳ này có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh tự miễn hoặc viêm bất kỳ trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa. Theo một số phương án, kháng thể có thể được sử dụng để điều trị bệnh không dung nạp gluten hoặc trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh không dung nạp gluten. Kháng thể có thể được sử dụng để điều trị bệnh không dung nạp gluten khó chữa hoặc trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh không dung nạp gluten khó chữa. Theo một số phương án, kháng thể có thể được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc trong sản xuất thuốc điều trị viêm khớp dạng thấp. Theo một số phương án, kháng thể có thể được sử dụng để điều trị bệnh vẩy

nên hoặc trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh vẩy nến. Theo một số phương án, kháng thể có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm ruột hoặc trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm ruột. Theo một số phương án, kháng thể có thể được sử dụng để điều trị bệnh tiểu đường typ 1 hoặc trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh tiểu đường typ 1. Theo một số phương án, kháng thể có thể được sử dụng để điều trị chứng rụng tóc từng vùng hoặc trong sản xuất thuốc điều trị chứng rụng tóc từng vùng. Theo một số phương án, kháng thể có thể được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T hoặc trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T.

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, có thể được sử dụng trong phương pháp *in vitro* để phát hiện IL-15 (tùy ý được tạo phức với IL-15R α) trong mẫu mô được phân lập từ đối tượng, phương pháp này bao gồm bước cho kháng thể tiếp xúc với mẫu mô được phân lập từ đối tượng để tạo phức hợp kháng thể-IL-15 (cũng tùy ý là được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha), và bước phát hiện phức hợp trong mẫu mô. Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, có thể được sử dụng trong phương pháp *in vitro* để phát hiện phức hợp IL-15 với thụ thể IL-15-alpha trong mẫu mô được phân lập từ đối tượng, bao gồm bước cho kháng thể tiếp xúc với mẫu mô được phân lập từ đối tượng để tạo phức hợp kháng thể-kháng nguyên của kháng thể với phức hợp IL-15 và thụ thể IL-15 α , và phát hiện phức hợp kháng thể-kháng nguyên trong mẫu mô.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến tế bào được biến nạp biểu hiện kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên. Theo một số phương án, tế bào được biến nạp có thể là tế bào động vật có vú. Theo một số phương án, tế bào động vật có vú có thể là tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit mã hóa kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên. Theo một số phương án, polynucleotit mã

hóa vùng biến đổi chuỗi nặng kháng thể chứa trình tự axit nucleic SEQ ID NO.517. Theo một số phương án, polynucleotit mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit nucleic SEQ ID NO.518. Vector chứa các polynucleotit này cũng được đề cập đến. Tế bào chứa các polynucleotit hoặc vector này cũng được đề cập đến. Tế bào chứa polynucleotit chứa axit nucleic mã hóa chuỗi nặng biến đổi của kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ, IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm kháng thể theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên và axit nucleic mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi của kháng thể cũng được đề cập đến. Axit nucleic mã hóa chuỗi nặng biến đổi và axit nucleic mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi có thể ở trên cùng vector hoặc trên các vector khác nhau.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự liên kết của kháng thể kháng IL-15 với IL-15 của người được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha, hoặc IL-15R α không tạo phức. Sự liên kết của dịch nổi bề mặt thể lai đại diện với IL-15R α người tái tổ hợp không tạo phức hoặc IL-15 tái tổ hợp được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha được xác định bằng ELISA tế bào (cell ELISA - cELISA) và ELISA. Kết quả được biểu diễn bằng đơn vị huỳnh quang tương đối.

Fig.2A và Fig.2B thể hiện sự ức chế đáp ứng liều lượng của sự tăng sinh CTLL-2 qua trung gian IL-15 bởi kháng thể kháng IL-15. Fig.2A thể hiện sự ức chế của sự tăng sinh CTLL-2 qua trung gian IL-15 bởi kháng thể kháng IL-15 đại diện được pha loãng ở mức 2000, 200 và 20pM, và Fig.2B thể hiện sự ức chế trong đáp ứng liều lượng hoàn toàn trong thời gian 72 giờ. Kết quả được biểu diễn dưới dạng đơn vị phát quang tương đối.

Fig.3 thể hiện sự ức chế của sự tăng sinh NK-92 qua trung gian IL-15 bởi kháng thể kháng IL-15 đại diện, AMG714 hoặc đối chứng phân lớp (IgG1 C3 kháng KLH). Đọc kết quả được tiến hành lúc 72 giờ và kết quả đọc được biểu diễn dưới dạng đơn vị phát quang tương đối. Kết quả được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ sai số lặp 3 lần.

Fig.4-Fig.33 thể hiện đặc tính BIACORE[®] của các biến thể kháng IL-15 trình bày chi tiết mức độ bắt giữ kháng thể, số đo ái lực điểm đơn lẻ và sự thay đổi trình tự tương quan với kháng thể bố mẹ, kháng thể 4.

Fig.34A, Fig.34B, và Fig.34C thể hiện các biến thể kháng thể kháng IL-15, trình bày chi tiết sự thể axit amin chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của chúng tương quan với kháng thể bố mẹ, kháng thể 4.

Fig.35 thể hiện các biến thể kháng thể 4 với sự ức chế được cải thiện của sự tăng sinh NK-92 qua trung gian IL-15 tương quan với kháng thể bố mẹ, kháng thể 4, và các kháng thể kháng IL-15 khác. Đọc kết quả được tiến hành sau 72 giờ và kết quả đọc được biểu diễn dưới dạng đơn vị phát quang tương đối.

Fig.36 thể hiện động học liên kết của các biến thể kháng thể 4 và AMG714 liên kết với IL-15 được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha. Động học liên kết được xác định bằng cách sử dụng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt trên hệ thống Biacore T200 (GE Healthcare). Các biến thể kháng thể 4 liên kết phức hợp IL-15 với ái lực cao hơn so với AMG714.

Fig.37 thể hiện sự so sánh của các kháng thể kháng IL-15 trong thử nghiệm dựa trên tế bào giết tự nhiên-92. Sự ức chế của sự tăng sinh NK-92 qua trung gian 25 pM phức hợp IL-15 bởi kháng thể kháng IL-15 trong thời gian 48 giờ được biểu diễn dưới dạng đơn vị phát quang tương đối. Các biến thể kháng thể 70 có hiệu lực tương tự với nhau và có giá trị IC-50 thấp hơn so với AMG-714.

Fig.38 thể hiện các gốc lộ bề mặt trên IL-15 được biến đổi thành alanin bằng cách gây đột biến định hướng vị trí và được đồng biểu hiện với IL-15R α người ở các tế bào F EXPI293[®]. Đánh giá sự liên kết của kháng thể kháng IL-15 với các biến thể IL-15 đã tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt trên hệ thống BICAORE[®] T200 (GE Healthcare). AMG714 có liên kết giảm đáng kể hoặc không có liên kết với E98A, Q101A, H105A hoặc Q108A như được xác định đặc điểm bởi sự phân ly nhanh chóng hoặc tốc độ phân ly nhanh hơn. Kháng thể 70a có sự liên kết thấp với Q108A như được xác định đặc điểm bởi tốc độ kết hợp giảm và sự phân ly nhanh chóng.

Fig.39A và Fig.39B thể hiện cấu trúc tinh thể của phức hợp Kháng thể 70a.FAb/IL-15 và phức hợp thụ thể IL-15 bậc bốn. (Fig.39A) Biểu diễn bằng hình vẽ vùng biến đổi của kháng thể 70a.FAb liên kết IL-15 của người, mặt trước và mặt bên. (Fig.39B) Cấu trúc bậc bốn của phức hợp IL-15 chức năng. Biểu diễn bằng hình vẽ IL-15 của người liên kết với IL-15R α , IL-2R β và IL-2R γ (mã pdb, 4GS7). Kháng thể 70a.FAb

phá vỡ liên kết của IL-15 với IL-2R β và IL-2R γ . FAb Kháng thể 70a liên kết với IL-15 ở xa đối với IL-15R α và có thể liên kết với phức hợp IL-15/ IL-15R α .

Fig.39C, Fig.39D, và Fig.39E thể hiện các gốc liên kết then chốt của IL-15 tương tác với kháng thể 70a, IL-2R γ và IL-2R β . Chỉ có các gốc IL-15 mà tiếp xúc các protein đối tác tương ứng thông qua liên kết hydro được minh họa và đánh số. (Fig.39C) Các gốc được IL-15 sử dụng để tương tác với FAb Kháng thể 70a (Fig.39D) Các gốc IL-15 được chọn làm trung gian cho liên kết hydro với IL-2R γ bao gồm Q108, N112. (Fig.39E) Gốc IL-15, S7, tạo liên kết hydro với IL-2R β .

Fig.39F, Fig.39G, và Fig.39H thể hiện cấu trúc tinh thể của IL-15 của người với kháng thể 70a. (Fig.39F) Biểu diễn bằng hình vẽ thể hiện FAb kháng thể liên kết với IL-15 của người. (Fig.39G) Cấu trúc bộ ba tyrosin chứa Y52/54/56 trong CDRH2 là yếu tố quyết định liên kết then chốt của kháng thể với IL-15 của người. (Fig.39H) Cận cảnh của cấu trúc YYY từ các tương tác qua trung gian Kháng thể 70a với IL-15 của người. Cấu trúc này che đậy và bảo vệ các gốc kỵ nước xung quanh vòng xoắn 4 của IL-15 ngăn cản sự solvat hóa. Các chuỗi bên từ IL-15 và CDRH2 của các gốc tham gia vào tương tác này lần lượt được chỉ ra ở thanh màu trắng và thanh màu đen.

Fig.40 thể hiện sự liên kết của các biến thể kháng thể 70 với IL-15 của người. Liên kết IL-15 ngoại bào và nội bào bằng mAb kháng IL-15 được đánh giá trên các tập hợp con bạch cầu đơn nhân người: bạch cầu đơn nhân cổ điển, bạch cầu đơn nhân trung gian và bạch cầu đơn nhân không cổ điển. Đối chứng phân lớp IgG1 C3 Kháng KLH được bao gồm trong phân tích (đặc). Dữ liệu Thể Cho A Đại Diện được thể hiện.

Fig.41 thể hiện sự ức chế hoạt tính IL-15 ở chuột bởi kháng thể kháng IL-15 ví dụ. Các kết quả đã thể hiện là sự đếm tế bào giết tự nhiên tuần hoàn ở lá lách của chuột đã được tiêm đối chứng tá được lỏng hoặc phức hợp IL-15/IL-15R α -Fc sau đó là kháng thể kháng IL-15 ví dụ hoặc đối chứng phân lớp IgG1 C3 Kháng KLH. Kết quả được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn của 8 con trong mỗi nhóm.

Fig.42 thể hiện sự ức chế số lượng tế bào giết tự nhiên trung vị tuần hoàn ở khi đuôi dài bởi các kháng thể kháng IL-15 ví dụ. Việc đếm tế bào giết tự nhiên trung bình tuần hoàn ở khi đuôi dài đã được tiêm kháng thể kháng IL-15 ví dụ kiểm tra ở 10 mg/kg hoặc 1 mg/kg. Định lượng số lượng trung vị tuần hoàn của tế bào giết tự nhiên bằng cách biểu hiện chất chỉ thị tế bào giết tự nhiên CD159a (NKG2A) và CD16. Kết quả được biểu

diễn dưới dạng các thời điểm riêng lẻ đối với mỗi con khi với đường nét liền biểu thị số lượng tế bào giết tự nhiên trung vị trong mỗi nhóm (n=4).

Fig.43A, Fig.43B, và Fig.43C thể hiện các dạng kết hợp HCDR1, HCDR2, và HCDR3 khác nhau.

Fig.44A, Fig.44B, và Fig.44C thể hiện các dạng kết hợp LCDR1, LCDR2, và LCDR2 khác nhau.

Fig.45A thể hiện thiết kế nghiên cứu của mô hình bệnh không dung nạp gluten ở khi nân chỉ ra các giai đoạn, điểm cuối và việc điều trị bằng kháng thể kháng IL15 trong hai nhóm.

Fig.45B thể hiện sự giảm tổn thương niêm mạc ruột non do gluten gây ra bởi việc điều trị kháng IL15 như đo được bằng tỷ lệ giữa chiều cao lông nhung ruột non và chiều sâu khe ruột (V/C). Sinh thiết nệm hồng tràng ruột được thu lấy từ hai nhóm khi nân tại các thời điểm tương ứng với 6 tháng dùng khẩu phần GD, 35 ngày điều trị IL-15 ở khi nân nhóm 1 (TD35), và 61 ngày điều trị ở khi nân nhóm 2 (TD61) được sử dụng để xác định tỷ lệ V/C.

Fig.45C thể hiện sự giảm viêm niêm mạc ruột non do gluten gây ra bởi việc điều trị kháng IL15 như đo được bằng cách đếm tế bào lympho trong biểu mô (IEL) ở mặt cắt mô. Các thời điểm tương ứng với 6 tháng dùng khẩu phần GD, 3 tháng dùng khẩu phần GFD, 35 ngày sau điều trị kháng IL15 ở khi nân nhóm 1 (TD35), và 61 ngày điều trị ở khi nân nhóm 2 (TD61). Đường màu xanh nét đứt biểu thị đường cơ sở đối chứng khỏe mạnh.

Fig.45D thể hiện sự giảm kháng thể huyết thanh do gluten gây ra (kháng thể kháng gliadin) bởi việc điều trị kháng IL15. AGA là kháng thể kháng gliadin; TG2 là tự kháng thể kháng transglutaminaza 2. Khoảng cách giữa các thời điểm tương ứng với khoảng cách hai tuần. Mức đường cơ sở âm được biểu thị bằng đường nét đứt. Khởi đầu điều trị kháng IL15 được biểu thị bằng mũi tên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ khác nhau có liên quan đến các khía cạnh của sáng chế được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ. Các thuật ngữ này có nghĩa thông

thường trong lĩnh vực, trừ khi có chỉ dẫn khác. Các thuật ngữ được xác định cụ thể khác sẽ được hiểu theo cách thống nhất với định nghĩa đã nêu trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng số ít bao gồm nghĩa số nhiều trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng là có nghĩa khác.

Các thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” được sử dụng thay thế lẫn nhau và bao gồm động vật bất kỳ. Động vật có vú được ưu tiên, bao gồm động vật có vú làm bạn (ví dụ, mèo, chó), động vật có vú ở trang trại (ví dụ, lợn, ngựa, bò), động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt, thỏ, chuột cống, chuột lang), và động vật linh trưởng không phải người. Người được ưu tiên cao.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “phức hợp IL-15” dùng để chỉ sự tương tác giữa IL-15 và thụ thể IL-15 alpha (IL-15R α).

“Tính đặc hiệu” trong trường hợp tương tác kháng thể-kháng nguyên không nhất thiết là sự chỉ định tuyệt đối mà còn có thể lập thành thuật ngữ tương đối biểu thị mức độ chọn lọc của kháng thể đối với kháng nguyên. Tính đặc hiệu của kháng thể đối với kháng nguyên qua trung gian là vùng biến đổi của kháng thể, và thường là vùng xác định bổ sung (complementarity determining region - CDR) của kháng thể.

Sáng chế đề cập đến kháng thể được sản xuất theo cách tái tổ hợp mà gắn kết đặc hiệu với interleukin 15 người (IL-15) tự do (không tạo phức), cũng như IL-15 mà liên kết với thụ thể IL-15 alpha (IL-15 R α) - phức hợp IL-15. Các kháng thể này gắn kết với kháng nguyên của chúng với ái lực cao, và làm giảm đáng kể sự tăng sinh tế bào miễn dịch qua trung gian IL-15. Các kháng thể này đối kháng IL-15.

Theo khía cạnh ưu tiên, kháng thể gắn kết với epitop trên IL-15 của người (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) bao gồm ít nhất là glutamin ở vị trí 108. Epitop còn có thể bao gồm một hoặc nhiều serin ở vị trí 7 và asparagin ở vị trí 112 của IL-15 của người (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α).

Epitop đối với tương tác kháng thể/kháng nguyên đã nêu có thể được làm sáng tỏ bằng cách sử dụng nhiều phương pháp lập bản đồ epitop thử nghiệm. Các phương pháp thử nghiệm bao gồm gây đột biến (bao gồm phương pháp quét alanin), tinh thể học tia X và nhiều phương pháp khác đã biết rõ trong lĩnh vực.

Epitop đối với tương tác giữa kháng nguyên và kháng thể có thể bao gồm hệ tọa độ không gian xác định các tiếp xúc nguyên tử có mặt trong tương tác kháng nguyên-kháng thể. Epitop có thể được xác định đặc điểm bằng hệ tọa độ không gian xác định các tiếp xúc nguyên tử giữa kháng nguyên và kháng thể. Epitop có thể được xác định đặc điểm bởi các gốc axit amin được xác định theo tiêu chuẩn cụ thể, ví dụ theo khoảng cách giữa các nguyên tử (ví dụ, nguyên tử không phải hydro).

Trong trường hợp cấu trúc tinh thể từ tia X được xác định bằng hệ tọa độ không gian của phức hợp giữa kháng thể, ví dụ mảnh FAb, và kháng nguyên của nó, thuật ngữ epitop bao gồm các gốc IL-15 được xác định đặc điểm bằng việc có liên kết hydro qua trung gian nước giữa các cặp nguyên tử; liên kết hydro giữa các nguyên tử khác loại nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5 Å; hoặc liên kết hydro tương ứng với nguyên tử thể cho/thể nhận trong vòng thơm. Theo cách khác, gốc axit amin IL-15 đã nêu được coi là một phần của epitop nếu nó tham gia vào tương tác kỵ nước hoặc tương tác van der Waals giữa các cặp nguyên tử.

Tổng quát hơn là epitop cũng có thể bao gồm các gốc axit amin mà khi thế bằng axit amin khác sẽ làm thay đổi các đặc điểm của tương tác giữa kháng thể và kháng nguyên (ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp quét alanin). Thử nghiệm gây đột biến quét alanin có thể được tiến hành bằng cách sử dụng IL-15 đột biến trong đó các gốc khác nhau của polypeptit IL-15 được thay thế bằng alanin. Bằng cách đánh giá liên kết của kháng thể với IL-15 đột biến, có thể đánh giá tầm quan trọng của các gốc IL-15 cụ thể đối với sự liên kết kháng thể. Tuy nhiên, nếu xảy ra sự che lấp của chuỗi bên không phân cực trong quá trình liên kết của kháng nguyên và kháng thể và dẫn đến việc đóng gói chuỗi bên chống lại kháng nguyên, thì sự đột biến alanin ở vị trí này không có ảnh hưởng lớn đến việc liên kết. Có lẽ là mặc dù thế đột biến alanin dẫn đến việc liên kết giảm bởi kháng thể, điều này không có nghĩa là gốc này tạo ra sự tiếp xúc, đúng hơn là cấu trúc ba chiều cục bộ của IL-15 có thể bị nhiễu loạn do đưa alanin vào. Phân tích cấu trúc thêm của phức hợp, chẳng hạn như bằng tinh thể học tia X, có thể là cần thiết để đánh giá các gốc tiếp xúc giữa kháng thể và kháng nguyên.

Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu có khả năng ức chế, làm giảm, hoặc ngăn cản tế bào miễn dịch tăng sinh, chẳng hạn như tế bào giết tự nhiên và tế bào T CD8⁺. Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng IL-15 ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC₅₀ nhỏ hơn khoảng 900pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng

IL-15 ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} lớn hơn 0pM và nhỏ hơn khoảng 900pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 có thể ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 1pM đến 500pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 có thể ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 1pM đến 250pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 có thể ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 1pM đến 200pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 có thể ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 1pM đến 150pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 có thể ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 1pM đến 100pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 1pM đến 60pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 5 pM đến 35 pM trong thử nghiệm tăng sinh NK. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu ức chế sự tăng sinh ở nồng độ IC_{50} nằm trong khoảng từ 5 pM đến 30pM trong thử nghiệm tăng sinh NK.

Là một phần của thử nghiệm tăng sinh NK thích hợp, các tế bào chẳng hạn như tế bào CTLL-2, có thể được nuôi cấy và gây tăng sinh bằng cách sử dụng nồng độ thích hợp của phức hợp giữa IL-15 và thụ thể IL-15 alpha. Do đó, thử nghiệm tăng sinh CTLL-2 có thể được sử dụng để xác định IC_{50} của các kháng thể nhằm ức chế tăng sinh. Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng IL-15 được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này được thêm vào dịch nuôi cấy tế bào, và sau đó các tế bào này được ủ trong khoảng thời gian thích hợp, bao gồm 48 giờ, và sau đó được đánh giá về sự tăng sinh hoặc sự ức chế tăng sinh do sự có mặt của kháng thể, bao gồm đánh giá bằng thử nghiệm khả năng sống của tế bào.

Như được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này, các vị trí axit amin gán cho các CDR và FR có thể theo tài liệu Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 và 1991 (cũng được đề cập trong bản mô tả này dưới dạng hệ thống đánh số Kabat). Ngoài ra, các vị trí axit amin gán cho các CDR và FR có thể theo Sơ Đồ Đánh Số Chothia Nâng Cao (Enhanced Chothia Numbering Scheme) (www.bioinfo.org.uk/mdex.html).

Theo hệ thống đánh số của Kabat, các FR và CDR VH có thể được định vị như sau: các gốc từ 1 đến 30 (FR1), từ 31 đến 35 (CDR1), từ 36 đến 49 (FR2), từ 50 đến 65 (CDR2), từ 66 đến 94 (FR3), từ 95 đến 102 (CDR3) và từ 103 đến 113 (FR4), và các FR

và CDR VL được định vị như sau: các gốc từ 1 đến 23 (FR1), từ 24 đến 34 (CDR1), từ 35 đến 49 (FR2), từ 50 đến 56 (CDR2), từ 57 đến 88 (FR3), từ 89 đến 97 (CDR3) và từ 98 đến 107 (FR4). Trong một số trường hợp, vùng biến đổi có thể tăng chiều dài và theo hệ thống đánh số Kabat một số axit amin có thể được chỉ định bằng con số sau đó là chữ cái. Bản mô tả này không giới hạn ở các FR và CDR như được xác định theo hệ thống đánh số Kabat, mà bao gồm tất cả hệ thống đánh số, bao gồm hệ thống đánh số chính tắc hoặc trong tài liệu Chothia *et. al* (1987) J. Mol. Biol. 196:901-17; Chothia *et. al* (1989) Nature 342:877-83; và/hoặc Al-Lazikani *et. al* (1997) J. Mol. Biol. 273:927-48; hệ thống đánh số của Honnegher *et. al* (2001) J. Mol. Biol., 309:657-70; hoặc hệ thống IMGT được thảo luận trong tài liệu Giudicelli *et. al* (1997) Nucleic Acids Res. 25:206-11. Theo khía cạnh ưu tiên, các CDR được xác định theo hệ thống đánh số Kabat.

Theo một số khía cạnh cụ thể, đối với miền phụ CDR2 chuỗi nặng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, theo hệ thống đánh số Kabat, năm axit amin ở đầu tận cùng C có thể không tham gia trực tiếp vào việc liên kết kháng nguyên và, theo đó, cần hiểu rằng một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số năm axit amin ở đầu tận cùng C này có thể được thế bằng axit amin có trong tự nhiên khác mà không có ảnh hưởng bất lợi đáng kể đến việc liên kết kháng nguyên. Theo một số khía cạnh, đối với miền phụ CDR1 chuỗi nhẹ bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, theo hệ thống đánh số Kabat, bốn axit amin ở đầu tận cùng N có thể không tham gia trực tiếp vào việc liên kết kháng nguyên và, theo đó, cần hiểu rằng một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số bốn axit amin ở đầu tận cùng N này có thể được thế bằng axit amin có trong tự nhiên khác mà không có ảnh hưởng bất lợi đáng kể đến việc liên kết kháng nguyên. Ví dụ, như được mô tả bởi Padlan và cộng sự (1995) FASEB J. 9:133-139, năm axit amin ở đầu tận cùng C của CDR2 chuỗi nặng và/hoặc bốn axit amin ở đầu tận cùng N của CDR1 chuỗi nhẹ có thể không tham gia vào việc liên kết kháng nguyên. Theo một số khía cạnh, cả CDR2 chuỗi nặng và CDR1 chuỗi nhẹ đều không tham gia trực tiếp vào việc liên kết kháng nguyên.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17 và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19,

và theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18. Kháng thể có thể chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12, SEQ ID NO.13, hoặc SEQ ID NO.14. Kháng thể có thể còn chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2, SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, hoặc SEQ ID NO.459. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510. Chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3, SEQ ID NO.6, SEQ ID NO.9, SEQ ID NO.456, SEQ ID NO.458, hoặc SEQ ID NO.460.

CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng có thể chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.453 hoặc từ SEQ ID NO.52 đến SEQ ID NO.135. CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng có thể chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số từ SEQ ID NO.136 đến SEQ ID NO.226. CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng có thể chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số từ SEQ ID NO.227 đến SEQ ID NO.272. Các dạng kết hợp thích hợp của các miền CDR1, CDR2, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng được thể hiện trong Fig.vẽ từ Fig.43A đến Fig.43C. Kháng thể chứa các miền CDR1, CDR2, hoặc CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng này, hoặc kháng thể chứa các dạng kết hợp của các miền CDR1, CDR2, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng được thể hiện trong Fig.vẽ từ Fig.43A đến Fig.43C có thể còn chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2, SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, hoặc SEQ ID NO.459. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510. Chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3, SEQ ID NO.6, SEQ ID NO.9, SEQ ID NO.456, SEQ ID NO.458, hoặc SEQ ID NO.460.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, và

theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31, và theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30. Kháng thể có thể còn chứa vùng biến đổi chuỗi nặng. Vùng biến đổi chuỗi nặng có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, SEQ ID NO.4, SEQ ID NO.7, hoặc SEQ ID NO.454.

CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số từ SEQ ID NO.273 đến SEQ ID NO.329. CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số từ SEQ ID NO.330 đến SEQ ID NO.390. CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số từ SEQ ID NO.391 đến SEQ ID NO.452. Các dạng kết hợp thích hợp của các miền CDR1, CDR2, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ được thể hiện trong Fig.vẽ từ Fig.44A đến Fig.44C. Kháng thể chứa các miền CDR1, CDR2, hoặc CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ này, hoặc kháng thể chứa các dạng kết hợp của các miền CDR1, CDR2, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ được thể hiện trong Fig.vẽ từ Fig.44A đến Fig.44C có thể còn chứa vùng biến đổi chuỗi nặng. Vùng biến đổi chuỗi nặng có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, SEQ ID NO.4, SEQ ID NO.7, hoặc SEQ ID NO.454.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17, CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29. Kháng thể có thể còn chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12, SEQ ID NO.13, hoặc SEQ ID NO.14.

Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ

chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30. Kháng thể có thể còn chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12, hoặc SEQ ID NO.13.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19, CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31. Kháng thể có thể còn chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12, SEQ ID NO.13, hoặc SEQ ID NO.14.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31. Kháng thể có thể còn chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12 hoặc SEQ ID NO.14.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự

axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31. Kháng thể có thể còn chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12 hoặc SEQ ID NO.13.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30. Kháng thể có thể còn chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12 hoặc SEQ ID NO.13.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa CDR1 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, CDR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29 trong đó Xaa5 trong SEQ ID NO.29 là F (SEQ ID NO.519). Kháng thể có thể còn chứa FR3 vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.12 hoặc SEQ ID NO.13.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2, SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, hoặc SEQ ID NO.459. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510. Chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, SEQ ID NO.9, SEQ ID NO.456, SEQ ID NO.458, hoặc SEQ ID NO.460.

Kháng thể có thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa, hoặc còn chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa miền phụ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong bảng sau:

	FR1	H1	FR2	H2	FR3	H3	FR4
SEQ ID NO.	10	16	11	19	14	20	15
SEQ ID NO.	10	16	11	18	14	20	15
SEQ ID NO.	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO.	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO.	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO.	10	16	11	18	13	20	15

Kháng thể có thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa, hoặc còn chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa miền phụ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong bảng sau:

	FR1	L1	FR2	L2	FR3	L3	FR4
SEQ ID NO.	21	27	22	28	23	31	24
SEQ ID NO.	21	27	22	28	23	31	24
SEQ ID NO.	21	26	22	28	23	31	24
SEQ ID NO.	21	27	22	28	23	30	24
SEQ ID NO.	21	27	22	28	23	519	24
SEQ ID NO.	21	26	22	28	23	30	24

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454. Kháng thể có thể còn chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2, SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.454, SEQ ID NO.457, hoặc SEQ ID NO.459. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510. Chuỗi nhẹ có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3, SEQ ID NO.6, SEQ ID NO.9, SEQ ID NO.456, SEQ ID NO.458, hoặc SEQ ID NO.460.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.459. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.505. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.506. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.507. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.509. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.510. Kháng thể có thể còn chứa vùng biến đổi chuỗi nặng. Vùng biến đổi chuỗi nặng có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, SEQ ID NO.4, SEQ ID NO.7, hoặc SEQ ID NO.454.

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.9. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.456. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.458. Theo một số khía cạnh ưu tiên, kháng thể chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.460. Kháng thể có thể còn chứa vùng biến đổi chuỗi nặng. Vùng biến đổi chuỗi nặng có thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, SEQ ID NO.4, SEQ ID NO.7, hoặc SEQ ID NO.454.

Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.459. Kháng thể chứa các cặp vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ này tốt hơn nếu gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α).

Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.459. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.505. Kháng

thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.507. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.509. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.510. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.503. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.505. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.506. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.507. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.509. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.510. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8. Kháng thể chứa các cặp vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ này tốt hơn nếu gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α).

Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.9. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.456. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.458. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.460. Kháng thể chứa các cặp vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ này tốt hơn nếu gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α).

Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.9. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.456. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.458. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.460. Kháng thể có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.9. Kháng thể chứa các cặp vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ này tốt hơn nếu gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α).

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit

amin trong trình tự bất kỳ trong, SEQ ID NO.461, SEQ ID NO.462, SEQ ID NO.463, SEQ ID NO.464, SEQ ID NO.465, SEQ ID NO.466, SEQ ID NO.467, SEQ ID NO.468, SEQ ID NO.469, SEQ ID NO.470, SEQ ID NO.471, SEQ ID NO.472, SEQ ID NO.473, SEQ ID NO.474, SEQ ID NO.475, SEQ ID NO.476, SEQ ID NO.477, SEQ ID NO.478, SEQ ID NO.479, SEQ ID NO.480, SEQ ID NO.481, SEQ ID NO.482, SEQ ID NO.483, SEQ ID NO.484, SEQ ID NO.485, SEQ ID NO.486, SEQ ID NO.487, SEQ ID NO.488, SEQ ID NO.489, hoặc SEQ ID NO.490, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ. Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.461, SEQ ID NO.462, SEQ ID NO.463, SEQ ID NO.464, SEQ ID NO.465, SEQ ID NO.466, SEQ ID NO.467, SEQ ID NO.468, SEQ ID NO.469, SEQ ID NO.470, SEQ ID NO.471, SEQ ID NO.472, SEQ ID NO.473, SEQ ID NO.474, SEQ ID NO.475, SEQ ID NO.476, SEQ ID NO.477, SEQ ID NO.478, SEQ ID NO.479, SEQ ID NO.480, SEQ ID NO.481, SEQ ID NO.482, SEQ ID NO.483, SEQ ID NO.484, SEQ ID NO.485, SEQ ID NO.486, SEQ ID NO.487, SEQ ID NO.488, SEQ ID NO.489, hoặc SEQ ID NO.490, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có thể là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.491, SEQ ID NO.492, SEQ ID NO.493, SEQ ID NO.494, SEQ ID NO.495, SEQ ID NO.496, SEQ ID NO.497, SEQ ID NO.498, hoặc SEQ ID NO.499. Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.491, SEQ ID NO.492, SEQ ID NO.493, SEQ ID NO.494, SEQ ID NO.495, SEQ ID NO.496, SEQ ID NO.497, SEQ ID NO.498, hoặc SEQ ID NO.499, và vùng biến đổi chuỗi nặng. Kháng thể chứa các cặp vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ này tốt hơn nếu gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α).

Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.7, SEQ ID NO.454, và SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ. Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.7, SEQ ID NO.454, và SEQ ID NO.4, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ, và vùng biến đổi

chuỗi nhẹ có thể là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, SEQ ID NO.459, SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510. Theo một số khía cạnh, kháng thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, SEQ ID NO.459, SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510 và vùng biến đổi chuỗi nặng.

Kháng thể có thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa cặp VH và VL hoặc chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong bảng sau:

	VH	VL	L
SEQ ID NO.	7	8	9
SEQ ID NO.	454	8	9
SEQ ID NO.	4	455	456
SEQ ID NO.	4	457	458
SEQ ID NO.	4	459	460
SEQ ID NO.	4	5	6

Kháng thể có thể gắn kết đặc hiệu với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α), và chứa cặp VH và VL hoặc chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được thể hiện trong bảng sau:

	VH	VL
SEQ ID NO.	4	8
SEQ ID NO.	4	503
SEQ ID NO.	4	505
SEQ ID NO.	4	509
SEQ ID NO.	4	510
SEQ ID NO.	454	455
SEQ ID NO.	454	503
SEQ ID NO.	454	457
SEQ ID NO.	454	505
SEQ ID NO.	454	406
SEQ ID NO.	454	507
SEQ ID NO.	454	5
SEQ ID NO.	454	509
SEQ ID NO.	454	510

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này liên kết với IL-15, tốt hơn nếu IL-15 của người. Kháng thể có thể liên kết với IL-15 không tạo phức hoặc IL-15 khi ở dạng phức hợp với thụ thể IL-15 alpha (IL-15R-alpha hoặc IL-15R α) - phức hợp IL-15. Theo một số khía cạnh, IL-15 của người chứa

trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.511. Theo một số khía cạnh, IL-15R-alpha chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.512, mà không có đuôi AVI và His. Theo một số khía cạnh, IL-15R-alpha chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.520.

Kháng thể có thể có ái lực với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) với hằng số phân ly (KD) nhỏ hơn khoảng 1×10^{-2} M. Theo một số phương án, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-3} M. Theo các phương án khác, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-4} M. Theo một số phương án, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-5} M. Theo các phương án khác nữa, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-6} M. Theo các phương án khác, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-7} M. Theo các phương án khác, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-8} M. Theo các phương án khác, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-9} M. Theo các phương án khác, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-10} M. Theo các phương án khác nữa, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-11} M. Theo một số phương án, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-12} M. Theo các phương án khác, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-13} M. Theo các phương án khác, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-14} M. Theo các phương án khác nữa, KD nhỏ hơn khoảng 1×10^{-15} M. Theo một số khía cạnh, KD nhỏ hơn khoảng $1,8 \times 10^{-9}$ M. Theo một số khía cạnh, KD nằm trong khoảng từ $1,2 \times 10^{-10}$ M đến 2×10^{-10} M. Theo một số khía cạnh, KD nằm trong khoảng từ $1,3 \times 10^{-10}$ M đến $1,9 \times 10^{-10}$ M. Theo một số khía cạnh, KD nằm trong khoảng từ $1,33 \times 10^{-10}$ M đến $1,93 \times 10^{-10}$ M. Theo một số khía cạnh, KD nằm trong khoảng từ $1,6 \times 10^{-10}$ M đến $1,8 \times 10^{-10}$ M. Theo một số khía cạnh, KD bằng khoảng $1,7 \times 10^{-10}$ M. Các giá trị ái lực này dùng để chỉ các giá trị thu được bằng các phương pháp tiêu chuẩn, bao gồm phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) chẳng hạn như phân tích BIACORE[®] hoặc phân tích bằng cách sử dụng hệ thống Nhúng-và-Đọc OCTET[®] Red 96 (Forte Bio). Theo phương án ưu tiên, hằng số phân ly được xác định bởi SPR.

Trong phân tích BIACORE[®] SPR chung, kháng thể được giữ cố định trên bề mặt chip cảm biến, và cho các nồng độ thích hợp của IL-15 hoặc IL-15 được tạo phức với thụ thể IL-15 alpha đi qua bề mặt này. Sự thay đổi của chỉ số khúc xạ được phát hiện, và sử dụng phần mềm để tạo biểu đồ cảm biến để phân tích. Tương tác giữa kháng thể đã được làm bất hoạt và IL-15 hoặc phức hợp IL-15 có thể được thực hiện trong khoảng thời gian thích hợp bất kỳ, bao gồm từ khoảng 1 đến 2 phút. Nhiệt độ tương tác có thể là nhiệt độ thích hợp bất kỳ, bao gồm khoảng 25 độ C.

Kháng thể liên kết với IL-15 (ví dụ IL-15 của người được tạo phức với IL-15R α) có thể là kháng thể đơn dòng. Tốt hơn nữa, kháng thể là kháng thể chiều dài đầy đủ chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Theo một số khía cạnh, kháng thể chứa dẫn xuất hoặc mảnh hoặc phần của kháng thể mà giữ lại tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên, và tốt hơn nữa là về cơ bản giữ lại ái lực, của phân tử kháng thể bố mẹ chiều dài đầy đủ (ví dụ, đối với IL-15). Ví dụ, dẫn xuất có thể chứa vùng biến đổi đơn lẻ (vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ). Các ví dụ khác về dẫn xuất kháng thể và mảnh kháng thể thích hợp bao gồm, nhưng không làm giới hạn ở, kháng thể có tính đặc hiệu với nhiều epitop, diabody, minibody, FAb, F(Ab')₂, Fd, Fabc, và phân tử Fv, kháng thể chuỗi đơn (Sc), kháng thể Fv chuỗi đơn (scFv), chuỗi nhẹ kháng thể riêng lẻ, chuỗi nặng kháng thể riêng lẻ, thể dung hợp giữa chuỗi kháng thể và phân tử khác, monome hoặc đime chuỗi nặng, monome hoặc đime chuỗi nhẹ, đime gồm có một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ, và các multimer khác. Kháng thể Fv chuỗi đơn có thể là đa hóa trị. Dẫn xuất, mảnh, và/hoặc phần kháng thể có thể được sản xuất theo cách tái tổ hợp và được biểu hiện bởi loại tế bào bất kỳ, tế bào nhân sơ hoặc tế bào nhân chuẩn.

Trong kháng thể có chiều dài đầy đủ, mỗi chuỗi nặng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (trong bản mô tả này viết tắt là HCVR hoặc VH) và vùng không đổi chuỗi nặng. Vùng không đổi chuỗi nặng chứa ba miền, CH1, CH2 và CH3. Mỗi chuỗi nhẹ chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ (trong bản mô tả này viết tắt là LCVR hoặc VL) và vùng không đổi chuỗi nhẹ. Vùng không đổi chuỗi nhẹ chứa một miền, CL. Các vùng VH và VL có thể được chia nhỏ thành các vùng có khả năng siêu biến, gọi là vùng xác định bổ sung (complementarity determining region - CDR), xen kẽ với các vùng được bảo toàn nhiều hơn, được gọi là vùng khung (framework region - FR). Mỗi VH và VL chứa ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu amin đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Thông thường, các đặc tính liên kết kháng nguyên của kháng thể ít có khả năng bị nhiễu loạn bởi sự thay đổi đối với trình tự FR hơn so với bởi sự thay đổi đối với trình tự CDR. Phân tử globulin miễn dịch có thể là loại (ví dụ, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), lớp (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 và IgA2) hoặc lớp phụ bất kỳ.

Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu kháng thể người hoàn toàn. Kháng thể người hoàn toàn là kháng thể trong đó toàn bộ phân tử là ở người hoặc theo cách khác là có nguồn gốc từ người, hoặc bao gồm trình tự axit amin tương đồng với dạng ở người của

kháng thể. Kháng thể người hoàn toàn bao gồm kháng thể được thu lấy từ thư viện gen V của người, ví dụ trong đó các gen người mã hóa vùng biến đổi của kháng thể được biểu hiện tái tổ hợp. Kháng thể người hoàn toàn có thể được biểu hiện ở các sinh vật khác (ví dụ, chuột và công nghệ xenomouse) hoặc tế bào từ các sinh vật khác đã được biến nạp gen mã hóa kháng thể người. Kháng thể người hoàn toàn có thể được biểu hiện trong hệ thống chuột OMNIRAT[®] (OMT, Inc.), theo WO 08/151081. Tuy nhiên kháng thể người hoàn toàn có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hóa bởi trình tự ở người có trong tự nhiên, ví dụ đột biến được đưa vào ngẫu nhiên hoặc đột biến được định hướng vị trí.

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng IL-15 có thể chứa khung protein có nguồn gốc không phải từ globulin miễn dịch. Ví dụ, có thể tham chiếu đến tài liệu tham khảo (Ku *et. al* (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556), mô tả protein xytocrom b562 dạng bó bốn vòng xoắn có hai vòng được ngẫu nhiên hóa để tạo CDR, mà được chọn để liên kết kháng nguyên.

Kháng thể kháng IL-15 có thể chứa cải biến sau dịch mã hoặc các gốc, mà có thể ảnh hưởng đến hoạt tính, thời gian bán thải tuần hoàn, hoặc độ ổn định khi lưu trữ/bảo quản của kháng thể. Ví dụ, kháng thể có thể được metyl hóa, axetyl hóa, glycosyl hóa, sulfat hóa, phosphoryl hóa, carboxyl hóa, và/hoặc amit hóa, hoặc có thể chứa các gốc thích hợp khác đã biết rõ trong lĩnh vực. Các gốc này bao gồm nhóm hóa học bất kỳ hoặc dạng kết hợp của các nhóm thường được tìm thấy trên phân tử globulin miễn dịch trong hệ tuần hoàn hoặc theo cách khác được bổ sung vào kháng thể bằng hệ thống biểu hiện tái tổ hợp, bao gồm hệ thống biểu hiện ở sinh vật nhân sơ và sinh vật nhân chuẩn.

Các ví dụ về sự cải biến chuỗi bên được dự kiến bởi sáng chế bao gồm cải biến của nhóm amino chẳng hạn như bằng cách alkyl hóa khử bằng phản ứng với aldehyt sau đó là khử bằng NaBH₄; amit hóa bằng metylaxetimidat; axyl hóa bằng axetic anhydrit; carbamoyl hóa nhóm amino bằng xyanat; trinitrobenzyl hóa nhóm amino bằng axit 2, 4, 6-trinitrobenzen sulphonic (TNBS); axyl hóa nhóm amino bằng succinic anhydrit và tetrahydrophthalic anhydrit; và pyridoxyl hóa lysin bằng pyridoxal-5-phosphat sau đó là khử bằng NaBH₄.

Nhóm guanidin của gốc arginin có thể được cải biến bằng cách tạo thành các sản phẩm ngưng tụ dị vòng bằng chất phản ứng chẳng hạn như 2,3-butandion, phenylglyoxal

và glyoxal. Nhóm carboxyl có thể được cải biến bằng cách hoạt hóa carbodiimite thông qua sự tạo thành O-acylisourea sau đó là tạo dẫn xuất tiếp, ví dụ thành amit tương ứng. Nhóm sulfhydryl có thể được cải biến bằng các phương pháp chẳng hạn như carboxymethyl hóa bằng axit iodoacetic hoặc iodoacetamid; oxy hóa axit performic thành axit cysteic; tạo thành các disulfua hỗn hợp với các hợp chất thiol khác; phản ứng với maleimide, maleic anhydride hoặc maleimide đã được thế khác; tạo thành dẫn xuất có thủy ngân bằng cách sử dụng 4-chloromercuribenzoate, axit 4-chloromercuriphenylsulfonic, phenylmercury chloride, 2-chloromercuri-4-nitrophenol và các dạng có thủy ngân khác; carbamoyl hóa bằng xyanat ở độ pH kiềm. Gốc tryptophan có thể được cải biến bằng cách, ví dụ oxy hóa bằng N-bromosuccinimide hoặc alkyl hóa vòng indole bằng 2-hydroxy-5-nitrobenzyl bromua hoặc sulfenyl halogenua. Mặt khác gốc tyrosine, có thể được thay đổi bằng cách nitrat hóa bằng tetranitromethane để tạo dẫn xuất 3-nitrotyrosine. Có thể thực hiện cải biến vòng imidazole của gốc histidine bằng cách alkyl hóa bằng dẫn xuất axit iodoacetic hoặc N-carboxyl hóa bằng diethylpyrocarbonate.

Kháng thể kháng IL-15 có thể bao gồm các cải biến mà điều biến thời gian bán thải trong huyết thanh và sự phân bố sinh học, bao gồm nhưng không làm giới hạn ở, các cải biến mà điều biến tương tác của kháng thể với thụ thể Fc sơ sinh (FcRn), thụ thể có vai trò then chốt trong việc bảo vệ IgG khỏi sự dị hóa, và duy trì nồng độ kháng thể trong huyết thanh cao. Sự cải biến điều biến thời gian bán thải trong huyết thanh có thể xảy ra ở vùng Fc của IgG1, IgG2, hoặc IgG4, bao gồm bộ ba đột biến thể M252Y/S254T/T256E (đánh số theo hệ thống đánh số EU (Edelman, GM *et. al* (1969) Proc. Natl. Acad. Mỹ 63:78-85)), như được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,083,784. Có thể xảy ra đột biến thể khác ở các vị trí 250 và 428, *xem tài liệu, ví dụ* Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,217,797, cũng như ở các vị trí 307, 380 và 434, *xem tài liệu, ví dụ* Công Bố Sáng Chế Số WO 00/042072. Các ví dụ về đột biến thể axit amin ở miền không đổi mà điều biến sự liên kết với thụ thể Fc và chức năng theo sau qua trung gian các thụ thể này, bao gồm sự liên kết FcRn và thời gian bán thải huyết thanh, được mô tả trong các Công Bố Mỹ Số 2009/0142340, 2009/0068175, và 2009/0092599. Kháng thể của lớp bất kỳ có thể có lysine đầu tận cùng C chuỗi nặng bị bỏ qua hoặc bị loại bỏ để làm giảm tính không đồng nhất (ΔK). Sự thể S228P (đánh số EU) ở IgG4 của người có thể làm ổn định sự trao đổi nhánh-Fab kháng thể *in vivo* (Labrin *et. al* (2009) Nature Biotechnol. 27:8; 767-773), và sự thể này có thể có mặt cùng lúc với các cải biến M252Y/S254T/T256E và/hoặc ΔK .

Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu chứa miền không đổi ở người. Miền không đổi chuỗi nặng tốt hơn nếu miền không đổi IgG1, IgG2, hoặc IgG4 ở người. Miền không đổi chuỗi nhẹ tốt hơn nếu miền không đổi lambda ở người.

Vùng không đổi IgG1 chuỗi nặng ở người có thể được sử dụng với kháng thể kháng IL-15 có thể được chọn trong số IgG1 của người (SEQ ID NO.32), IgG1 của người (Δ K) (SEQ ID NO.33), IgG1 của người 252Y/254T/256E (SEQ ID NO.34), IgG1 của người 252Y/254T/256E (Δ K) (SEQ ID NO.35), IgG1 của người L235A/G237A (SEQ ID NO.36), IgG1 của người L235A/G237A (Δ K) (SEQ ID NO.37) IgG1 của người L234A/L235A/G237A (SEQ ID NO.38), và IgG1 của người L234A/L235A/G237A (Δ K) (SEQ ID NO.39). Vùng không đổi IgG2 chuỗi nặng ở người có thể được sử dụng với kháng thể kháng IL-15 có thể được chọn trong số IgG2 người (SEQ ID NO.40), IgG2 người (Δ K) (SEQ ID NO.41), IgG2 người A330S/P331S (SEQ ID NO.42), và IgG người (Δ K) (SEQ ID NO.43). Vùng không đổi IgG4 chuỗi nặng ở người có thể được sử dụng với kháng thể kháng IL-15 có thể được chọn trong số IgG4 của người (SEQ ID NO.44), IgG4 của người (Δ K) (SEQ ID NO.45), IgG4 của người S228P (SEQ ID NO.46), IgG4 của người S228P (Δ K) (SEQ ID NO.47), IgG4 của người 228P/252Y/254T/256E (SEQ ID NO.48), IgG4 của người 228P/252Y/254T/256E (Δ K) (SEQ ID NO.49), IgG4 của người 252Y/254T/256E (SEQ ID NO.50), và IgG4 của người 252Y/254T/256E (Δ K) (SEQ ID NO.51).

Kháng thể kháng IL-15 có thể được gắn nhãn, liên kết, hoặc liên hợp với gốc hóa học hoặc gốc phân tử sinh học bất kỳ. Kháng thể được gắn nhãn có thể dùng trong các ứng dụng trị liệu, chẩn đoán, hoặc nghiên cứu cơ bản. Các nhãn/thể liên hợp này có thể phát hiện được, chẳng hạn như chất phát huỳnh quang, mẫu dò phát quang điện hóa, chấm lượng tử, nhãn đồng vị phóng xạ, enzym, protein huỳnh quang, và protein phát quang, hoặc có thể chứa biotin hoặc PEG.

Kháng thể có thể được tạo dẫn xuất bởi nhóm bảo vệ/phong bế đã biết để ngăn cản sự phân cắt phân giải protein hoặc để tăng cường hoạt tính hoặc độ ổn định.

Trình tự polynucleotit mã hóa kháng thể kháng IL-15, các miền của chúng (ví dụ, miền VH và VL), và các miền phụ của chúng (ví dụ, FR và CDR) được đề cập trong sáng chế. Polynucleotit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ARN, ADN, ADN bổ sung, thể lai

của ARN và ADN, và sợi đơn, sợi kép hoặc bộ ba sợi của ARN, ADN, hoặc thể lai của chúng. Trình tự axit nucleic bổ sung cũng nằm trong phạm vi sáng chế.

Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic thứ nhất mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1, SEQ ID NO.4, hoặc SEQ ID NO.7. Polynucleotit có thể còn chứa trình tự axit nucleic thứ hai mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2, SEQ ID NO.5, hoặc SEQ ID NO.8. Polynucleotit có thể còn chứa trình tự axit nucleic thứ hai mã hóa chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3, SEQ ID NO.6, hoặc SEQ ID NO.9. Polynucleotit có thể còn chứa trình tự axit nucleic thứ ba mã hóa vùng không đổi chuỗi nặng kháng thể, chẳng hạn như vùng không đổi bất kỳ trong số các vùng không đổi IgG1, IgG2, hoặc IgG4 được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic thứ nhất mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4, SEQ ID NO.7, hoặc SEQ ID NO.454. Polynucleotit có thể còn chứa trình tự axit nucleic thứ hai mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, SEQ ID NO.459, SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510. Polynucleotit có thể còn chứa trình tự axit nucleic thứ hai mã hóa chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, SEQ ID NO.9, SEQ ID NO.456, SEQ ID NO.458, hoặc SEQ ID NO.460. Polynucleotit có thể còn chứa trình tự axit nucleic thứ ba mã hóa vùng không đổi chuỗi nặng kháng thể, chẳng hạn như vùng không đổi bất kỳ trong số các vùng không đổi IgG1, IgG2, hoặc IgG4 được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic thứ nhất mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2, SEQ ID NO.5, hoặc SEQ ID NO.8. Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic thứ nhất mã hóa chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.3, SEQ ID NO.6, hoặc SEQ ID NO.9. Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic SEQ ID NO.517. Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic SEQ ID NO.518.

Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic thứ nhất mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5, SEQ ID NO.8, SEQ ID NO.455, SEQ ID NO.457, SEQ ID NO.459, SEQ ID NO.503, SEQ ID NO.505, SEQ ID NO.506, SEQ ID NO.507, SEQ ID NO.509, hoặc SEQ ID NO.510. Theo một số khía cạnh, polynucleotit chứa trình tự axit nucleic thứ nhất mã hóa chuỗi nhẹ kháng thể chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.6, SEQ ID NO.9, SEQ ID NO.456, SEQ ID NO.458, hoặc SEQ ID NO.460.

Bất kỳ polynucleotit nào trong số này có thể được chứa trong vector. Do đó, vector chứa polynucleotit được đề cập đến dưới dạng một phần của sáng chế. Vector có thể là vector biểu hiện. Do đó vector biểu hiện tái tổ hợp chứa trình tự mã hóa polypeptit được quan tâm được đề cập đến. Vector biểu hiện có thể chứa một hoặc nhiều trình tự khác, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở trình tự điều hòa, gen đánh dấu chọn lọc, đuôi tinh chế, hoặc tín hiệu polyadenyl hóa. Các yếu tố điều hòa này có thể bao gồm vùng khởi động phiên mã, vùng tăng cường, vị trí liên kết ribosom mARN, hoặc các trình tự mà kiểm soát sự kết thúc phiên mã và dịch mã.

Vector biểu hiện, đặc biệt là vector biểu hiện ở động vật có vú, có thể bao gồm một hoặc nhiều yếu tố không được phiên mã, chẳng hạn như điểm mở đầu sao chép, vùng khởi động và vùng tăng cường thích hợp được liên kết với gen được biểu hiện, các trình tự không được phiên mã bên sườn 5' hoặc 3' khác, trình tự không được dịch mã 5' hoặc 3' (chẳng hạn như vị trí liên kết ribosom cần thiết), vị trí polyadenyl hóa, vị trí ghép nối thể cho và thể nhận, hoặc trình tự kết thúc phiên mã. Điểm mở đầu sao chép mà mang lại khả năng sao chép ở vật chủ cụ thể cũng có thể được kết hợp.

Vector có thể được sử dụng để biến nạp tế bào chủ bất kỳ trong một loạt tế bào chủ đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và tốt hơn nếu tế bào chủ có khả năng biểu hiện kháng thể. Vector bao gồm nhưng không làm giới hạn ở, plasmit, phagomit, cosmit, bacmit, nhiễm sắc thể nhân tạo ở vi khuẩn (bacterial artificial chromosome - BAC), nhiễm sắc thể nhân tạo ở nấm men (yeast artificial chromosome - YAC), và baculovirus, cũng như các vector vi khuẩn, sinh vật nhân chuẩn, nấm men, và virus khác. Tế bào chủ thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở tế bào CHO, tế bào NS0, tế bào HEK293, hoặc dòng tế bào ổn định thuộc sinh vật nhân chuẩn đã biết hoặc đã sản xuất, và cũng bao gồm tế bào vi khuẩn, tế bào nấm men, và tế bào côn trùng.

Kháng thể cũng có thể được sản xuất bởi tế bào lai; phương pháp sản xuất tế bào lai đã được biết rõ và đã được thiết lập trong lĩnh vực.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa kháng thể kháng IL-15. Chế phẩm có thể chứa kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được mô tả và/hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và chất mang có thể chấp nhận được chẳng hạn như chất mang được dụng. Chất mang thích hợp bao gồm môi trường bất kỳ mà không gây trở ngại đối với hoạt tính sinh học của kháng thể và tốt hơn nếu không gây độc đối với vật chủ dùng nó. Chất mang có thể là dung dịch nước. Chế phẩm có thể chứa kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được mô tả và/hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và tá được dụng.

Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng để điều trị bệnh tự miễn, bao gồm bệnh tự miễn trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm, bao gồm bệnh viêm trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng để điều trị rối loạn viêm, bao gồm rối loạn viêm trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa. Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng để điều trị bệnh không dung nạp gluten, bệnh không dung nạp gluten khó chữa, viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, bệnh tiểu đường typ 1, chứng rụng tóc từng vùng cũng như loại ung thư nhất định chẳng hạn như bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T ở đối tượng. Do đó, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh tự miễn trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa, sao cho bệnh tự miễn được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh tự miễn trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh viêm trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa, sao cho bệnh viêm được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh viêm trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu

hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị rối loạn viêm trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa, sao cho rối loạn viêm được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị rối loạn viêm trong đó IL-15 bị rối loạn điều hòa ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh không dung nạp gluten, sao cho bệnh không dung nạp gluten được điều trị ở đối tượng, và bệnh không dung nạp gluten có thể là khó chữa. Bệnh không dung nạp gluten khó chữa (RCD) ảnh hưởng đến bệnh nhân mà đã thất bại trong việc chữa lành và biểu lộ ra các triệu chứng liên tục của bệnh không dung nạp gluten, sau 6-12 tháng dùng khẩu phần không có gluten nghiêm ngặt và khi đã loại trừ các nguyên nhân khác của triệu chứng (bao gồm ác tính). Điều này cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân mà trước đó đã đáp ứng với khẩu phần không có gluten dài hạn, nhưng bây giờ biểu lộ các triệu chứng của bệnh không dung nạp gluten, trong khi vẫn duy trì khẩu phần không có gluten nghiêm ngặt (Rishi et. al *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*:10 537-546 (2016)). Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh không dung nạp gluten ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng để điều trị hoặc ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten, ví dụ như gây ra bởi sự tiêu hóa gluten. Một hoặc nhiều triệu chứng bao gồm chứng đau cơ, chứng đau cơ thể, chứng đau khớp, mệt mỏi, phồng rộp, xì hơi, buồn nôn, chứng chuột rút, chứng táo bón, tiêu chảy, chứng phát ban trên da, đau đầu, chứng đau nửa đầu, trầm cảm, chứng lo âu, chứng đờ đẫn, và dễ cáu gắt. Nhìn chung, phương pháp bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng bị nhạy cảm với gluten mà đã tiếp xúc với gluten sao cho một hoặc nhiều triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten bị ức chế hoặc điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị hoặc

ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị viêm khớp dạng thấp, sao cho viêm khớp dạng thấp được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị viêm khớp dạng thấp ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh vẩy nến, sao cho bệnh vẩy nến được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh vẩy nến ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh viêm ruột, sao cho bệnh viêm ruột được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh viêm ruột ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh tiểu đường typ 1, sao cho bệnh tiểu đường typ 1 được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh tiểu đường typ 1 ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị chứng rụng tóc từng vùng, sao cho chứng rụng tóc từng vùng được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị chứng rụng tóc từng vùng

ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Theo một số khía cạnh, các phương pháp điều trị bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-15, hoặc chế phẩm của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T, sao cho bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T được điều trị ở đối tượng. Kháng thể kháng IL-15 tốt hơn nếu được sử dụng ở hàm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, ví dụ theo nhu cầu hoặc tình trạng của đối tượng. Việc dùng có thể theo hướng dẫn hoặc kiểm soát của người hành nghề y tế.

Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất thuốc. Ví dụ, kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh không dung nạp gluten. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh không dung nạp gluten khó chữa. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị viêm khớp dạng thấp. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh vẩy nến. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm ruột. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh tiểu đường typ 1. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị chứng rụng tóc từng vùng. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T. Kháng thể kháng IL-15 có thể được sử dụng trong sản xuất hoặc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị hoặc ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten, ví dụ việc phơi nhiễm gluten ở bệnh nhân bị nhạy cảm hoặc dị ứng với gluten. Một hoặc nhiều triệu chứng có thể bao gồm chứng đau cơ, chứng đau cơ thể, chứng đau khớp, mệt mỏi, phồng rộp, xì hơi, buồn nôn, chứng chuột rút, chứng táo bón, tiêu chảy, chứng phát ban trên da, đau đầu, chứng đau nửa đầu, trầm cảm, chứng lo âu, chứng thờ ơ, và/hoặc dễ cáu gắt.

Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị bệnh không dung nạp gluten. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị bệnh không dung nạp gluten khó chữa. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị

viêm khớp dạng thấp. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị bệnh vẩy nến. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm ruột. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị bệnh tiểu đường typ 1. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị chứng rụng tóc từng vùng. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T. Kháng thể kháng IL-15 có thể là để sử dụng trong việc điều trị hoặc ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten, ví dụ việc phơi nhiễm gluten ở bệnh nhân bị nhạy cảm hoặc dị ứng với gluten. Một hoặc nhiều triệu chứng có thể bao gồm chứng đau cơ, chứng đau cơ thể, chứng đau khớp, mệt mỏi, phồng rộp, xì hơi, buồn nôn, chứng chuột rút, chứng táo bón, tiêu chảy, chứng phát ban trên da, đau đầu, chứng đau nửa đầu, trầm cảm, chứng lo âu, chứng thờ ơ, và/hoặc dễ cáu gắt.

Sáng chế cũng đề cập kit chứa kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng IL-15, và các kit này có thể được sử dụng để cung cấp kháng thể và các chất khác để sử dụng trong các phương pháp chẩn đoán, nghiên cứu cơ bản, hoặc trị liệu, trong số các phương pháp khác. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị bệnh không dung nạp gluten. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị bệnh không dung nạp gluten khó chữa. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị hoặc ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của sự phơi nhiễm gluten, ví dụ ở bệnh nhân bị nhạy cảm gluten hoặc dị ứng gluten. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị viêm khớp dạng thấp. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị bệnh vẩy nến. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị bệnh viêm ruột. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị bệnh tiểu đường typ 1. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví

dự trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị chứng rụng tóc từng vùng. Theo một số khía cạnh, kit chứa kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng kháng thể trong phương pháp để điều trị bệnh bạch cầu tế bào lympho dạng hạt lớn tế bào T.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để phát hiện IL-15 trong mẫu mô được phân lập từ đối tượng. Nhìn chung, các phương pháp này bao gồm bước cho kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này tiếp xúc với mẫu mô được phân lập từ đối tượng để tạo phức hợp kháng thể-IL-15 với thụ thể IL-15-alpha, và bước phát hiện phức hợp trong mẫu mô. Phương pháp còn có thể bao gồm bước phân lập mẫu mô từ đối tượng. Mẫu mô có thể là từ mô dạ dày-ruột, bao gồm mô thực quản, mô dạ dày, mô ruột non, mô ruột già, và các mô khác từ đường dạ dày-ruột. Kháng thể có thể được liên hợp với nhãn có thể phát hiện được. Kháng thể có thể được phát hiện bằng kháng thể thứ hai mà được gắn nhãn bằng nhãn có thể phát hiện được. Các phương pháp này có thể được thực hiện *in vivo*, *in vitro*, hoặc *in situ*.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để phát hiện phức hợp của IL-15 và thụ thể IL-15 alpha trong mẫu mô được phân lập từ đối tượng. Nhìn chung, các phương pháp này bao gồm bước cho kháng thể kháng IL-15 bất kỳ được mô tả hoặc lấy ví dụ trong bản mô tả này tiếp xúc với mẫu mô được phân lập từ đối tượng để tạo phức hợp kháng thể-kháng nguyên của kháng thể kháng IL-15 liên kết với phức hợp của IL-15 và thụ thể IL-15 alpha, và phát hiện phức hợp kháng thể-kháng nguyên trong mẫu mô. Phương pháp còn có thể bao gồm bước phân lập mẫu mô từ đối tượng. Mẫu mô có thể là từ mô dạ dày-ruột, bao gồm mô thực quản, mô dạ dày, mô ruột non, mô ruột già, và các mô khác từ đường dạ dày-ruột. Kháng thể có thể được liên hợp với nhãn có thể phát hiện được. Kháng thể có thể được phát hiện bằng kháng thể thứ hai được gắn nhãn với nhãn có thể phát hiện được. Các phương pháp này có thể được thực hiện *in vivo*, *in vitro*, hoặc *in situ*.

Các ví dụ sau đây được đưa ra để mô tả sáng chế chi tiết hơn. Chúng được dự định để minh họa, không làm giới hạn, sáng chế. Trong các ví dụ, việc đề cập đến vị trí của gốc là đề cập đến vị trí trong trình tự liên quan như đã nêu trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tạo ra chuột chuyển gen, gây miễn dịch và sản xuất thể lai

1.1 Protein IL-15 và protein IL-15R α

Interleukin 15 của người (IL-15-Interleukin-15) đã được mua (Sigma) hoặc được sản xuất trong hệ thống biểu hiện HEK293F ở động vật có vú, bằng cách sử dụng plasmit mã hóa IL-15 của người và thụ thể IL-15 α (IL-15R α) hòa tan với đuôi HIS và AVI nằm ở đầu tận cùng N (SEQ ID NO.512) theo tỷ lệ 1:1.

1.2 Tạo ra chuột chuyển gen

Chuột chuyển gen được tạo ra như được mô tả trong Công Bố PCT SỐ WO 08/151081. Một cách vắn tắt, cấu trúc biểu hiện meganucleaza được tích hợp vào hệ gen của con vật chủ thể. Sự biểu hiện của meganucleaza trong tế bào mầm dẫn đến sự phá vỡ sợi kép ở gen globulin miễn dịch nội sinh ở chuột. Sự giao phối của các chuột chuyển gen này dẫn đến đời sau có gen globulin miễn dịch nội sinh ở chuột bị đột biến/bất hoạt.

Chuột chuyển gen được cải biến thêm để mang gen globulin miễn dịch người nhân tạo do đó các con chuột có khả năng sản xuất kháng thể có vùng biến đổi người đầy đủ.

1.3 Gây miễn dịch

Để tạo ra kháng thể đơn dòng người đầy đủ đối với phức hợp IL-15 có Thụ thể IL-15-alpha, chuột chuyển gen (được tạo ra như mô tả ở trên) được gây miễn dịch bằng ADN mã hóa IL-15 của người và ADN mã hóa IL-15R α người.

Gây miễn dịch mười con và theo dõi đáp ứng miễn dịch trong toàn bộ tiến trình gây miễn dịch với mẫu huyết tương thu được từ máu dưới hàm dưới. Sàng lọc huyết tương về sự biểu hiện kháng thể bằng ELISA, và chọn những con có độ chuẩn kháng thể kháng IL-15 đủ để dung hợp và tạo thể lai. Những con có độ chuẩn cao được tăng cường qua đường dưới da bằng phức hợp IL-15 tái tổ hợp của người 5 ngày trước khi giết.

1.4 Tạo ra thể lai sản xuất kháng thể đơn dòng đối với phức hợp IL-15

Để tạo ra thể lai sản xuất kháng thể đơn dòng đối với phức hợp IL-15 với thụ thể IL-15-alpha, tế bào lách và tế bào hạch lympho từ những con được gây miễn dịch được phân lập và dung hợp với dòng tế bào đã được làm bất tử. Huyền phù tế bào đơn lẻ của tế bào lympho được dung hợp với P3X63Ag8.653 không tiết ra tế bào u tủy ở chuột (ATCC, CRL-1580). Tế bào được lắng ra đĩa ở xấp xỉ 1×10^5 tế bào/mL trong đĩa vi

chuẩn độ đáy phẳng, sau đó ủ 2 tuần trong môi trường chọn lọc chứa, ngoài các chất phản ứng thông thường, 10% huyết thanh tạo dòng bào thai và 1x HAT (Sigma). Sau đó sàng lọc các giếng riêng lẻ bằng ELISA và BIACORE® đối với kháng thể IgG IL-15 người có ái lực cao.

Ví dụ 2

Sàng lọc thể lai

2.1 Sử dụng ELISA để chọn lọc kháng thể liên kết với phức hợp IL-15 nhưng không liên kết với thụ thể IL-15 α không tạo phức

Các đĩa vi chuẩn độ được phủ bằng IL-15 đã tinh chế hoặc IL-15R α đã tinh chế hoặc phức hợp IL-15 đã tinh chế. Một cách vắn tắt, các đĩa vi chuẩn độ được phủ bằng protein đã tinh chế trong PBS và sau đó phong bế bằng protein không liên quan chẳng hạn như albumin huyết thanh bò (BSA) đã được pha loãng trong PBS. Bổ sung dịch pha loãng có dịch nổi bề mặt thể lai vào mỗi giếng và ủ trong thời gian 1-2 giờ ở nhiệt độ 37°C. Rửa các đĩa này bằng PBS/TWEEN® 20, và sau đó ủ với chất phản ứng đa dòng đặc hiệu ở dê kháng Fc IgG người liên hợp với chất phản ứng phát hiện thích hợp (ví dụ, peroxidaza của cây cải ngựa) phosphataza kiềm trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C. Sau khi rửa, để các đĩa này phát triển với chất nền thích hợp (ví dụ, 3,3',5,5'-tetramethylbenzidin TMD) và phân tích ở OD bằng 405. Thể lai mà sản xuất kháng thể thể hiện khả năng phản ứng dương với phức hợp IL-15 chứ không phải với IL-15R α được chọn để xác định đặc điểm thêm.

2.2 Sử dụng ELISA dựa trên tế bào (cELISA) để chọn lọc kháng thể liên kết với phức hợp IL-15 nhưng không liên kết với thụ thể IL-15 α không tạo phức

Mỗi thể lai được thử nghiệm như trên cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme dựa trên tế bào (cELISA) để chọn lọc kháng thể liên kết với phức hợp IL-15 nhưng không liên kết với IL-15R α không tạo phức.

cELISA được thực hiện như sau. Tế bào HEK được chuyển nạp với ADN mã hóa IL-15 và IL-15R α sao cho chúng biểu hiện phức hợp IL-15. Tế bào HEK đã biến nạp được phủ trên đĩa ELISA và dịch pha loãng của dịch nổi bề mặt thể lai được cấp vào đĩa sao cho nó có thể liên kết với phức hợp IL-15 biểu hiện trên bề mặt của tế bào. Lặp lại thử nghiệm bằng cách sử dụng tế bào HEK đã chuyển nạp với IL-15R α sao cho chúng

biểu hiện IL-15R α không tạo phức. Ưu điểm của việc sử dụng cELISA bên cạnh ELISA cổ điển là phức hợp protein tự nhiên được sử dụng để sàng lọc kháng thể.

Để làm đối chứng dương, sự biểu hiện trên bề mặt tế bào của phức hợp IL-15 hoặc IL-15R α không tạo phức được phân tích bằng cách sử dụng kháng thể Phycoerythrin (PE) kháng IL-15 của người (R&D Systems, Cat. No. IC2471P). Thể lai sản xuất kháng thể thể hiện khả năng phản ứng dương với phức hợp IL-15 chứ không phải với IL-15R α được chọn để xác định đặc điểm thêm.

Sự chọn lọc tiêu biểu của kết quả được thể hiện trên Fig.1. Kháng thể 4 liên kết với IL-15 không tạo phức và phức hợp IL-15, nhưng không liên kết với IL15R α không tạo phức. Kháng thể 1A6 không liên kết với IL-15 không tạo phức, phức hợp IL-15 hoặc, IL-15R α , và không được chọn lọc để xác định đặc điểm thêm. Kháng thể 1B3 liên kết IL-15 không tạo phức, phức hợp IL-15 và IL-15R α . Sự liên kết với IL-15R α không tạo phức là bất lợi bởi vì điều này chỉ ra rằng các dòng này không đặc hiệu IL-15.

Ví dụ 3

Nhận diện kháng thể ứng viên để phát triển thêm

3.1 Thử nghiệm dựa trên tế bào CTLL-2

1500 mẫu thể lai mà liên kết phức hợp IL-15 nhưng không liên kết với IL-15 α được thử nghiệm trong thử nghiệm dựa trên tế bào CTLL-2 chuột để xác định mẫu nào làm trung hòa hoạt tính sinh học của IL-15. Dòng tế bào CTLL-2 có nguồn gốc từ u lympho tế bào T gây độc tế bào (ATCC: TIB-214) và đáp ứng với cả IL-2 và IL-15.

Dịch nổi bề mặt thể lai (kháng thể không tinh chế) được thử nghiệm về khả năng làm trung hòa sự tăng sinh tế bào CTLL-2 do IL-15 gây ra của chúng.

Ủ tế bào CTLL-2 trong môi trường hoàn chỉnh mà không có IL-2 hoặc IL-15 trong thời gian 4 giờ trước khi thử nghiệm. Ủ tế bào CTLL-2 (5×10^4 /giếng) trong đĩa 96 giếng có phức hợp IL-15 với thụ thể IL-15-alpha ở nồng độ 200pM để gây ra sự tăng sinh tế bào. Bổ sung dịch nổi bề mặt thể lai vào đĩa này và ủ trong thời gian 48 giờ. Sau đó đánh giá sự ức chế tăng sinh tế bào bằng cách sử dụng Thử nghiệm Khả năng Sống Tế bào Phát quang CELLTITER-GLO[®] (Promega) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và đọc trên Máy đo Phát quang Vi đĩa GLOMAX[®] 96 (Promega). Dữ liệu không được thể hiện.

3.2 Thử nghiệm BIACORE[®]

Song song với thử nghiệm dựa trên tế bào được mô tả ở trên, 1500 thể lai cũng được thử nghiệm về hoạt tính liên kết phức hợp IL-15 và đo ái lực của chúng. Sử dụng thử nghiệm phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Tiến hành sàng lọc SPR bằng cách sử dụng Cảm biến sinh học BIACORE® 4000 (GE Healthcare) trong thử nghiệm chạy chất phân tích nồng độ đơn lẻ. CM5 Series S (GE Healthcare) được neo vào máy. Tiến hành chuẩn hóa bằng dung dịch Chuẩn hóa Bia (GE Healthcare). Thực hiện định địa chỉ dạng thủy động lực trên chip đã neo vào và cho đi qua điểm kiểm tra chất lượng bên trong.

Kháng thể kháng mảnh Fc chuột (Bethyl A110-136A) được giữ cố định trên bề mặt của chip cảm biến CM5 bằng cách sử dụng kit ghép cặp amin (GE Healthcare). Kháng thể được pha loãng trong natri axetat có độ pH 4,5 đến nồng độ bằng 50 µg/mL để giữ cố định và được giữ cố định trên các Điểm 1, 2, 4, 5 trên các dòng tế bào 1-4 bằng cách sử dụng đệm HBS-EP+ (GE Healthcare) và thời gian ghép cặp là 10 phút. Tất cả các tương tác được đo ở nhiệt độ 25°C. Điều này dẫn đến mức độ cố định nằm trong khoảng từ 10.000 đến 12.000 đơn vị đáp ứng đối với mỗi điểm trên bốn dòng tế bào. Tái tạo tế bào bằng cách sử dụng đệm axit phosphoric 100 mM.

Để đánh giá sự liên kết thể lai, 70µL đệm chạy HBS-EP+ được thêm vào 50µL dịch nổi bề mặt thể lai chuột. Sử dụng phương pháp sau đây:

Khởi động - Tái tạo 3 chu kỳ 10 giây mỗi chu kỳ ở mức 30µL/phút
 Chạy Mẫu: Bắt giữ - Điểm 1 - Dòng tế bào 1-4 - 130 giây phun - 30µL/phút - phun bình thường - 4 mẫu khác nhau được nạp vào ở bước này trên điểm 1 từ mỗi dòng tế bào trong số bốn dòng tế bào Bắt giữ - Điểm 5 - Dòng tế bào 1-4 - 130 giây phun - 30µL/phút - phun bình thường - 4 mẫu khác nhau được nạp vào ở bước này trên điểm 1 từ mỗi dòng tế bào trong số bốn dòng tế bào Mẫu - Tất cả các điểm, Tất cả các dòng tế bào - 60 giây phun, 60 giây tốc độ chậm - 30µL/phút - phun bình thường - phức hợp IL-15 của người (20 µg/ml; mē 491p90A) được phun qua tất cả các dòng tế bào và tất cả các điểm. Tái tạo 1 - 20 giây axit phosphoric 100 mM Tái tạo 2 - 15 giây axit phosphoric 100 mM Tái tạo 3 - 10 giây axit phosphoric 100 mM Giữa mọi đĩa 96 giếng chu kỳ tái tạo khác được thực hiện -cho mỗi chu kỳ khởi động.

Phân tích

Sử dụng phần mềm BiaEvaluation, sự bắt giữ bằng động học được sử dụng để phân tích. Phân tích biểu đồ cảm biến đối với 5-4 và 1-2. Điều này cho phép tín hiệu phức hợp IL-15 bị trừ khỏi điểm mà không chứa kháng thể. Điểm 3 không được sử dụng trong phân tích. Sau đó phân tích từng biểu đồ cảm biến và loại bỏ các mẫu mà biểu lộ không có sự liên kết của kháng thể với phức hợp và chấp nhận các mẫu mà thể hiện sự liên kết với phức hợp IL-15 với thụ thể IL-15-alpha. Tiến hành làm khớp đường cong và thu được bảng số đo ái lực.

3.3 Xác định trình tự vùng biến đổi

Độ tương đồng phân tử của vùng biến đổi kháng thể trong viên thể lai không tạo dòng đã chọn được thiết lập bằng phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược.

Một cách vắn tắt, đĩa 96 giếng chứa viên thể lai được làm tan giá sau khi bảo quản lạnh cryo ở nhiệt độ -80°C trong RNALATER[®] (Thermo). Các đĩa này được quay ở tốc độ 1000 x g trong thời gian 5 phút để tạo viên tế bào và loại bỏ đệm RNALATER[®]. Phân lập ARN từ các đĩa có thể lai bằng cách sử dụng kit tinh chế ARN tổng số 96 giếng GENELUTE[™] (Sigma #RTN9602, RTN9604) theo quy trình của nhà sản xuất. Xác định nồng độ và chất lượng của mẫu ARN thu được bằng cách sử dụng thiết bị quang phổ NANODROP[®] 8000 (Thermo). ARN được phiên mã ngược thành ADN bổ sung bằng cách sử dụng đoạn môi oligo(dT) và enzym phiên mã ngược AccuScript (Agilent #600184). Phản ứng tổng hợp ADN bổ sung được lắp đặt theo quy trình của nhà sản xuất và thực hiện tổng hợp ADN bổ sung ở nhiệt độ 42°C trong thời gian 30 phút.

Tiến hành khuếch đại vùng biến đổi kháng thể người từ thể lai có nguồn gốc từ động vật gặm nhấm chuyển gen bằng PCR bằng cách sử dụng PfuUltraII (Agilent) hoặc ADN polymeraza có độ chính xác cao Q5 (NEB) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Chuỗi nặng được khuếch đại bằng cách sử dụng cặp đoạn môi đặc hiệu với trình tự ADN vùng không đổi chuỗi nặng động vật gặm nhấm và trình tự ADN của trình tự dẫn đầu chuỗi nặng người. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ lambda được khuếch đại tương tự bằng cách sử dụng cặp đoạn môi đặc hiệu với trình tự ADN vùng không đổi lambda người và trình tự ADN của trình tự dẫn đầu chuỗi lambda người.

Sự khuếch đại thành công của vùng biến đổi được xác nhận bằng cách chạy phân phân ước nhỏ của phản ứng PCR trên gel bằng cách sử dụng hệ thống điện di e-gel (Thermo). Tiến hành làm sạch sau PCR đối với các phản ứng bằng cách sử dụng hệ thống

làm sạch PCR 96 giếng GENELUTE™ (Sigma #PCR9604) theo quy trình của nhà sản xuất. Đánh giá nồng độ ADN đã tinh chế thu được bằng cách sử dụng thiết bị quang phổ Nanodrop. Tiến hành xác định trình tự Sanger của các mảnh PCR bằng cách sử dụng oligo đã được thiết kế để liên kết nội tại với sản phẩm khuếch đại chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ. Trình tự ADN thu được dịch mã theo khái niệm thành trình tự axit amin để phân tích thêm trước khi sử dụng chúng trong việc tạo chuỗi kháng thể chiều dài đầy đủ. Vùng biến đổi kháng thể có trình tự axit amin đơn nhất (có ít nhất là một sự thay đổi axit amin trong trình tự đầy đủ) được chọn để chuyển đổi thành kháng thể người chiều dài đầy đủ.

3.4 Tạo ra plasmit để sản xuất kháng thể

Trình tự vùng biến đổi được dịch mã trở lại thành trình tự ADN bằng cách sử dụng công nghệ GENEOPTIMIZER® trước khi tổng hợp ADN thu được *de novo* bằng cách lắp ráp các oligonucleotit tổng hợp (GeneArt, Đức). Các trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đã tổng hợp được tách dòng phụ vào vector biểu hiện động vật có vú chứa vùng không đổi chuỗi nặng IgG1 của người (chẳng hạn như mã số truy cập Swissprot PO1857) hoặc vùng không đổi lambda người (mã số truy cập Swissprot P0CG05) để thu được chuỗi kháng thể chiều dài đầy đủ.

3.5 Sự biểu hiện kháng thể

Kháng thể được sản xuất bằng cách đồng biến nạp các plasmit mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kháng thể vào tế bào EXPI293® (Life Technologies). Một ngày trước khi biến nạp, số lượng tế bào cần cho thử nghiệm được xác định. Đối với mỗi 20 mL dịch biến nạp, cần có $3,6 \times 10^7$ tế bào trong 20 mL Môi trường Biểu hiện EXPI293®. Vào ngày trước khi biến nạp, tế bào được cấy vào ống phản ứng sinh học TPP 50mL ở mật độ bằng $0,9 \times 10^6$ tế bào sống/mL và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C trong khí quyển đã được làm ẩm có 8% CO₂ trong không khí trên máy lắc theo quỹ đạo quay ở tốc độ 200 vòng/phút. Vào ngày biến nạp, số lượng và khả năng sống của tế bào được xác định bằng cách sử dụng máy đếm tế bào tự động. Chỉ sử dụng dịch nuôi cấy có >98% tế bào sống. Đối với mỗi 20 mL dịch biến nạp, phức hợp lipid-ADN được điều chế bằng cách pha loãng 10 µg ADN chuỗi nặng và 10 µg ADN chuỗi nhẹ trong Môi trường Huyết thanh Giảm OPTI-MEM® I (Cat. số 31985-062) đến tổng thể tích bằng 1,0 mL. 54 µL Chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 được pha loãng trong môi trường OPTI-MEM® I đến tổng thể tích bằng 1,0 mL. Cả hai lọ được trộn một cách nhẹ nhàng và được ủ trong thời

gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ủ, ADN đã pha loãng được trộn với Chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 đã pha loãng và hỗn hợp ADN-Chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 được ủ thêm 20 phút ở nhiệt độ trong phòng để tạo thành phức hợp ADN-Chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293. Sau khi ủ, 2 mL phức hợp ADN-Chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293 được thêm vào mỗi ống phản ứng sinh học TPP 50 mL. Đối với ống đối chứng âm, 2 mL môi trường OPTI-MEM® I được thêm vào thay vì phức hợp ADN-Chất phản ứng EXPIFECTAMINE® 293. Tế bào được ủ trong thiết bị ủ có nhiệt độ 37°C có khí quyển đã được làm ẩm bằng 8% CO₂ trong không khí trên máy lắc theo quỹ đạo quay ở tốc độ 200 vòng/phút. Xấp xỉ 16-18 giờ sau biến nạp, 100 µL Chất tăng cường Biến nạp EXPIFECTAMINE® 293 1 và 1,0 ml Chất tăng cường Biến nạp EXPIFECTAMINE® 293 2 được thêm vào mỗi ống. Xấp xỉ 72 giờ sau biến nạp kháng thể được thu hoạch.

3.6 Tinh chế kháng thể

Dịch nuôi cấy của tế bào EXPI293® đã biến nạp được quay giảm tốc trong ống falcon 50 ml ở tốc độ 3000 x g trong thời gian 20 phút, và dịch nổi bề mặt được lọc bằng cách sử dụng bộ lọc 0,22 µm (Corning). Tinh chế dịch nổi bề mặt chứa kháng thể bằng cách sử dụng robot Gilson ASPEC GX274 bằng sắc ký Protein A. Một cách vắn tắt, hộp chứa SPE (Agilent, 12131014) được đóng gói với 1,2 mL nhựa protein A MABSELECT SURE® (GE Healthcare) được làm cân bằng trước với 3 thể tích cột của 1X PBS. 18 mL dịch nổi bề mặt được chạy qua các cột sau đó là 4ml dịch rửa 1X PBS. Mỗi cột được rửa giải trước bằng 0,9mL axit xitric 0,1M, độ pH 2,9. Kháng thể đã tinh chế được rửa giải bằng 2 mL axit xitric 0,1 M, độ pH 2,9. Kháng thể được loại muối trong PBS Sørensen (59,5mM KH₂PO₄, 7,3mM Na₂HPO₄.2H₂O, 145,4mM NaCl (độ pH ~5,8)) bằng cách sử dụng cột PD-10 (GE Healthcare).

3.7 Pha loãng ba điểm trên tế bào CTLL-2

Mỗi kháng thể đã tinh chế được thử nghiệm ở ba dịch pha loãng khác nhau về khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào CTLL2 qua trung gian IL-15 của nó.

Ủ tế bào CTLL-2 trong môi trường hoàn chỉnh mà không có IL-2 hoặc IL-15 trong thời gian 4 giờ trước khi thử nghiệm. Ủ tế bào (5×10^4 /giếng) trong đĩa 96 giếng có 200pM phức hợp IL-15 với thụ thể IL-15-alpha, nồng độ mà gây ra 50% của mức tăng sinh tế bào lớn nhất (EC₅₀). Bổ sung dịch pha loãng kháng thể vào đĩa và ủ trong thời

gian 48 giờ. Ba dịch pha loãng kháng thể kháng IL-15 được sử dụng: 2000pM, 200pM và 20pM. Sau đó đánh giá sự ức chế tăng sinh tế bào bằng cách sử dụng Thử nghiệm Khả năng sống Tế bào Phát quang CELLTITER-GLO® (Promega) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và đọc trên Máy đo Phát quang Vi đĩa GLOMAX® 96 (Promega). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng đơn vị phát quang tương đối (số lượng tế bào sống trong dịch nuôi cấy dựa trên định lượng sự có mặt ATP, chất chỉ thị của tế bào có hoạt tính chuyển hóa).

Đáp ứng liều lượng thô này của khả năng của kháng thể để làm trung hòa về mặt chức năng hoạt tính sinh học của IL-15 được sử dụng để chọn kháng thể để phân tích thêm. Sự chọn lọc kết quả tiêu biểu được thể hiện trên Fig.2A. Kháng thể 4 là chất đối kháng hiệu lực cao của hoạt tính IL-15.

3.8 Đáp ứng liều lượng đầy đủ trên tế bào CTLL-2

Kháng thể đã chọn được chạy trong phiên bản 10-điểm của thử nghiệm tế bào CTLL-2 ở trên nhằm mục đích tạo ra đường cong đáp ứng liều lượng đầy đủ.

Sự chọn lọc kết quả tiêu biểu được thể hiện trên Fig.2B. Đặc tính ức chế tương đối của mỗi kháng thể được đánh giá bằng cách sử dụng giá trị IC₅₀ (nồng độ kháng thể kháng IL-15 mà tại đó sự tăng sinh tế bào giảm một nửa). Trong số các kháng thể được thử nghiệm, kháng thể có hiệu lực nhất là Kháng thể 4 và Kháng thể 10F.

3.9 Đáp ứng liều lượng đầy đủ trên tế bào giết tự nhiên-92

Kháng thể có hiệu lực nhất trong thử nghiệm tế bào CTLL-2 được đưa vào thử nghiệm tế bào khác bằng cách sử dụng tế bào giết tự nhiên-92. Dòng tế bào có nguồn gốc từ u lympho không Hodgkin ác tính NK (ATCC: CRL-2407).

Ủ tế bào giết tự nhiên-92 trong môi trường hoàn chỉnh mà không có IL-2 hoặc IL-15 trong thời gian 4 giờ trước khi thử nghiệm. Ủ tế bào (5×10^4 /giếng) trong đĩa 96 giếng với IL-15 được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha ở 25 pM (EC₅₀) để gây ra sự tăng sinh tế bào. Bổ sung các liều lượng kháng thể vào đĩa và ủ trong thời gian 48 giờ. Sau đó đánh giá sự ức chế tăng sinh tế bào bằng cách sử dụng Thử nghiệm Khả năng sống Tế bào Phát quang CELLTITER-GLO® (Promega) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và đọc trên Máy đo Phát quang Vi đĩa GLOMAX® 96 (Promega) như mô tả ở trên. Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng đơn vị phát quang tương đối.

Sự chọn lọc kết quả tiêu biểu được thể hiện trên Fig.3. Đặc tính ức chế tương đối của mỗi kháng thể được đánh giá bằng cách sử dụng giá trị IC₅₀. Kháng thể 4 có giá trị IC₅₀ ức chế thấp nhất (0,1nM và được xác định là chất ức chế có hiệu lực nhất của sự tăng sinh dựa trên tế bào gây ra bởi IL-15.

Ví dụ 4

Cải biến kháng thể

Kháng thể 4 được thay đổi nhằm mục đích tạo ra ảnh hưởng tích cực lên đặc điểm sinh lý của kháng thể, cũng như cải thiện hiệu lực.

4.1 Định vị các axit amin thiết yếu để liên kết

Các biến thể của kháng thể bố mẹ được tạo ra bằng cách cải biến mỗi gốc trong trình tự CDR và đánh giá ảnh hưởng lên hiệu lực và đặc điểm liên kết của kháng thể (phương pháp quét CDR). Có chín biến thể ở mỗi vị trí CDR được tạo ra bằng cách cải biến các gốc thành alanin (A), axit aspartic (D), histidin (H), lysin (K), loxin (L), glutamin (Q), serin (S), tryptophan (W) hoặc tyrosin (Y). Chín axit amin này được chọn vì phạm vi đặc điểm của chúng sao cho tất cả các đặc điểm chức năng đã được thử nghiệm, như được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chức năng axit amin.

Axit amin	Đặc điểm chức năng
Alanin (A)	Kích thước nhỏ
Axit aspartic (D)	Axit
Histidin (H)	Bazơ; cấu trúc vòng
Lysin (K)	Bazơ
Loxin (L)	Kỵ nước
Glutamin (Q)	Amit
Serin (S)	Ưa nhân
Tryptophan (W)	Thơm
Tyrosin (Y)	Thơm

Điều này dẫn đến việc lựa chọn ~520 biến thể của kháng thể 4 mỗi biến thể này khác biệt so với kháng thể 4 bởi 1 axit amin. Kháng thể được tạo ra như được mô tả trước đó và tiến hành sàng lọc bằng cách sử dụng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt trên hệ thống Biacore T200 (GE Healthcare) bằng cách sử dụng chip CM5 Protein A (GE Healthcare). Đệm chạy được sử dụng là HBS-EP+ (GE Healthcare) và tất cả các tương tác được đo ở nhiệt độ 25°C và tốc độ thu thập dữ liệu được cài đặt đến 10 Hz. Trước khi thực hiện phương pháp, thực hiện chu kỳ khởi động trong đó cả hai dòng tế bào của chip được làm sạch bằng hai xung 60 giây liên tiếp của axit xitric 0,1 M (độ pH 3,0).

Dịch nổi bề mặt của tế bào F EXP1293[®] đồng biểu hiện biến thể kháng thể được pha loãng ở tỷ lệ 1 trong 100 trong HBS-EP+ (GE Healthcare) và phức hợp IL-15 của người được pha loãng đến nồng độ 10 µg/mL trong cùng chất đệm. Kháng thể bị bắt giữ trên dòng tế bào thứ hai của chip và sự liên kết được đo bằng cách phun 30µL phức hợp IL-15 của người ở tốc độ dòng chảy bằng 30µL/phút qua cả hai dòng tế bào và để thời gian phân ly bằng 120 giây. Bề mặt chip được tái tạo giữa các chu kỳ bằng hai xung 60 giây liên tiếp của axit xitric 0,1 M (độ pH 3,0) trên cả hai dòng tế bào.

Dữ liệu từ FC2-1 được sử dụng để phân tích. Biểu đồ cảm biến thu được phân tích bằng cách tạo ra hai điểm báo cáo tùy biến, mỗi điểm được tính trong cửa sổ 1 giây bắt đầu từ 5 giây sau khi phun mẫu (“liên kết sớm”) hoặc 5 giây trước khi kết thúc phân ly (“liên kết muộn”). Kháng thể được xếp hạng dựa trên tỷ lệ của hai điểm báo cáo này (“liên kết muộn”/“liên kết sớm”) dưới dạng ước tính tốc độ phân ly. Mức độ bắt giữ tương đối được sử dụng làm dấu hiệu chỉ thị thô của năng suất. Các kết quả của thử nghiệm cải biến CDR được thể hiện trong Fig.5 đến Fig.34. Fig.5 đến Fig.33 thể hiện các cải biến đơn lẻ mà tạo ra kháng thể được cải thiện (được tô màu xám) và Fig.34 tóm tắt các cải biến đơn lẻ và các đa cải biến đã được thử nghiệm mà tạo ra kháng thể được cải thiện.

Các thử nghiệm này nhận diện các axit amin thiết yếu đối với sự liên kết và hiệu lực cũng như các axit amin có thể được thế mà không làm thay đổi sự liên kết hoặc hiệu lực. Điều ngạc nhiên là, đã phát hiện ra rằng sự thế của axit amin ở vị trí 54 hoặc 56 trong CDR2 của chuỗi nặng bởi axit amin thơm Y hoặc W dẫn đến sự tăng hiệu lực của kháng thể.

Các biến thể khác được tạo ra để thử nghiệm sự thế axit amin ở vị trí 54 hoặc 56 trong CDR2 của chuỗi nặng bằng axit amin thơm phenylalanin (F). Hai biến thể này cũng thể hiện sự tăng hiệu lực trong thử nghiệm tăng sinh tế bào giết tự nhiên-92.

Biến thể kép được tạo ra khi cả hai axit amin ở vị trí 54 hoặc 56 trong CDR2 của chuỗi nặng được cải biến thành Y, W hoặc F. Hiệu lực của biến thể kép được đánh giá trong thử nghiệm tăng sinh tế bào giết tự nhiên-92 như được mô tả trong phần 3.9. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Biến thể kép 54-56.

		Vị trí 54		
		F	Y	W
Vị trí 56	F	4,9pM	6,6pM	3,4pM
	Y	11,2pM	7,4pM	10,1pM
	W	8,3pM	7,6pM	5,1pM

Đã phát hiện ra rằng hiệu quả của việc bao gồm hai axit amin thơm ở vị trí 54 và 56, thay vì phản tác dụng, lại dẫn đến sự cải thiện tích lũy về hiệu lực.

Kháng thể 11 (chứa 54Y và 56Y) cải thiện IC_{50} ít nhất là 10 lần trong thử nghiệm tăng sinh tế bào giết tự nhiên-92 so với kháng thể 4 (Fig.35 và Bảng 3).

4.2 Cải biến kháng thể 4 để làm giảm epitop gây miễn dịch tiềm năng

Để loại bỏ epitop gây miễn dịch tiềm năng trong kháng thể, có thể thực hiện sự thể đối với trình tự peptit để khôi phục trình tự ở vùng này trở lại trình tự kháng thể dòng mầm. Sự thể I82aS ở chuỗi nặng (kháng thể 63) tạo ra trình tự dòng mầm và loại bỏ peptit gây miễn dịch đã dự đoán ở vùng này. Sự thể này không ảnh hưởng đến hiệu lực trong thử nghiệm NK-92, như được thể hiện trong Bảng 3 (kháng thể 63 so với kháng thể 11).

Sự thể N30S ở chuỗi nhẹ (kháng thể 73) tạo ra trình tự dòng mầm và loại bỏ peptit gây miễn dịch đã dự đoán ở vùng này. Sự thể này có ảnh hưởng nhỏ lên hiệu lực trong thử nghiệm NK-92, như được thể hiện trong Bảng 3 (kháng thể 73 so với kháng thể 11).

Khi cả hai sự thể này được kết hợp vào trong một kháng thể, kháng thể 64, quan sát thấy có sự giảm nhẹ về hiệu lực so với kháng thể 11 (Fig.35).

Bảng 3. Danh sách biến thể có khả năng gây miễn dịch giảm

Kháng thể #	Sự thể chuỗi nặng	Sự thể chuỗi nhẹ	IC_{50} (NK-92) theo pM	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.	L đầy đủ SEQ ID NO.
Kháng thể 4	Kiểu đại	WT	148	7	8	9
Kháng thể 11	S54Y + N56Y	WT	6,3	454	8	9
Kháng thể 63	S54Y + N56Y + I82aS	WT	4,21075	4	8	
Kháng thể 64	S54Y + N56Y + I82aS	N30S	13,5975	4	455	456
Kháng thể 65	S54Y + N56Y + I82aS	D92E	42,48	4	503	
Kháng thể 66	S54Y + N56Y + I82aS	S93L	6,0443	4	457	458
Kháng thể 67	S54Y + N56Y + I82aS	S93E	7,688	4	505	
Kháng thể 68	S54Y + N56Y + I82aS	S93F	5,338	4	459	460

Kháng thể #	Sự thể chuỗi nặng	Sự thể chuỗi nhẹ	IC 50 (NK-92) theo pM	VH SEQ ID NO.	VL SEQ ID NO.	L đầy đủ SEQ ID NO.
Kháng thể 69	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+D92E	162,5	4	507	
Kháng thể 70a	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93L	18,178	4	5	6
Kháng thể 71	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93E	26,39	4	509	
Kháng thể 72	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93F	20,93	4	510	
Kháng thể 73	S54Y + N56Y	N30S	11,842	454	455	
Kháng thể 74	S54Y + N56Y	D92E	33,9	454	503	
Kháng thể 75	S54Y + N56Y	S93L	3,136	454	457	
Kháng thể 76	S54Y + N56Y	S93E	7,686	454	505	
Kháng thể 77	S54Y + N56Y	S93F	5,694	454	506	
Kháng thể 78	S54Y + N56Y	N30S+D92E	168	454	507	
Kháng thể 79	S54Y + N56Y	N30S+S93L	12,38	454	5	
Kháng thể 80	S54Y + N56Y	N30S+S93E	22,75	454	509	
Kháng thể 81	S54Y + N56Y	N30S+S93F	17,29	454	510	

4.3 Cải biến kháng thể 64 để cải thiện khả năng sản xuất

Phân tích axit amin của trình tự chuỗi nặng biến đổi và chuỗi nhẹ biến đổi của kháng thể 64 và các kháng thể liên quan nhận ra các axit amin mà có thể trải qua sự isome hóa. Sự thay đổi đối với các axit amin này có thể, theo thời gian, làm thay đổi độ ổn định của kháng thể. Trong chuỗi nhẹ, D92 và S93, được xác định là vị trí isome hóa axit aspartic tiềm năng. Để làm giảm ảnh hưởng tiềm năng của các vấn đề đã được dự đoán này các biến thể của kháng thể 64 được tạo ra chứa sự thể axit amin bảo toàn hoặc bán bảo toàn ở các vị trí này. Các sự thể này và ảnh hưởng của chúng lên hiệu lực của các biến thể thu được liệt kê trong Bảng 4. Fig.35 thể hiện sự chọn lọc tiêu biểu của các biến thể được thử nghiệm trong thử nghiệm tăng sinh tế bào giết tự nhiên-92.

Các cải biến làm tăng cường khả năng sản xuất bằng cách thay đổi D92 dẫn đến việc mất hiệu lực (xem kháng thể 68 so với kháng thể 11). Bất ngờ là việc thay đổi S93 thành L93 dẫn đến việc cải thiện hiệu lực của kháng thể, như được thể hiện trong Bảng 3 và trên Fig.35.

Tóm tắt các cải biến được tạo ra đối với kháng thể 4 để tạo ra kháng thể 70 được nêu trong Bảng 4.

Bảng 4. Tóm tắt cải biến

Vị trí axit amin	Gốc không cải biến (kháng thể 4)	Gốc đã cải biến (kháng thể 70)	Đặc tính được cải thiện
H54	S	Y	Hiệu lực được cải thiện
H56	N	Y	Hiệu lực được cải thiện
H82a	I	S	Loại bỏ epitop gây miễn dịch tiềm năng bằng cách tạo dòng mầm
L30	N	S	Loại bỏ epitop gây miễn dịch tiềm năng bằng cách tạo dòng mầm
L93	S	L	Giảm vị trí isome hóa tiềm năng

Ví dụ 5

Ái lực thụ thể và tính chọn lọc của các biến thể kháng thể 70

Biến thể vùng không đổi của kháng thể 70 được tạo ra. Vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể 70 được tổng hợp trong-khung với miền không đổi phân lớp IgG người được mô tả trong Bảng 5.

Bảng 5. Các biến thể kháng thể 70

Các biến thể kháng thể 70	SEQ ID NO.
Kháng thể 70a	33
Kháng thể 70b	35
Kháng thể 70e	47
Kháng thể 70f	49

IL-15 liên kết và truyền tín hiệu qua phức hợp được tạo nên bởi IL-15R α , IL-2R β và IL-2R γ . Kháng thể được đánh giá về khả năng liên kết IL-15R α của chúng, cũng như xytokin mà dùng chung thụ thể chung IL-2R β / γ chẳng hạn như IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 và IL-21. Các biến thể kháng thể 70 không liên kết với IL-15R α , IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 và IL-21.

Sự liên kết của các biến thể kháng thể 70 với IL-15 của người được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt trên hệ thống BIACORE[®] T200 (GE Healthcare) có sử dụng Chip Cảm biến Protein A (GE Healthcare). Kháng thể bị bắt giữ trên dòng tế bào thứ hai đến mức độ nằm trong khoảng từ 150 đến 200 RU. Xytokin đã tinh chế được pha loãng đến nồng độ 10 μ g/mL trong HBS-EP+. Sự liên kết được đo bằng cách phun 45 μ L của mỗi xytokin ở

tốc độ dòng chảy bằng 30 μ L/phút qua cả hai dòng tế bào và cho phép thời gian phân ly bằng 180 giây. Bề mặt chip được tái tạo giữa các chu kỳ bằng hai xung 10 giây của 50 mM natri hydroxit. Đệm chạy được sử dụng là HBS-EP+ (GE Healthcare) và tất cả các tương tác được đo ở nhiệt độ 25°C và tốc độ thu thập dữ liệu được cài đặt đến 10 Hz.

Tóm tắt về dữ liệu phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt được thể hiện trên Fig.36. Có thể đo ái lực bằng KD (hằng số phân ly cân bằng giữa kháng thể và kháng nguyên của nó). Các biến thể kháng thể 70 có giá trị KD thấp nhất (từ 0,133 đến 0,193 nM), khi so với kháng thể 4 (KD trung bình = 0,629 nM) và AMG714 (KD trung bình = 1,84 nM). Sự khác biệt lớn của KD giữa các biến thể của kháng thể 70 và AMG714 được gây ra bởi tốc độ phân ly (kd). IL-15 phân ly khỏi AMG714 nhanh hơn mười lần so với tốc độ phân ly của IL-15 khỏi các biến thể kháng thể 70. Ngay khi liên kết với IL-15, kháng thể 70 và các biến thể của nó vẫn liên kết lâu hơn và do đó chúng ức chế hoạt tính IL-15 tốt hơn. Điều này được thử nghiệm trong thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào.

Hiệu lực của các biến thể kháng thể 70 và AMG714 được đánh giá trong thử nghiệm tăng sinh NK-92 với IL-15 được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha ở 25 pM (EC₅₀) để gây ra sự tăng sinh tế bào như được mô tả trong Ví dụ 3. Fig.37 và Bảng 6 thể hiện rằng IC₅₀ của các biến thể kháng thể 70 thấp hơn từ 83 đến 98 lần so với IC₅₀ của AMG714. Do đó, kháng thể 70 ức chế hoạt tính IL-15 tốt hơn trong thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào.

Bảng 6: Giá trị IC₅₀ đối với kháng thể kháng IL-15 trong thử nghiệm tăng sinh NK-92

Kháng thể	IC ₅₀ trung bình (pM)	Độ lệch chuẩn	IC ₅₀ nhỏ nhất (pM)	IC ₅₀ lớn nhất (pM)
AMG714	1303,2	666,2	377,8	2653,9
Kháng thể 70a	14,7	3,8	10,2	22,0
Kháng thể 70b	13,3	2,5	10,6	16,6
Kháng thể 70e	15,7	4,7	11,7	20,9
Kháng thể 70f	14,6	5,0	7,3	29,8

Các nghiên cứu tiếp theo với kháng thể 70F dẫn đến ái lực trung bình đối với epitop có KD bằng 430pM. Xem xét cùng nhau, các kết quả này gợi ý rằng các biến thể kháng thể 70 có khả năng liên kết, ái lực và hiệu lực đối với IL-15 của người được cải thiện so với AMG714.

Ví dụ 6

Lập bản đồ epitop của kháng thể 70

Tiến hành lập bản đồ epitop bằng cách sử dụng thử nghiệm quét alanin. Thực hiện phân tích mô hình hóa để xác định các gốc lợ ra có thể có trên IL-15 mà không tham gia vào liên kết IL-15Ra. Sau đó thiết kế cấu trúc IL-15 trong đó mỗi gốc trong số các gốc lợ ra về mặt lý thuyết được thế bằng alanin. Danh sách của các biến thể này được liệt kê trong Bảng 7.

Bảng 7: Danh sách các biến thể alanin IL-15

Gốc	Vị trí	Tỷ lệ phần trăm lợ ra trong dung môi của chuỗi bên
N	1	37,7
V	3	52
N	4	55
S	7	55,1
D	8	26,8
K	10	66,1
K	11	53,6
E	13	35,2
D	14	65,5
L	15	35,2
Q	17	70,7
S	18	79,1
H	20	94,5
S	29	34
D	30	78,8
H	32	57,2
P	33	61,1
S	34	69,8
K	36	46
K	41	63,6
Q	48	61,4
D	56	43,7
A	57	66,7
H	60	56,4
D	61	61
E	64	70,4
I	68	64,6
L	69	31,6
N	72	59,6
S	75	70,2
N	77	77,9
N	79	96,5
V	80	96,9
T	81	91,5
E	82	42,9
S	83	93,8
K	86	65,7
E	92	64,1
K	94	50,5
N	95	59,2

Gốc	Vị trí	Tỷ lệ phần trăm lộ ra trong dung môi của chuỗi bên
K	97	77,1
E	98	37,6
Q	101	49,5
H	105	55,2
Q	108	60,7
M	109	55,4
I	111	41,3
N	112	93,3

Sau đó các cấu trúc này được đồng biểu hiện với IL-15R α và dịch nổi bề mặt từ dịch nuôi cấy biểu hiện được thử nghiệm về sự biểu hiện protein và liên kết với kháng thể 70a bằng cách sử dụng SPR.

Đệm chạy được sử dụng là HBS-EP+ (GE Healthcare). Tất cả các tương tác được đo ở nhiệt độ 25°C và tốc độ thu thập dữ liệu được cài đặt đến 10 Hz. Dữ liệu từ FC2-1 được sử dụng để phân tích. Biểu đồ cảm biến thu được phân tích bằng cách tạo ra hai điểm báo cáo tùy biến, mỗi điểm được tính trong cửa sổ 5 giây bắt đầu từ 10 giây sau khi phun mẫu (“liên kết sớm”) hoặc 10 giây trước khi kết thúc phân ly (“liên kết muộn”). Các giá trị này bị trừ khỏi các giá trị đối với đối chứng không biến nạp và tốc độ phân ly tương đối được ước tính bằng cách trước hết, lấy tỷ lệ của hai điểm báo cáo tùy biến (“liên kết muộn”/“liên kết sớm”) và sau đó, lấy các giá trị thu được dưới dạng phân số của giá trị được tính đối với IL-15 của người kiểu dại được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha (dữ liệu không được thể hiện).

Để xác nhận các kết quả từ phương pháp sàng lọc dịch nổi bề mặt, các mẫu mà thể hiện tốc độ phân ly nhanh hơn so với IL-15 của người kiểu dại được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha được tinh chế và được thử nghiệm lại bằng SPR. Chip Cảm biến Protein A (GE Healthcare) được sử dụng để bắt giữ Kháng thể 70a trên dòng tế bào thứ hai đến mức độ bắt giữ nằm trong khoảng từ 150 đến 200 RU. Các cấu trúc quét alanin IL-15 đã tinh chế được pha loãng đến nồng độ 10 $\mu\text{g/mL}$ trong HBS-EP+ và sau đó tạo ra dãy pha loãng 2 lần. Sự liên kết được đo bằng cách phun 45 μL của mỗi dịch pha loãng ở tốc độ dòng chảy bằng 30 $\mu\text{L/phút}$ qua cả hai dòng tế bào và để thời gian phân ly bằng 600 giây. Bề mặt chip được tái tạo giữa các chu kỳ bằng xung 10 giây của 50 mM natri hydroxit. Đệm chạy được sử dụng là HBS-EP+ (GE Healthcare). Tất cả các tương tác được đo ở nhiệt độ 25°C và tốc độ thu thập dữ liệu được cài đặt đến 10 Hz. Sử dụng dữ liệu từ Fc2-1 để phân tích và làm khớp biểu đồ cảm biến được tạo thành bằng cách sử dụng phương trình Langmuir 1:1 (sử dụng phương pháp làm khớp Rmax cục bộ) để xác định KD. Dữ

liệu được thể hiện trên Fig.38 đối với tất cả các biến thể alanin IL-15 đồng biểu hiện với IL-15R α mà thể hiện sự giảm đi của sự liên kết với kháng thể kháng IL-15 được thử nghiệm. Kháng thể 70a có liên kết thấp với IL-15 đột biến có sự thể Q108A. AMG714 không có sự liên kết hoặc liên kết giảm đáng kể với IL-15 đột biến có sự thể axit amin sau đây: E98A, Q101A, H105A và Q108A. Các kết quả này chỉ ra rằng sự đột biến của 4 axit amin này phá vỡ liên kết của AMG714 với phức hợp IL-15 với thụ thể IL-15-alpha, và chỉ đột biến Q108 phá vỡ liên kết của kháng thể 70a với IL-15 được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha. Các kết quả trên Fig.38 thể hiện rằng đối với các gốc trong IL-15 được thử nghiệm, sự liên kết của kháng thể AMG714 được làm giảm khi thay đổi các gốc này, trong khi đó sự liên kết của kháng thể 70a không được làm giảm bởi sự thay đổi mang lại ái lực cao của kháng thể đối với IL-15; chỉ có sự thay đổi Q108 trong IL-15 dẫn đến sự giảm liên kết của kháng thể 70a.

Vì cả hai kháng thể (kháng thể 70a và AMG714) có liên kết thấp hoặc không có liên kết với thể đột biến Q108A của IL-15, tiến hành sàng lọc bổ sung trên Kháng thể 70a với kháng thể kháng IL-15 khác, mà liên kết phức hợp Q108 và IL-15 kiểu đại với ái lực ngang nhau chứng tỏ thể đột biến Q108A cuộn gập chính xác. Phương pháp quét alanin nhận diện các gốc mà, khi bị đột biến, có thể phá vỡ liên kết của kháng thể với IL-15. Để xác định các gốc chính xác tiếp xúc IL-15 và do đó xác định epitop liên kết Kháng thể 70a, sự tương tác của kháng thể 70a với IL-15 của người được xác định đặc điểm bằng tinh thể học tia X.

Để chuẩn bị cho thử nghiệm kết tinh, IL-15 tái tổ hợp của người được biểu hiện và tinh chế từ vi khuẩn. Fab Kháng thể 70a (trong đó FAb là mảnh liên kết kháng nguyên) được điều chế bằng cách phân cắt bản lẻ kháng thể qua trung gian papain, mà phân tách FAb kháng thể khỏi Fc. FAb được tinh chế thông qua phương pháp sắc ký protein-A tiêu chuẩn và được tạo phức với IL-15. FAb:IL-15 được tinh chế bằng sắc ký loại trừ kích thước và được thiết lập để sàng lọc kết tinh bằng cách sử dụng phương pháp sàng lọc kết tinh ma trận rải rác. Tinh thể cuối cùng được sử dụng để thu thập dữ liệu nhiễu xạ được tạo thành trong 10% polyetylen glycol (PEG) 20000, 20% PEG 500 monometyl ete (MME), 30 mM CaCl₂, 30 mM MgCl₂, 100 mM của hỗn hợp imidazol/natri cacodylat/MES (axit)/đệm Bis-Tris không xác định, độ pH 6,5. Dữ liệu nhiễu xạ được thu thập đối với 2,25 Å ở chùm dòng i04 tại nhà máy Diamond Synchrotron. Cấu trúc được phân giải bằng cách thay thế phân tử sử dụng các cấu trúc đã công bố của các phân tử IL-

15 của người và FAb làm khuôn để xây dựng mô hình. Cấu trúc được tinh chỉnh lặp đi lặp lại dựa trên dữ liệu thử nghiệm để giá trị R/R-tự do bằng 23,6/28,9. Cấu trúc thể hiện rằng vùng biến đổi của kháng thể 70a liên kết ở các vị trí liên kết IL-2R γ và IL-2R β của IL-15 của người, do đó phong bế tương tác của các đơn vị thụ thể đó với IL-15 (Fig.39A và Fig.39B). Điều này được chứng minh thêm bằng cách nhìn vào các tương tác của chuỗi bên IL-15 với chuỗi bên của FAb, so sánh chúng với các chuỗi bên IL-15 tương tác với IL-2R γ và IL-2R β và tìm kiếm các chuỗi bên hoặc gốc giống nhau đối với cả hai tương tác.

Bảng 8 liệt kê các tương tác giữa chuỗi bên IL-15 và chuỗi bên của mảnh FAb của kháng thể 70a. Các chuỗi bên của FAb Kháng thể 70a mà tiếp xúc IL-15 tạo thành paratop của kháng thể 70a và các kháng thể liên quan. Các chú giải được trình bày ở bảng tương ứng với: “tương tác kỵ nước” - tương tác van der Waals giữa các cặp nguyên tử; “qua trung gian nước” - liên kết hydro qua trung gian nước giữa các cặp nguyên tử; “liên kết hydro” - liên kết hydro của các nguyên tử khác loại trong khoảng từ 2,5 đến 3,5Å; “liên kết hydro H-pi ” - liên kết hydro tương ứng với nguyên tử thể cho/thể nhận trong chất thơm

Bảng 8 - Tương tác chuỗi bên của IL-15 với FAb của kháng thể 70a

Gốc IL-15		Fab Kháng thể 70a			
gốc	Tên nguyên tử hóa học	CDR	Gốc	Tên nguyên tử hóa học	Chú giải
Ile6	chuỗi bên	CDR_L1	Tyr31	Vòng phenyl	Tương tác kỵ nước
Ser7	Carbonyl khung	CDR_L1	Arg29	Carbonyl khung	Liên kết hydro qua trung gian nước
Lys10	Nhóm amino	CDR_L1	Leu28	Carbonyl khung	Liên kết hydro
Lys10	Nhóm amino	CDR_L1	Arg29	Carbonyl khung	Liên kết hydro
Lys10	Carbonyl khung	CDR_L1	Tyr32	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Lys10	Phần béo của chuỗi bên	CDR_L1	Tyr32	Vòng phenyl	Tương tác kỵ nước
Glu13	Carboxylat	CDR_H3	Trp99	Nitơ indol	Liên kết hydro
Glu13	Carboxylat	CDR_L2	Lys51	Amit khung	Liên kết hydro qua trung gian nước
Glu13	Carboxylat	CDR_L2	Asn53	Nitơ amit	Liên kết hydro qua trung gian nước
Asp14	Nhóm carboxylat	CDR_L1	Tyr32	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Asp14	Nhóm carboxylat	CDR_L2	Lys51	Nhóm amino	Liên kết hydro

Ser29	Carbonyl khung	CDR_H1	Ser32	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Val31	Carbonyl khung	CDR_H2	Tyr52	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Pro81	Chuỗi bên	CDR_H2	Tyr54	Vòng phenyl	Tương tác kỵ nước
Gln101	Nitơ amit	CDR_H3	Ile97	Carbonyl khung	Liên kết hydro
Val104	Chuỗi bên	CDR_H3	Trp99	Nhóm indol	Tương tác kỵ nước
His105	Nitơ chuỗi bên	CDR_H3	Gly98	Amit khung	Liên kết hydro
His105	Nitơ chuỗi bên	CDR_H1	Ser32	Carbonyl khung	Liên kết hydro
Gln108	Nitơ amit	CDR_L3	Gly95	Carbonyl khung	Liên kết hydro
Gln108	Oxy amit	CDR_L1	Tyr31	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Gln108	Oxy amit	CDR_H3	Gly99	Carbonyl khung	Liên kết hydro qua trung gian nước
Ile111	Carbonyl khung	CDR_L3	Lys95A	Nhóm amino	Liên kết hydro
Asn112	Nitơ amit	CDR_H1	Trp34	Nhóm indol	Liên kết hydro H-pi
Asn112	Carbonyl khung	CDR_H2	Asn58	Nitơ amit	Liên kết hydro
Thr113	Metyl chuỗi bên	CDR_H2	Tyr56	Vòng phenyl	Tương tác kỵ nước
Ser114	Đầu tận cùng C	CDR_L3	Lys95A	Nhóm amino	Liên kết hydro

Tiến hành phân tích tương tự trên cấu trúc tia X của phức hợp thụ thể IL-15 bậc bốn (mã pdb 4GS7). Bảng 9 thể hiện các góc IL-15 quan trọng đối với sự liên kết của phức hợp IL-15 với IL-2R γ và IL-2R β dựa trên liên kết hydro xảy ra giữa các chuỗi bên của IL-15 và chuỗi bên của IL-2R γ và IL-2R β .

Bảng 9 - Tương tác chuỗi bên của IL-15 với IL-2R γ và IL-2R β

Góc IL-15		Góc IL-2R γ		
Góc	Tên nguyên tử hóa học	Góc	Tên nguyên tử hóa học	Chú giải
Asp30	Oxy amit	Asn71	Nitơ chuỗi bên	Liên kết hydro
Asp30	Nhóm carboxylat	Thr105	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
His32	Nitơ chuỗi bên	Asp73	Nhóm carboxylat	Liên kết hydro
Gln108	Oxy amit	Tyr103	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Gln108	Nhóm amino	Pro207	Oxy amit	Liên kết hydro
Gln108	Nhóm amino	Ser211	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Asn112	Nhóm carboxylat	Cys160	Sulfua	Liên kết hydro
Asn112	Nhóm amino	Tyr103	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Góc IL-15		Góc IL-2R β		
Góc	Tên nguyên tử hóa học	Góc	Tên nguyên tử hóa học	Chú giải
Asn1	Nhóm carboxylat	Thr74	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Asp8	Nhóm carboxylat	His133	Nitơ chuỗi bên	Liên kết hydro
Asp8	Nhóm carboxylat	Tyr134	Nhóm hydroxyl	Liên kết hydro
Glu64	Nhóm carboxylat	Arg42	Nhóm amino	Liên kết hydro
Asn65	Nhóm carboxylat	Arg42	Nhóm amino	Liên kết hydro
Asn65	Nhóm carboxylat	Arg42	Nhóm amino	Liên kết hydro
Ser7	Nhóm hydroxyl	Glu136	Nhóm carboxylat	Liên kết hydro
Asn65	Nitơ chuỗi bên	Gln70	Carbonyl khung	Liên kết hydro

Diện tích bề mặt có thể tiếp cận dung môi, tạo nên tương tác của kháng thể 70 với IL-15 của người, là 2270,9 Å². Giá trị này được tính theo PYMOL bằng cách sử dụng phương pháp của Strake và Rupley (1973) *J. Mol. Biol.* 79: 351-71.

Sự so sánh của tương tác chuỗi bên của FAb Kháng thể 70a với IL-15 và tương tác chuỗi bên của chuỗi IL2R beta và gamma với IL-15 xác định một vài gốc chung. S7 (Ser7) tạo liên kết hydro với IL-2R β , và Q108 (Gln108) và N112 (Asn112) tạo liên kết hydro với IL-2R γ , (các Fig.39C-39E). 3 gốc này cũng tạo ra epitop trên IL-15 mà FAb Kháng thể 70a liên kết với nó và tạo liên kết hydro, bằng cách đó ngăn cản sự tương tác của IL-15 với IL-2R β và IL-2R γ .

Cấu trúc bộ ba tyrosin chứa Y52/54/56 ở CDRH2, được phát hiện trong quá trình trưởng thành về ái lực và hiệu lực của kháng thể 70a, là yếu tố quyết định liên kết then chốt của kháng thể với IL-15 của người. Kiểm tra cấu trúc tinh thể (các Fig.39F-39H) có thể thấy rằng cấu trúc này che đậy và bảo vệ các gốc kỵ nước xung quanh vòng xoắn-4 của IL-15 ngăn cản solvat hóa và làm ổn định cấu trúc.

Ví dụ 7

Phát hiện các biến thể liên kết với IL-15 trên tế bào người sơ cấp bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy

Để xác định đặc điểm kháng thể rõ hơn, khả năng liên kết IL-15 của chúng trên tế bào người sơ cấp được thử nghiệm. Tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (PBMC) được phân lập và tinh chế từ lớp phủ màu vàng sẫm bằng cách sử dụng Lymphoprep (Axis-Shield, Lymphoprep) và sự liên kết của Ab dẫn được đánh giá bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy.

Ban đầu 1×10^6 PBMC sống được cấy vào mỗi giếng, trong đĩa polypropylen 96 giếng (Sigma/Corning) và được nhuộm bằng thuốc nhuộm Zombie Violet (Biolegend) trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 4°C. Tế bào được nhuộm tiếp bằng khối TruStain FcX Fc (Biolegend) đã được pha loãng trong đệm FACS trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Để nhuộm bề mặt, PBMC được nhuộm bằng 10 μ g/ml của kháng thể thử nghiệm hoặc kháng thể đối chứng phân lớp (liệt kê trong Bảng 10), và được ủ trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 4°C. Sau khi nhuộm màu miễn dịch, sau đó các mẫu được cố định bằng BD cytofix/cytoperm (BD Biosciences) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và lưu trữ ở nhiệt độ 4°C cho đến khi phân tích. Để nhuộm nội bào, PBMC được cố định bằng BD

cytofix/cytoperm (BD Biosciences) trước khi nhuộm. Phân tích mẫu bằng cách sử dụng BD FACSCanto II (BD Biosciences).

Tiến hành phân biệt kép ban đầu trên tất cả các sự kiện tế bào để loại bỏ khối kết tụ tế bào khỏi phân tích. Tế bào sống được chọn lọc sau khi loại trừ tế bào chết bằng cách sử dụng thuốc nhuộm khả năng sống. Việc cho bạch cầu qua cổng ban đầu đã phân tách các tế bào thành các loại như sau: tế bào $CD3^+CD8^-$, tế bào T $CD3^+CD8^+$, và tế bào T $CD3^+CD8^-$ (được cho là $CD4^+$). Việc phân tích thêm về quần thể $CD3^-$ đã phân tách các tế bào thành tế bào B $CD19^+$ và quần thể tế bào $CD19^-$. Lại cho quần thể sau này đi qua cổng để chọn lọc tế bào giết tự nhiên $CD56dimCD16^+$ và $CD56briCD16dim/-$. Ngoài ra, dựa trên mức độ biểu hiện $CD14$ và $CD16$, bạch cầu đơn nhân (quần thể Hi SSC) được phân chia tiếp thành ba tập hợp con bạch cầu đơn nhân chính: cổ điển ($CD14^+CD16^-$), trung gian ($CD14intCD16int$), và không cổ điển ($CD14dimCD16^+$).

Tiến hành phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm phân tích FLOWJO® V.10.

Bảng 10. Danh sách các kháng thể và thể liên hợp.

Tính đặc hiệu	Thể liên hợp	Dòng	Loài và phân lớp	Nhà cung cấp
Kháng thể của người				
CD3	APC-Vio770	REA613	IgG1 tái tổ hợp của người	Miltenyi Biotec
CD8	VioGreen	BW135/80	IgG2a của chuột	Miltenyi Biotec
CD14	PerCP	TUK4	IgG2a κ của chuột	Miltenyi Biotec
CD16	FITC	REA423	IgG1 tái tổ hợp của người	Miltenyi Biotec
CD19	PE	LT19	IgG1 κ của chuột	Miltenyi Biotec
CD56	PE Vio770	AF12-7H3	IgG1 của chuột	Miltenyi Biotec
IL-15	iFluor647	Kháng thể 70a	IgG1 λ của người	Nội bộ
	iFluor647	Kháng thể 70b	IgG1 λ của người	Nội bộ
	iFluor647	Kháng thể 70e	IgG4 λ của người	Nội bộ
	iFluor647	Kháng thể 70f	IgG4 λ của người	Nội bộ
Kháng thể đối chứng phân lớp				
IgG1 C3 Kháng KLH	iFluor647		IgG1 của người	Nội bộ
IgG4 C3 Kháng KLH	iFluor647		IgG4 của người	Nội bộ
APC: Allophycocyanin; FITC: Fluorescein isothiocyanat; PE: Phycoerythrin; PerCP: Protein peridinin chlorophyll				

Liên kết đại diện của các biến thể kháng thể 70 trên bạch cầu đơn nhân được thể hiện trên Fig.40. Liên kết trung bình của các biến thể kháng thể 70 được phát hiện trên bề mặt tế bào của tất cả các tập hợp con bạch cầu đơn nhân (cổ điển, trung gian và không cổ điển). Mức liên kết cao hơn đã được báo cáo ở liên kết nội bào ở tất cả các tập hợp con

bạch cầu đơn nhân. Sự khác biệt biên về mức độ phát hiện liên kết được tìm thấy giữa các biến thể kháng thể 70. Phát hiện thấy không có liên kết hoặc liên kết thấp ở bề mặt trên tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ và tất cả các tập hợp con của tế bào giết tự nhiên, dữ liệu không được thể hiện. Các kết quả này cho thấy rằng các biến thể kháng thể 70 có thể liên kết IL-15 của người trên tế bào sơ cấp.

Ví dụ 8

Hiệu quả của kháng thể kháng IL-15 trên mô hình động vật

8.1 Sự trung hòa *in vivo* của IL-15 của người và IL-15 được tạo phức với thụ thể IL-15-alpha

Thực hiện nghiên cứu này để xác định mức độ mà IL-15 tái tổ hợp của người hoặc phức hợp IL-15/IL-15R α có thể gây ra sự lan rộng tế bào giết tự nhiên và NKT ở chuột C57BL/6, và mức độ mà kháng thể mẫu theo sáng chế có thể trung hòa sự cảm ứng này.

Cho nhóm có 8 con chuột C57Bl/6 được dùng liều lượng đơn lẻ của kháng thể 70f (ở nồng độ 10, 3, 1, 0,3 hoặc 0,1 mg/kg) hoặc đối chứng phân lớp (10 mg/kg) trong màng bụng (i.p.) vào Ngày 1 (1 giờ trước khi tiêm xytokin lần đầu tiên). Tế bào giết tự nhiên1.1+ được gây cảm ứng bằng cách tiêm trong màng bụng phức hợp IL-15 tái tổ hợp (trong đó IL-15R α là thể khảm Fc) (1,5 μ g/con chuột) hằng ngày trong thời gian 3 ngày từ Ngày 1 đến Ngày 3. Vào Ngày 4, thu lấy lá lách từ chuột. Huyền phù tế bào được điều chế từ toàn bộ lá lách của mỗi con chuột và được đếm trên máy đếm tế bào tự động. Số tế bào giết tự nhiên1.1+ được đánh giá từ huyền phù tế bào bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy dựa trên tỷ lệ % của tổng số tế bào lách. Sử dụng kháng NK-1.1 của chuột liên hợp Phycoerythrin (BD553165). Yêu cầu có 50.000 sự kiện/mẫu trên máy đếm tế bào.

Như được thể hiện trên Fig.41, tiêm phức hợp IL-15/IL-15R α gây ra sự tích lũy tế bào giết tự nhiên1.1+. Có thể ức chế đáng kể sự tích lũy này bằng cách xử lý bằng kháng thể 70f từ 0,3 mg/kg chứ không phải bằng kháng thể đối chứng phân lớp người.

8.2 Hiệu quả của kháng thể kháng IL-15 lên số lượng tế bào giết tự nhiên tuần hoàn ở động vật linh trưởng không phải người

Việc dùng kháng thể kháng IL-15 đã được thể hiện trước đây về việc số lượng tế bào giết tự nhiên tuần hoàn giảm ở khỉ đuôi dài (Lebrec *et. al* (2013) J. Immunol.

191:5551-5558). Để xác định đặc điểm kháng thể 70 rõ hơn, kết quả của hoạt tính IL-15 đối kháng trên tế bào giết tự nhiên tuần hoàn được thử nghiệm *in vivo*. Nhóm gồm 4 con khỉ đuôi dài đực được tiêm tĩnh mạch liều đơn kháng thể 70f ở nồng độ 1 hoặc 10 mg/kg hoặc kháng thể 70b ở nồng độ 10 mg/kg. Số lượng tế bào giết tự nhiên tuần hoàn được định lượng bằng cách biểu hiện chất chỉ thị tế bào giết tự nhiên CD159a (NKG2A), được xác định bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy mẫu máu tổng số trước dùng liều lượng và vào các ngày nghiên cứu 2, 5, 8, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 102, 120 và 150.

Các thời điểm riêng lẻ đối với mỗi con khỉ và số đếm tế bào giết tự nhiên máu ngoại vi (đường nét liền) trung vị được thể hiện trên Fig.42. Việc dùng kháng thể 70f ở nồng độ 1 hoặc 10 mg/kg hoặc kháng thể 70b ở nồng độ 10 mg/kg dẫn đến sự giảm đáng kể dưới số lượng tế bào giết tự nhiên tuần hoàn trước khi dùng liều ở dưới từ ngày nghiên cứu 7 mà được duy trì liên tục đến ngày nghiên cứu 120 ở đa số các con vật.

8.3 Hiệu quả của kháng thể kháng IL-15 trên mô hình khỉ nâu bị bệnh không dung nạp gluten ở động vật linh trưởng không phải người

Bệnh tiêu chảy mạn tính có tên là “bệnh ruột nhạy cảm gluten” đã được mô tả trong tập hợp con của khỉ nâu nuôi nhốt được cho ăn thức ăn chứa gluten. Khi cho ăn khẩu phần chứa gluten, khỉ nâu nhạy cảm gluten thể hiện các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh không dung nạp gluten bao gồm sự có mặt của tự kháng thể transglutaminaza mô ruột, kháng thể huyết thanh kháng gliadin, sự tái hấp thụ dinh dưỡng giảm, sự chuyển hóa chất lạ sinh học giảm, chứng teo lông nhung, độ đa dạng của hệ vi sinh vật đường ruột giảm, tiêu chảy mạn tính, giảm cân, tổ chất dễ mắc ung thư và sự kết hợp gây miễn dịch (liên kết MHC II) (Bethune MT *et. al* (2008) PLoS ONE. 3(2):e1614). Khẩu phần không có gluten làm đảo ngược các đặc điểm lâm sàng, mô học và huyết thanh học này, trong khi đó việc đưa gluten trở lại khẩu phần gây tái phát nhanh. Điều thú vị là, các mẫu sinh thiết từ khỉ nâu nhạy cảm gluten thể hiện sự biểu hiện quá mức IL-15 ở mô hồng tràng (Sestak K *et. al* (2016) Nutrients. 8(7):401.)

Khả năng của kháng thể kháng IL-15 theo sáng chế để ức chế các triệu chứng do gluten gây ra được thử nghiệm ở khỉ nâu mắc bệnh ruột nhạy cảm gluten. Khẩu phần không có gluten (GFD) và khẩu phần chứa gluten (GD) được sử dụng cho cả 6 con khỉ nâu nhạy cảm gluten để gây ra các giai đoạn của sự thuyên giảm và tái phát về mặt miễn dịch, đặc trưng bởi các đáp ứng kháng thể huyết thanh dương tính và âm tính kháng

gliadin (AGA) và kháng transglutaminaza 2 (TG2) như được mô tả trong tài liệu Sestak et. al, 2015; 2016. Sau khi gây tái phát kháng thể AGA/TG2, kháng thể 70f được sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch (i.v.) hàng tuần ở liều lượng bằng 10 mg/kg (BW) cho ba con trong thời gian 28 ngày (Nhóm 1) và ba con trong thời gian 90 ngày (Nhóm 2) trong khi các con khi nàu vẫn được cho ăn khẩu phần chứa gluten. Lấy mẫu sinh thiết ruột ở các giai đoạn của nghiên cứu để đo tỷ lệ chiều cao lông nhung với chiều sâu khe ruột, và số đếm tế bào lympho trong biểu mô (IEL). Sự có mặt của tự kháng thể chống lại transglutaminaza-2 và kháng thể kháng gliadin được đo từ mẫu huyết thanh. Thiết kế nghiên cứu được thể hiện trên Fig.45A.

Đánh giá kháng thể huyết tương (IgG) AGA và TG2, bệnh ruột GS bao gồm đánh giá về hình thái của chiều cao lông nhung ruột non so với chiều sâu khe ruột, tức là tỷ lệ V/C, được thực hiện theo quy trình đã công bố trước đây Sestak et. al, 2015; 2016. Thu lấy mẫu sinh thiết ruột non ở các thời gian tương ứng với sự tái phát miễn dịch (GD) và sự thuyên giảm miễn dịch (GFD), cũng như sự bắt đầu và kết thúc của khoảng thời gian điều trị bằng kháng thể kháng IL-15. Mẫu sinh thiết được thu lấy và xử lý về số đếm tế bào lympho trong biểu mô (IEL) như được mô tả bởi Sestak et. al, 2016.

Kết quả:

Đánh giá mô sinh thiết hỗng tràng thu được từ khi nàu nhạy cảm gluten trước, trong và sau khi điều trị bằng kháng thể kháng IL-15 phát hiện thấy sự cải thiện bệnh ruột tốt hơn khi đánh giá về hình thái của kết cấu mô ruột non, tức là, tỷ lệ của chiều cao lông nhung với chiều sâu khe ruột (V/C). Ở khẩu phần gluten, khi nàu ở cả hai nhóm bị mất đáng kể kết cấu mô chiều cao lông nhung, chiều sâu khe ruột (Fig.45B). Tỷ lệ V/C cải thiện đáng kể khi điều trị bằng kháng thể kháng IL15 ($p<0,0001$) mang lại lợi ích cho cả hai nhóm khi nàu bị celiac, vì tất cả các con được điều trị đều thể hiện chiều cao lông nhung ruột non của chúng tăng lên, tức là, tỷ lệ V/C đến mức độ so sánh được với đối chứng khỏe mạnh, cùng lứa tuổi (Fig.45B).

Để đánh giá hiệu quả của việc điều trị bằng kháng thể kháng IL-15 ở khi nàu nhạy cảm gluten số đếm của IEL ruột non được so sánh giữa các mẫu sinh thiết được lấy tại các thời điểm đại diện cho khẩu phần GD (6 tháng), GFD (3 tháng), và việc điều trị bằng kháng thể kháng IL-15 (ngày 35 và 61) trong khi dùng GD (Fig.45C). So với số đếm IEL được lấy ở thời điểm sớm hơn khi các con vật đang dùng GD, cả hai nhóm điều trị bằng kháng thể kháng IL15 có số đếm IEL thấp hơn đáng kể ($p<0,0001$). Mặc dù được

cho ăn khẩu phần chứa gluten, việc điều trị bằng kháng thể kháng IL15 đo được vào ngày 35 sau khi điều trị (TD35) ở khi nậu Nhóm 1 và vào ngày TD61 ở khi nậu Nhóm 2, dẫn đến sự giảm IEL nhiều hơn ($p < 0,0001$) so với khi kết hợp với 3 tháng dùng GFD (Fig.45C).

Trước khi điều trị, mức độ kháng thể kháng gliadin tăng khi tiếp xúc với gluten và giảm khi dùng khẩu phần không có gluten ở 5/6 con (con 1B không có đáp ứng AGA), chỉ ra rằng các con này nhạy cảm gluten (Fig.45D). Việc điều trị kháng IL-15 làm giảm kháng thể kháng gliadin (AGA) ở 5/5 con mà có mức AGA cao trước khi điều trị, mà bất ngờ là các con này vẫn phơi nhiễm với GD.

Tóm lại, việc điều trị bằng kháng thể kháng IL15 làm giảm sự tổn thương niêm mạc ruột non do gluten gây ra (tỷ lệ V/C được cải thiện), làm giảm viêm niêm mạc ruột non do gluten gây ra (số đếm IEL giảm) và làm giảm kháng thể huyết thanh do gluten gây ra (kháng thể kháng gliadin giảm) như đo được trên mô hình khi nậu mắc bệnh không dung nạp gluten.

Sáng chế không bị giới hạn ở các phương án được mô tả và lấy ví dụ ở trên, mà có khả năng có các thay đổi và cải biến trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể gắn kết đặc hiệu với interleukin-15 của người (IL-15-interleukin-15), trong đó IL-15 này được tạo phức với thụ thể IL-15 alpha (IL-15R α), và trong đó kháng thể này chứa HCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.16, HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.17, HCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.20, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.25, LCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.28, và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.29.
2. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18.
3. Kháng thể theo điểm 1 trong đó kháng thể này chứa LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26 và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30.
4. Kháng thể theo điểm 3, trong đó kháng thể này chứa (i) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và (ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8.
5. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.19, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31, và FR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.14.
6. Kháng thể theo điểm 5, trong đó kháng thể này chứa (i) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.7 và (ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8.
7. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.1 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.2.
8. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này gắn kết với epitop chứa gốc Q108 của IL-15 của người.
9. Chế phẩm chứa kháng thể theo điểm 1 và chất mang hoặc tá dược được dụng.

10. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26, và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30.
11. Chế phẩm chứa kháng thể theo điểm 10 và chất mang hoặc tá dược được dụng.
12. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27 và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31.
13. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.26, và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.31.
14. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.30.
15. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa HCDR2 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.18, LCDR1 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.27, và LCDR3 chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.519.
16. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa (i) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và (ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455.
17. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa (i) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và (ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457.
18. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa (i) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và (ii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.459.
19. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.8.

20. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.510.
21. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.455.
22. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.457.
23. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.506.
24. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5.
25. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.454 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.510.
26. Kháng thể gắn kết với IL-15 trong đó IL-15 này được tạo phức với thụ thể IL-15 alpha (IL-15Ra), chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.4 và trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO.5.

Dịch nối bề mặt thể lại được ủ ở							
tế bào được biến nạp với (CELISA)...		đĩa được phủ với (ELISA)...					
Dòng	Phức hợp IL-15		Phức hợp IL-15		thụ thể IL-15Rα tự do		% dương tính
	rfu	% dương tính	rfu	% dương tính	rfu	% dương tính	
KHÁNG THỂ 1A6	120	12%	150	18%	93	16%	16%
KHÁNG THỂ 1B3	1160	120%	1629	191%	1488	258%	258%
KHÁNG THỂ 2D	972	98%	1280	142%	30	6%	6%
KHÁNG THỂ 4	1534	149%	1242	140%	97	19%	19%
KHÁNG THỂ 10A	1435	119%	1222	139%	57	11%	11%
KHÁNG THỂ 10B	1471	122%	1160	132%	72	14%	14%
KHÁNG THỂ 10F	1235	102%	831	95%	96	19%	19%
KHÁNG THỂ 13E	1435	118%	1362	167%	113	16%	16%
KHÁNG THỂ 5E	994	100%	810	94%	41	10%	10%
KHÁNG THỂ 10H	1137	119%	1752	217%	1440	316%	316%
KHÁNG THỂ 10F-7	43	4%	152	19%	88	19%	19%

Fig.1

Thử nghiệm tăng sinh tế bào CTLL-2

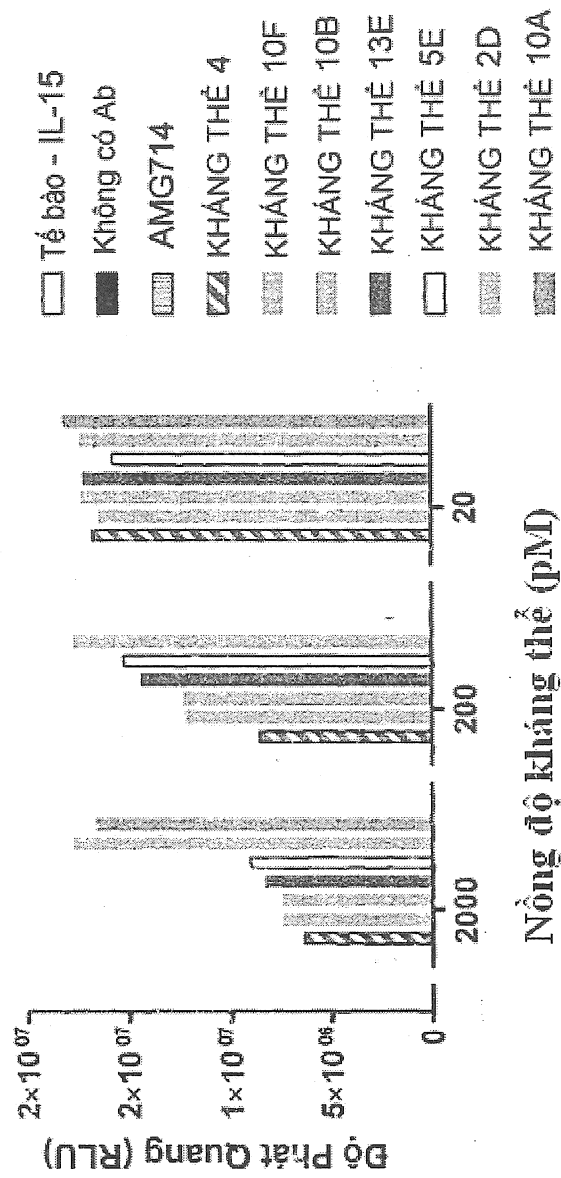


Fig.2A

Thử nghiệm tăng sinh tế bào CTLL-2

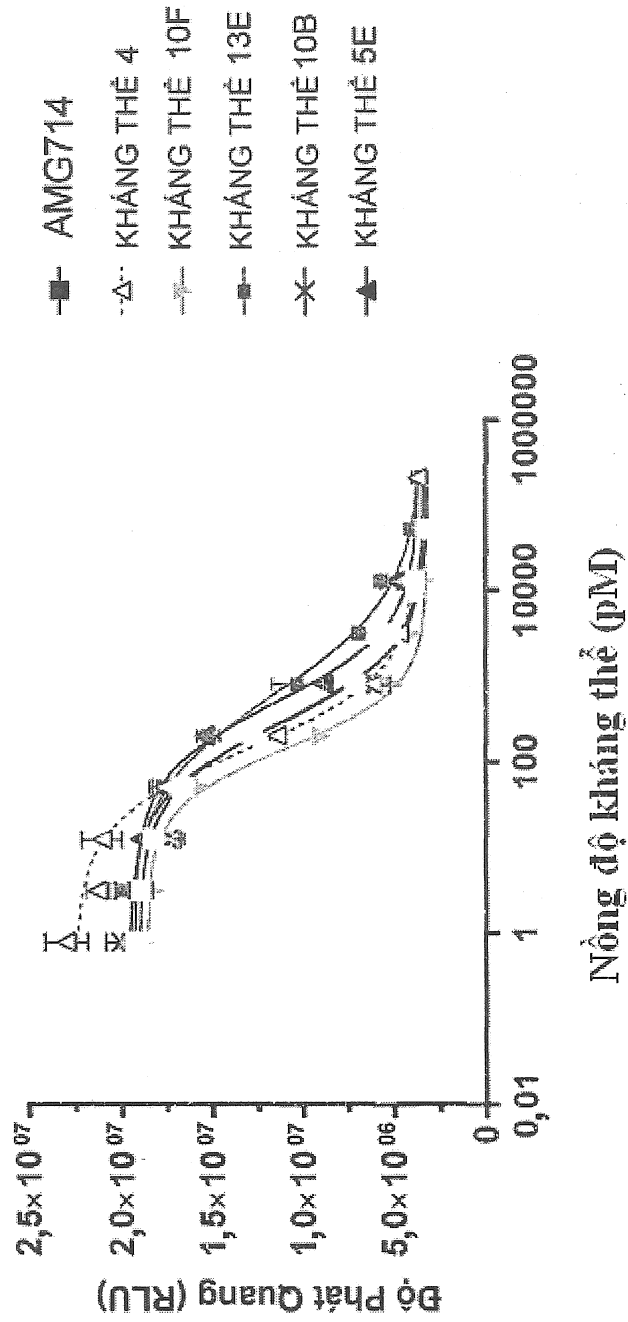


Fig.2B

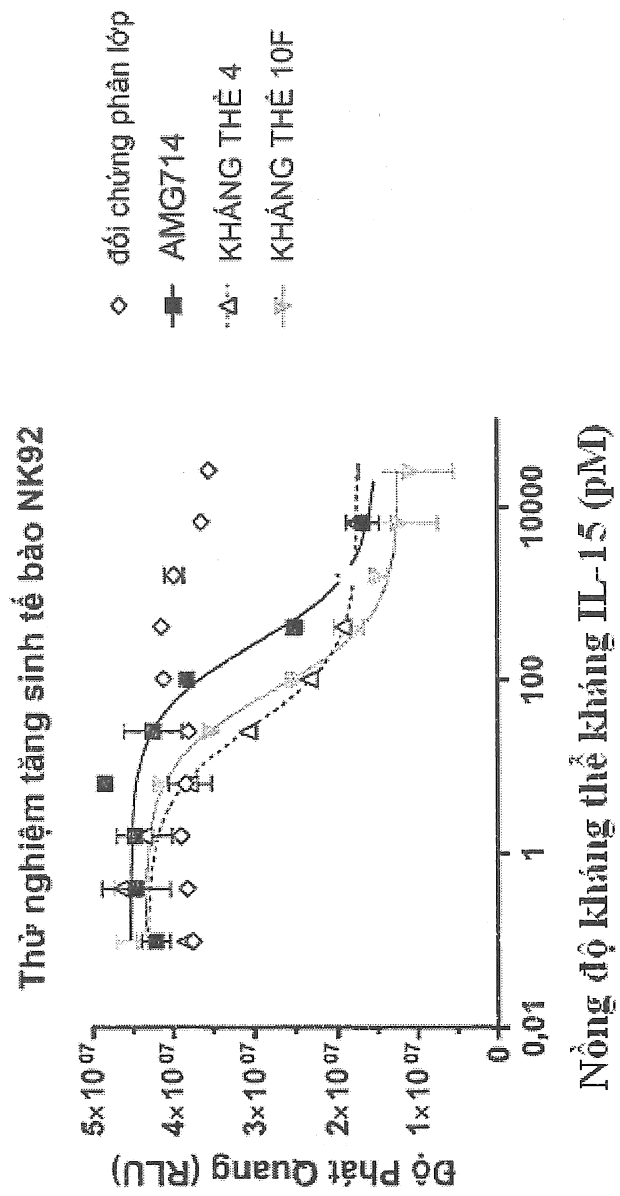


Fig.3

Chạy #	Sự Thê Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
1	VL_Q024A	338,1	1,35E+05	1,55E-04	1,15E-09	138,8	133,3	129,6	0,972
1	VL_Q024L	335,6	1,39E+05	1,60E-04	1,15E-09	139,5	134,5	130,6	0,971
1	VL_Q024Y	324,8	1,39E+05	1,45E-04	1,04E-09	134,3	129,4	126	0,974
1	VL_Q024W	358,3	1,36E+05	1,40E-04	1,03E-09	148,1	142,6	139	0,975
1	VL_Q024K	336,6	1,28E+05	1,65E-04	1,29E-09	134,8	128,4	124,6	0,970
1	VL_G025Q	309,3	8,36E+04	3,88E-04	4,64E-09	110,8	94,3	89,9	0,953
1	VL_G025W	387,8	7,42E+04	7,03E-03	9,47E-08	121	83,8	39,8	0,475
1	VL_G025S	370,9	8,85E+04	3,94E-04	4,45E-09	135	117,3	111,6	0,951
1	VL_G025Y	348,7	7,23E+04	3,65E-03	5,04E-08	115,4	85,9	57,3	0,667
1	VL_G025H	384,3	9,15E+04	2,90E-04	3,17E-09	140,6	123,5	118,8	0,952
1	VL_D026A	353	1,21E+05	1,65E-04	1,36E-09	139,2	131	127,4	0,973
1	VL_D026Q	417,8	1,12E+05	1,81E-04	1,61E-09	160,3	149,7	145,4	0,971
1	VL_D026S	356	1,20E+05	1,69E-04	1,41E-09	140,2	132,1	128,3	0,971
1	VL_D026W	396,7	1,15E+05	1,76E-04	1,53E-09	153,6	144,3	140,1	0,971
1	VL_D026H	366,2	1,19E+05	1,35E-04	1,13E-09	142,2	134,1	130,7	0,975
1	VL_D026K	328,7	1,15E+05	1,79E-04	1,55E-09	128,9	120,3	116,8	0,971

Fig.4

Chạy #	Sự Thố Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	Kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
1	VL_D026K	429,2	1,30E+05	4,78E-04	3,69E-09	175,1	167	156,9	0,940
1	VL_T027A	322,1	9,77E+04	1,94E-04	1,99E-09	118,6	106,3	103,1	0,970
1	VL_T027K	385	6,16E+04	7,42E-03	1,21E-07	111,2	70,3	31,5	0,448
1	VL_T027S	412,1	1,25E+05	6,70E-04	5,37E-09	166,8	157,1	144,7	0,921
1	VL_T027D	331,7	1,28E+05	4,64E-03	3,62E-08	131	114,7	68,6	0,598
1	VL_T027Y	329,6	9,76E+04	4,14E-03	4,24E-08	120,6	98,7	62,1	0,629
1	VL_T027H	369,9	1,09E+05	4,82E-03	4,43E-08	137,8	115,4	67,8	0,588
1	VL_L028A	347,2	6,52E+04	1,15E-03	1,76E-08	118	89,7	78,8	0,878
1	VL_L028K	345,7	1,45E+05	1,22E-03	8,45E-09	7	6,7	5,8	0,866
1	VL_L028Q	336,9	5,98E+04	2,86E-03	4,78E-08	108,5	75,3	54,7	0,726
1	VL_L028Y	403,9	5,26E+04	3,02E-04	5,75E-09	126,1	89,3	86	0,963
1	VL_L028D	376,9	1,26E+05	4,93E-04	3,93E-09	7,1	7,4	7,1	0,959
1	VL_R029A	334,2	1,46E+05	1,63E-04	1,12E-09	146	141,3	137,3	0,972
1	VL_R029K	305,7	1,38E+05	1,66E-04	1,20E-09	129,8	124,5	120,9	0,971
1	VL_R029Q	372,9	1,45E+05	1,49E-04	1,02E-09	162,3	157,6	153,6	0,975
1	VL_R029W	339,7	1,35E+05	1,59E-04	1,18E-09	141,7	135,8	132,1	0,973
1	VL_R029S	348,9	1,45E+05	1,69E-04	1,17E-09	152,6	147,9	143,7	0,972

Fig.5

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ*	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
1	VL_R029L	398,9	1,42E+05	1,51E-04	1,06E-09	171,9	166,7	162,4	0,974
1	VL_R029D	384	1,40E+05	1,50E-04	1,07E-09	167,4	162,4	158,3	0,975
1	VL_R029Y	424,6	1,41E+05	1,39E-04	9,89E-10	180,3	175,3	170,8	0,974
1	VL_R029H	414	1,42E+05	1,35E-04	9,47E-10	177,9	173,3	169,1	0,976
1	VL_N030H	330,4	1,25E+05	3,05E-04	2,45E-09	134,9	127,3	121,9	0,958
1	VL_N030D	421,3	1,35E+05	6,28E-04	4,65E-09	180,2	172,5	159,5	0,925
1	VL_N030Y	357,1	1,39E+05	1,08E-03	7,80E-09	147,6	139,8	122,5	0,876
1	VL_N030W	434,1	1,14E+05	2,75E-03	2,40E-08	169	150,1	110,3	0,735
1	VL_N030S	342,8	1,42E+05	3,42E-04	2,41E-09	146,7	141,2	134,5	0,953
1	VL_N030L	305,5	1,42E+05	3,38E-03	2,38E-08	125,3	114,1	77,6	0,680
1	VL_Y031A	346,4	1,20E+05	3,21E-04	2,67E-09	7,9	7,2	7,1	0,986
1	VL_Y031K	288,3	1,06E+05	2,43E-04	2,29E-09	7,4	6,5	6,3	0,969
1	VL_Y031Q	392,9	1,36E+10	3,54E+02	2,61E-08	19,4	18,2	8,4	0,462
1	VL_Y031S	394	1,59E+05	1,87E-03	1,18E-08	10,7	10,8	9,2	0,852
1	VL_Y031L	3	8,54E+04	4,69E-04	5,49E-09	7,4	5,7	5,4	0,947
1	VL_Y031D	403,2	9,13E+04	5,59E-07	6,13E-12	7,8	7,5	7,6	1,013
1	VL_Y031H	353,6	1,49E+05	8,97E-04	6,00E-09	8,2	8	7,4	0,925

Fig.6

Chạy #	Sự Thê Axít amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (m)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
1	VL_Y032A	401,9	1,05E+05	7,29E-03	6,94E-08	144	112,8	53	0,470
1	VL_Y032K	281,5	8,23E+04	1,74E-03	2,11E-08	101	82,6	67,8	0,821
1	VL_Y032Q	353,6	9,69E+04	4,54E-04	4,69E-09	140,3	124,6	117,8	0,945
1	VL_Y032W	364,2	1,03E+05	2,06E-04	2,00E-09	138,8	126,1	122,5	0,971
1	VL_Y032S	344,3	2,66E+05	5,85E-03	2,20E-08	15,5	15,4	9,6	0,623
1	VL_Y032L	315	1,00E+05	6,45E-04	6,43E-09	125,5	112	103,6	0,925
1	VL_Y032D	353,2	2,21E+05	3,55E-02	1,61E-07	102,1	65,5	10	0,153
1	VL_Y032H	298,7	1,15E+05	1,80E-04	1,56E-09	122,9	114,5	111,3	0,972
1	VL_A033L	339,6	4,58E+04	3,34E-04	7,31E-09	112,5	73	70,1	0,960
1	VL_A033D	363,2	3,60E+04	6,17E-04	1,71E-08	110,3	61,2	56,9	0,930
1	VL_A033Y	389,5	3,93E+04	8,74E-03	2,22E-07	64,5	31,4	12,9	0,411
1	VL_A033Q	375,6	3,21E+04	9,43E-04	2,94E-08	107,5	55,2	49,7	0,900
1	VL_A033W	384	1,09E+05	3,34E-04	3,06E-09	7,4	7,8	7,2	0,923
1	VL_A033H	383,4	4,35E+04	6,08E-03	1,40E-07	101,8	55,7	29,1	0,522
1	VL_A033K	353,9	1,27E+05	8,64E-04	6,82E-09	7,2	7,2	6,4	0,889
1	VL_S034A	380,3	1,36E+05	1,55E-04	1,14E-09	159,2	153,1	149	0,973
1	VL_S034L	361,4	7,86E+04	1,07E-04	1,36E-09	7,1	5,6	5,5	0,982

Fig.7

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/milli giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
1	VL_S034D	388,7	4,67E+04	8,33E-03	1,78E-07	44,9	24,2	10,3	0,426
1	VL_S034Y	351,5	8,05E+04	6,45E-07	8,01E-12	7,3	6	5,9	0,983
1	VL_S034Q	373,7	8,52E+07	6,82E-01	8,00E-09	9,8	10,3	6,7	0,650
1	VL_S034W	355,6	1,16E+05	2,17E-04	1,87E-09	7,3	6,9	6,5	0,942
1	VL_S034H	378,9	7,57E+05	1,33E-01	1,75E-07	68,3	42,3	7,3	0,173
1	VL_G025K	397,5	5,98E+04	5,25E-04	8,78E-09	125,3	93,7	88,1	0,940
1	VL_G025L	394,7	6,02E+04	4,22E-03	7,01E-08	126,9	86,3	54,6	0,633
1	VL_G025D	395,2	1,33E+05	2,31E-04	1,73E-09	165,4	158,3	152,9	0,966
1	VL_D026Y	470,1	1,18E+05	1,54E-04	1,30E-09	184,5	173,8	169,4	0,975
1	VL_I027Q	421,7	1,03E+05	2,51E-03	2,43E-08	161,2	140,1	105,7	0,754
1	VL_I027W	345,4	7,80E+04	4,75E-03	6,08E-08	121,6	90,7	53,4	0,589
1	VL_I027L	380	1,05E+05	2,35E-03	2,44E-08	150	130,6	100,3	0,768
1	VL_I028S	357,7	5,93E+04	4,48E-03	7,55E-08	114,9	76,6	46,7	0,610
1	VL_I028W	404,6	5,44E+04	5,20E-03	9,57E-08	116,3	71,4	41,9	0,587
1	VL_I028H	398,6	5,97E+04	7,56E-04	1,27E-08	134,7	99,8	91,6	0,918
1	VL_N030K	320,8	7,47E+04	1,00E-03	1,34E-08	112	90	80,2	0,891
1	VL_N030Q	379,1	1,20E+05	1,05E-03	8,71E-09	155,4	143,8	126,9	0,882

Fig.8

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mlili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
1	VL_Y031W	343,9	1,84E+05	8,74E-03	4,75E-08	145,1	126,2	48,6	0,385
1	VL_G050L	400,4	5,95E+04	8,12E-04	1,37E-08	126,1	93	84,8	0,912
1	VL_G050D	383	1,50E+05	4,97E-04	3,30E-09	169,8	164,3	154	0,937
1	VL_G050Y	368,2	8,91E+04	8,58E-04	9,62E-09	136,8	117,8	106,4	0,903
1	VL_K051A	358,7	1,48E+05	1,40E-04	9,42E-10	161,6	157	153,1	0,975
1	VL_K051L	391,7	1,40E+05	1,21E-04	8,65E-10	174,7	168,9	165,2	0,978
1	VL_K051Q	361,2	1,43E+05	1,47E-04	1,03E-09	162,8	157,3	153,3	0,975
1	VL_K051Y	312,9	1,34E+05	1,51E-04	1,12E-09	138,8	132,7	129,5	0,976
1	VL_K051S	415,3	7,08E+04	2,25E-04	3,18E-09	163,9	132,4	128,6	0,971
1	VL_K051W	447,3	1,26E+05	1,73E-04	1,38E-09	190,8	182,1	177,3	0,974
1	VL_N052A	320,3	1,34E+05	1,76E-04	1,31E-09	140,3	134,3	130,6	0,972
1	VL_N052Q	430,2	1,27E+05	1,67E-04	1,31E-09	184,9	176,8	172,2	0,974

2	VH_G026A	268,4	1,46E+05	1,85E-04	1,26E-09	107,8	104,7	101,4	0,968
2	VH_G026K	360	1,30E+05	1,78E-04	1,36E-09	145,1	139,5	135,3	0,970
2	VH_G026W	354,4	1,34E+05	1,60E-04	1,19E-09	144,8	140	136	0,971
2	VH_G026S	341,3	1,41E+05	1,66E-04	1,18E-09	143,6	139,4	135,3	0,971

Fig.9

Chạy #	Sự Thê Axít amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
2	VH_G026L	356,7	1,43E+05	1,66E-04	1,16E-09	150,7	147,2	142,8	0,970
2	VH_G026D	363,9	1,47E+05	1,88E-04	1,28E-09	153,9	152,8	148	0,969
2	VH_G026V	341,7	1,38E+05	1,78E-04	1,30E-09	142,1	137,2	133,1	0,970
2	VH_G026H	386,6	1,36E+05	1,85E-04	1,36E-09	160,4	155,9	151,1	0,969
2	VH_G027K	366,2	1,30E+05	1,79E-04	1,38E-09	147,4	141,7	137,3	0,969
2	VH_G027Q	318,7	1,42E+05	1,96E-04	1,38E-09	135,6	131,2	126,9	0,967
2	VH_G027W	303,4	1,38E+05	1,90E-04	1,38E-09	126,8	121,8	117,8	0,967
2	VH_G027S	371,6	1,38E+05	1,77E-04	1,28E-09	154,9	150,8	146,1	0,969
2	VH_G027L	348,8	1,47E+05	1,67E-04	1,14E-09	149,5	145,7	141,3	0,970
2	VH_G027D	314,6	1,44E+05	2,23E-04	1,55E-09	137,2	132,4	127,8	0,965
2	VH_G027V	391,9	1,38E+05	1,82E-04	1,32E-09	164,8	160,3	155,5	0,970
2	VH_G027H	368,6	1,42E+05	1,88E-04	1,33E-09	156,3	152,4	147,6	0,969
2	VH_S028A	373,7	1,42E+05	1,63E-04	1,15E-09	158,8	155	150,5	0,971
2	VH_S028L	336,4	1,41E+05	1,85E-04	1,31E-09	142,9	137,9	133,6	0,969
2	VH_S028Y	342,1	1,39E+05	1,67E-04	1,20E-09	143,7	138,5	134,4	0,970
2	VH_S028W	341,9	1,34E+05	1,95E-04	1,46E-09	141,5	135,6	131,3	0,968
2	VH_S028H	310,9	1,39E+05	1,74E-04	1,25E-09	131,7	126,9	123,1	0,970

Fig.10

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mlit giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
2	VH_5028K	385,6	1,25E+05	1,75E-04	1,40E-09	154,2	147,9	143,6	0,971
2	VH_1029A	368,5	1,38E+05	2,26E-04	1,64E-09	154,2	150,1	144,8	0,965
2	VH_1029K	319,9	1,27E+05	2,42E-04	1,91E-09	123,3	116,8	112,4	0,962
2	VH_1029Q	338,6	1,37E+05	2,24E-04	1,64E-09	140,5	135,9	131,2	0,965
2	VH_1029W	321,1	1,35E+05	2,26E-04	1,68E-09	131,8	125,7	121,4	0,966
2	VH_1029L	371,5	1,42E+05	1,56E-04	1,10E-09	158	153,5	149,1	0,971
2	VH_1029H	351,4	1,33E+05	2,41E-04	1,82E-09	143,5	137	132	0,964
2	VH_5030A	310,2	1,43E+05	1,56E-04	1,09E-09	133,3	128,5	124,9	0,972
2	VH_5030L	328,8	1,34E+05	1,88E-04	1,40E-09	139,3	133,4	129,3	0,969
2	VH_5030D	362,3	1,45E+05	1,88E-04	1,30E-09	159	154,4	149,6	0,969
2	VH_5030Y	358	1,29E+05	1,86E-04	1,44E-09	149,2	142,6	138,3	0,970
2	VH_5030Q	367	1,41E+05	1,39E-04	9,81E-10	157,2	152,4	148,4	0,974
2	VH_5030W	376,4	1,32E+05	1,76E-04	1,33E-09	155,5	149,6	145,1	0,970
2	VH_5030H	380,5	1,41E+05	1,51E-04	1,07E-09	160,7	155,9	151,6	0,972
2	VH_5030K	343,5	1,24E+05	1,61E-04	1,30E-09	136,7	129,7	126	0,971
2	VH_5031A	349,6	1,39E+05	1,78E-04	1,28E-09	148,6	143,4	139,1	0,970
2	VH_5031L	351,2	1,32E+05	1,96E-04	1,48E-09	148,3	142	137,6	0,969

Fig.11

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giờ	ka (1/mili giây)	k _d (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	Liên kết sớm	Liên kết muộn	Liên kết muộn/ Liên kết sớm
2	VH_S031D	363,4	1,37E+05	2,79E-04	2,03E-09	158,3	152,6	146,5	0,960
2	VH_S031Y	371,5	1,35E+05	2,22E-04	1,64E-09	155,9	150,3	145,1	0,965
2	VH_S031Q	334,3	1,40E+05	1,78E-04	1,27E-09	142,5	137,3	133,2	0,970
2	VH_S031W	355,8	1,27E+05	1,75E-04	1,37E-09	142	135,3	131,2	0,970
2	VH_S031H	356,4	1,37E+05	1,95E-04	1,43E-09	150	144,5	139,8	0,967
2	VH_S031K	380,3	1,30E+05	2,73E-04	2,10E-09	156,7	150,7	144,8	0,961
2	VH_S032A	332,3	1,38E+05	1,36E-04	9,87E-10	140,6	135,6	132,2	0,975
2	VH_S032L	366,7	1,30E+05	1,54E-03	1,19E-08	149,7	139,7	116,8	0,836
2	VH_S032D	364,2	1,07E+05	2,77E-03	2,60E-08	149,3	129,9	95,4	0,734
2	VH_S032Y	313,6	1,39E+05	6,63E-04	4,77E-09	130,1	124,3	114,1	0,918
2	VH_S032Q	545,7	1,32E+05	2,52E-04	1,92E-09	224,6	216,9	208,9	0,963
2	VH_S032W	371,9	1,24E+05	3,25E-04	2,63E-09	144,5	137	130,7	0,954
2	VH_S032H	339,4	1,33E+05	5,65E-04	4,24E-09	141,1	133,6	124,1	0,929
2	VH_S032K	386,6	1,17E+05	8,48E-04	7,24E-09	148,9	138,3	124,8	0,902
2	VH_N033A	355,8	1,21E+05	2,63E-04	2,16E-09	146,2	138,5	133,3	0,962
2	VH_N033K	302,3	1,02E+05	2,65E-04	2,60E-09	116,1	105,8	101,6	0,960
2	VH_N033Q	365,1	1,38E+05	1,65E-04	1,19E-09	156,1	152,2	147,8	0,971

Fig.12

Chạy #	Sự Thê Axít amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
2	VH_N033W	381,1	1,31E+05	3,48E-04	2,65E-09	156,5	150,9	143,6	0,952
2	VH_N033S	321,5	1,28E+05	2,41E-04	1,88E-09	134,1	128	123,3	0,963
2	VH_N033L	344	1,29E+05	2,02E-04	1,56E-09	140,6	134,3	129,8	0,966
2	VH_N033D	372,7	1,03E+05	1,25E-03	1,21E-08	148,2	133	115,2	0,866
2	VH_N033Y	377,8	1,38E+05	2,11E-04	1,53E-09	160,5	155,8	150,5	0,966
2	VH_N033H	358,6	1,40E+05	1,41E-04	1,01E-09	153,3	148,6	144,6	0,973
2	VH_N033A	397,2	1,22E+05	2,68E-03	2,20E-08	164,1	148,8	110,1	0,740
2	VH_W034Q	378	1,25E+05	1,90E-03	1,51E-08	153,7	142,4	114,8	0,806
2	Dòng bỏ mẹ	361,4	1,41E+05	1,38E-04	9,82E-10	156,5	151,9	147,9	0,974
2	VH_W034S	446	9,21E+04	2,79E-03	3,03E-08	171,1	143,5	105,4	0,734
2	VH_W034L	335,3	1,33E+05	1,17E-03	8,85E-09	140,8	132,4	115,2	0,870
2	VH_W034D	344,6	1,31E+05	3,31E-03	2,53E-08	150	134,3	92,4	0,688
2	VH_W034H	366,3	1,04E+05	2,61E-03	2,51E-08	139,5	121,5	90,7	0,747
2	VH_W035A	23,7	1,04E+05	6,49E-04	6,21E-09	10,6	9,1	8,4	0,923
2	VH_W035K	20,7	9,20E+04	6,04E-04	6,56E-09	12,4	10,5	9,7	0,924
2	VH_W035Q	76,3	9,27E+04	3,20E-04	3,45E-09	31,1	27,7	26,5	0,957
2	VH_W035Y	327,9	1,38E+05	1,77E-04	1,29E-09	140,7	135,8	131,7	0,970

Fig.13

Chạy #	Sự Thế Axít amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (m)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
2	VH_I029S	334,2	1,39E+05	2,40E-04	1,73E-09	143,3	138,2	133,1	0,963
2	VH_I029D	343,6	1,43E+05	2,52E-04	1,77E-09	152,5	147,5	142,1	0,963
2	VH_I029Y	382,8	1,32E+05	2,09E-04	1,58E-09	159,8	153,7	148,6	0,967
2	VH_W034K	325,8	3,25E+05	4,06E-02	1,25E-07	68,4	48,4	10,8	0,223
2	VL_R091D	1,9	1,05E+05	6,94E-04	6,04E-09	9,3	8,2	7,5	0,915
2	VH_E050S	348,9	1,56E+05	1,86E-03	1,19E-08	155,4	147,7	118,9	0,805
2	VH_E050L	376,3	1,16E+05	7,91E-03	6,81E-08	132,2	105,4	44,2	0,419
2	VH_E050D	367,4	1,35E+05	3,40E-03	2,52E-08	156,5	141,5	96,5	0,682
2	VH_E050Y	379,9	1,07E+05	5,24E-03	4,89E-08	135,7	112,8	63,4	0,562
2	VH_E050H	352,9	1,48E+05	1,02E-03	7,01E-09	152,6	146,2	129	0,882
2	VH_I051A	361,3	1,45E+05	1,84E-04	1,27E-09	158,6	153,9	149,2	0,969
2	VH_I051K	359,9	1,16E+05	3,26E-04	2,81E-09	141,5	132,1	126,2	0,955
2	VH_I051Y	388,4	1,32E+05	1,73E-04	1,32E-09	163,7	156,6	152,1	0,971
2	VL_P055Q	370,6	1,35E+05	1,72E-04	1,27E-09	161,8	155,4	150,9	0,971
2	VL_R054D	377,5	8,42E+04	2,07E-04	2,46E-09	97,6	84,4	81,7	0,968
2	VH_P100Y	350,1	6,91E+04	5,89E-04	8,52E-09	120,7	95,5	89,1	0,933
2	VH_S100aD	393,8	9,83E+04	3,07E-06	3,12E-11	10,1	9,6	9,5	0,990

Fig.14

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
2	VL_S090W	386,1	1,27E+05	4,87E-04	3,84E-09	10,3	10,4	9,9	0,952
2	VL_N089H	400,3	1,40E+05	5,11E-04	3,64E-09	175,2	168,7	157,9	0,936
2	VL_P055H	378,3	1,38E+05	1,44E-04	1,04E-09	164,8	159,7	155,6	0,974
2	VH_Y102A	407,7	1,36E+05	1,20E-04	8,80E-10	173,1	167,7	163,7	0,976
2	VL_N053Y	387,3	1,14E+05	3,56E-04	3,13E-09	157,5	146,8	139,9	0,953
2	VL_S056A	335,5	1,44E+05	1,51E-04	1,05E-09	148,9	144,8	140,8	0,972
2	VL_S056Q	360,8	1,41E+05	1,53E-04	1,09E-09	158,9	153,9	149,8	0,973

3	VH_I097K	479,1	1,38E+05	2,35E-04	1,70E-09	190,3	184,2	173,2	0,940
3	VH_I097S	640,8	1,32E+05	9,43E-04	7,15E-09	259,8	247,3	198,1	0,801
3	VH_I097L	572,5	1,40E+05	3,00E-04	2,15E-09	237,1	229,6	212,9	0,927
3	VH_I097D	585	1,55E+05	4,70E-03	3,04E-08	211,8	192,9	76,3	0,396
3	VH_I097Y	541,7	9,89E+04	2,27E-04	2,29E-09	206,5	186,9	176,6	0,945
3	VH_I097H	559,9	1,22E+05	1,46E-04	1,19E-09	218,6	207,7	199,5	0,961
3	VH_G098K	514	7,22E+04	1,69E-07	2,35E-12	5,7	6,2	7,5	1,210
3	VH_G098W	582,4	1,09E+05	4,29E-07	3,94E-12	4,8	6,5	6,6	1,015
3	VH_G098S	552,6	2,15E+05	3,20E-02	1,48E-07	168,6	111,8	6,6	0,059

Fig.15

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
3	VH_G098D	766,5	1,12E+05	4,84E-02	4,30E-07	153,7	59,5	9,9	0,166
3	VH_G098Y	622,4	7,45E+04	6,00E-09	8,06E-14	5,7	5,9	7	1,186
3	VH_W099A	544,2	9,58E+04	2,74E-07	2,85E-12	5,1	5,9	6,6	1,119
3	VH_W099K	583,7	6,75E+04	9,48E-08	1,40E-12	6	5,4	7	1,296
3	VH_W099Q	564,8	1,65E+05	2,81E-04	1,71E-09	6,4	9,6	8,1	0,844
3	VH_W099Y	610,4	2,12E+05	1,91E-02	9,02E-08	208,5	161,4	13,9	0,086
3	VH_W099S	693,4	1,54E+05	2,69E-07	1,75E-12	5,9	7,4	7,9	1,068
3	VH_W099D	579,5	6,93E+04	3,51E-07	5,08E-12	4,9	5	5,7	1,140
3	VH_W099H	664,4	2,88E+05	3,94E-02	1,37E-07	207,8	139,4	8,4	0,060
3	VH_P100A	600,8	4,80E+05	9,72E-02	2,03E-07	129,4	76,1	7	0,092
3	VH_P100K	532,7	1,00E+05	7,84E-04	7,84E-09	6,1	10,4	7,1	0,683
3	VH_P100Q	638,1	1,47E+05	2,22E-06	1,50E-11	5,5	8,5	7,9	0,929
3	VH_P100W	744,8	9,12E+04	8,95E-07	9,81E-12	6	7,2	8,5	1,181
3	VH_P100S	520,8	7,99E+05	1,93E-01	2,42E-07	109,9	58,3	6,2	0,106
3	VH_P100L	912,7	1,26E+05	2,13E-06	1,69E-11	6,7	10,6	9,9	0,934
3	VH_P100D	679,9	7,17E+04	2,92E-07	4,07E-12	4,8	5,3	6,2	1,170
3	VH_P100H	736,3	1,48E+05	1,32E-04	8,91E-10	15,5	18,5	17,1	0,924

Fig.16

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	ka (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	Liên kết sớm	Liên kết muộn	Liên kết muộn/ liên kết sớm
3	VH_S100aA	655,9	1,16E+05	2,22E-04	1,92E-09	266,8	250,7	236,9	0,945
3	VH_S100aL	617,3	1,27E+05	7,29E-04	5,75E-03	253,9	240,5	202,3	0,841
3	VH_S100aQ	667,6	1,41E+05	1,77E-04	1,25E-09	282,2	274,5	261,8	0,954
3	VH_S100aW	616,1	1,10E+05	5,59E-04	5,08E-09	243,2	224,7	196,7	0,875
3	VH_S100aH	647,1	1,46E+05	2,06E-04	1,41E-09	281,3	274,2	259,9	0,948
3	VH_S100aK	799,8	3,10E+05	4,10E-02	1,32E-07	234,4	159,1	10,3	0,065
3	VH_F100bA	330,8	8,97E+04	4,80E-04	5,34E-09	123,2	107,5	96,2	0,895
3	VH_F100bK	-2,9	9,43E+04	4,28E-03	4,54E-08	5	5	2,2	0,440
3	VH_F100bQ	283,7	7,88E+04	5,62E-04	7,13E-09	102,3	85	74,7	0,879
3	VH_F100bW	14,1	4,24E+05	6,96E-03	1,64E-08	8,8	7,5	2,7	0,360
3	VH_F100bS	355,8	9,81E+04	3,85E-04	3,92E-09	145,3	129,4	118,4	0,915
3	VH_F100bL	744,1	1,81E+05	3,80E-04	2,10E-09	360,2	355,3	325,5	0,916
3	VH_F100bD	-9,8	8,83E+04	1,34E-02	1,51E-07	6,5	4,6	0	0,000
3	VH_F100bH	-0,8	6,00E+04	1,21E-02	2,02E-07	7,2	4,3	0	0,000
3	VH_D101A	140,8	1,46E+05	4,56E-04	3,13E-09	69,4	68	60,8	0,894
3	VH_D101L	-0,6	7,58E+04	1,47E-02	1,94E-07	6	4	-0,2	-0,050
3	VH_D101Q	735,8	1,83E+05	2,54E-04	1,39E-09	343,1	337,8	319	0,944

Fig.17

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
3	VH_D1015	-2	1,57E+05	5,89E-03	3,76E-08	4,6	5,2	1,8	0,346
3	VH_D101W	245,1	1,51E+05	4,03E-04	2,67E-09	109,9	107,2	97,6	0,910
3	VH_D101H	534,2	2,09E+05	4,27E-04	2,04E-09	259	255,1	232,6	0,912
3	VH_D101K	698,6	2,13E+05	4,12E-04	1,93E-09	321,1	315,4	289,4	0,918
3	VH_Y102K	899,4	2,73E+05	2,21E-04	8,08E-10	450,8	451,8	430,5	0,953
3	VH_Y102Q	763,5	3,30E+05	2,37E-04	7,17E-10	394,6	396,2	376,4	0,950
3	VH_Y102W	660,2	3,26E+05	2,43E-04	7,46E-10	346,9	348,4	330,1	0,947
3	VH_Y102L	778,2	1,33E+05	1,56E-04	1,17E-09	328,1	316,4	303,2	0,958
3	VH_Y102D	339,3	1,51E+05	2,60E-04	1,72E-09	146,5	143,6	134,2	0,935
3	VH_Y102H	720	1,37E+05	1,62E-04	1,19E-09	308,2	298,4	285,7	0,957
3	VH_E095A	819,8	9,76E+04	4,61E-04	4,77E-09	298,7	269,4	241	0,895
3	VH_E095K	621,7	5,79E+10	2,61E+02	4,51E-09	12,5	19,9	11,2	0,563
3	VH_E095Q	0,5	9,82E+04	4,84E-03	4,93E-08	5	4,1	1,1	0,268
3	VH_E095W	735,9	1,09E+05	5,16E-10	4,71E-15	7,6	8,4	10,4	1,238
3	VH_E095S	158	1,13E+05	8,78E-04	7,78E-09	67,4	62,1	50,2	0,808
3	VH_E095L	873,7	9,70E+04	6,37E-04	6,57E-09	314,3	281,6	241,9	0,859
3	VH_E095D	776,9	8,75E+04	9,77E-04	1,12E-08	259,2	224,6	178,5	0,795

Fig.18

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mill giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
3	VH_E095Y	23,9	1,10E+05	1,31E-03	1,19E-08	15	14,3	10,6	0,741
3	VH_E095H	694,5	9,06E+04	8,47E-04	9,34E-09	244,1	213,6	175,2	0,820
3	VH_G096A	599	1,06E+05	9,02E-04	8,51E-09	250,1	227,6	184,5	0,811
3	VH_G096K	-1	5,54E+05	8,41E-03	1,52E-08	5	5	2,4	0,480
3	VH_G096Q	609,8	9,98E+04	1,53E-03	1,53E-08	244,5	216,7	152,9	0,706
3	VH_G096W	-2,7	4,37E+05	5,74E-03	1,32E-08	5,4	5,9	3,6	0,610
3	VH_G096S	939,9	1,01E+05	1,07E-03	1,06E-08	382,2	341,9	267,2	0,782
3	VH_G096L	807,4	3,47E+05	4,78E-02	1,38E-07	204,8	140,5	13	0,093

4	VL_S090A	399,4	1,21E+05	2,03E-04	1,68E-09	158,7	149,1	141,2	0,947
4	VL_S090L	382,7	9,53E+04	3,82E-03	4,01E-08	88,6	64,7	34,7	0,536
4	VL_S090D	388,3	9,69E+04	5,99E-03	6,19E-08	126,7	95,9	31,1	0,324
4	VL_S090Y	379,9	7,60E+08	1,15E+02	1,51E-07	37,4	26,4	4,5	0,170
4	VL_S090Q	395,2	1,83E+09	1,40E+02	7,65E-08	20,4	18,3	3,7	0,202
4	VL_S090H	383,2	1,56E+10	2,44E+02	1,56E-08	7,6	9,8	4,3	0,439
4	VL_R091A	421,8	7,20E+04	1,96E-03	2,72E-08	75,7	59,6	37,8	0,634
4	VL_R091K	404,1	1,74E+05	1,59E-02	9,14E-08	142,7	108,8	8,3	0,076

Fig.19

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giờ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
4	VL_R091Q	400,5	8,98E+07	2,00E+01	2,23E-07	72,7	38,2	4,4	0,115
4	VL_R091W	397,9	7,93E+04	4,22E-04	5,33E-09	4,4	5,1	4,4	0,863
4	VL_R091L	398,6	8,23E+04	3,12E-04	3,79E-09	4,7	5,2	4,7	0,904
4	VL_R091Y	408,2	1,24E+05	8,09E-04	6,52E-09	4,9	5,1	4,1	0,804
4	VL_R091H	388,3	1,40E+05	5,41E-02	3,87E-07	85	33,2	5,1	0,154
4	VL_D092A	404,3	7,79E+04	3,30E-04	4,24E-09	137,4	114,5	105,6	0,922
4	VL_D092L	393,1	1,85E+05	2,60E-02	1,41E-07	101,3	68,3	5,6	0,082
4	VL_D092Q	382,2	8,07E+04	2,18E-03	2,70E-08	126,2	102,3	62,7	0,613
4	VL_D092Y	380,6	1,15E+05	1,09E-02	9,41E-08	99,1	71,6	14,6	0,204
4	VL_D092S	384,7	1,09E+05	2,35E-04	2,15E-09	148,3	137,9	129,7	0,941
4	VL_D092W	380,4	8,75E+04	2,35E-03	2,68E-08	117,8	95,5	58,7	0,615
4	VL_D092H	380,3	6,82E+04	9,91E-04	1,45E-08	125	98,8	78,6	0,796
4	VL_D092K	396,8	9,43E+04	6,91E-03	7,32E-08	99,2	69,6	22,2	0,319
4	VL_S093A	390,7	1,32E+05	2,29E-04	1,74E-09	162,9	156,4	147,3	0,942
4	VL_S093L	405,5	1,47E+05	1,58E-04	1,08E-09	173,5	169	161,7	0,957
4	VL_S093D	399	1,33E+05	2,62E-04	1,98E-09	167,8	160,9	150,4	0,935
4	VL_S093Y	411,3	1,39E+05	1,72E-04	1,24E-09	171,9	165,9	158,2	0,954

Fig.20

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
4	VL_S093Q	388,9	1,35E+05	2,17E-04	1,61E-09	163,7	158,3	149,5	0,944
4	VL_S093W	413	1,40E+05	1,65E-04	1,18E-09	171,6	166	158,4	0,954
4	VL_S093H	388,9	1,26E+05	2,26E-04	1,79E-09	159,1	152,3	143,6	0,943
4	VL_S093K	396	1,15E+05	2,03E-04	1,77E-09	156,2	146	138,3	0,947
4	VL_S094A	411,6	1,27E+05	2,42E-04	1,91E-09	169	160,4	150,6	0,939
4	VL_S094L	395,2	1,37E+05	2,33E-04	1,70E-09	167,4	162	152,5	0,941
4	VL_S094D	404,5	1,31E+05	2,73E-04	2,08E-09	171	164	153	0,933
4	VL_S094K	409	1,29E+05	2,66E-04	2,07E-09	167,8	160,1	149,6	0,934
4	VL_S094Q	390,5	1,27E+05	2,05E-04	1,62E-09	158,6	150,6	142,7	0,948
4	VL_S094W	418,1	1,35E+05	2,59E-04	1,93E-09	172,5	165,4	154,5	0,934
4	VL_S094H	416,6	1,15E+05	2,50E-04	2,17E-09	164,2	153,2	143,7	0,938
4	VL_S094K	387,2	1,02E+05	2,73E-04	2,68E-09	146,8	134,1	125,1	0,933
4	VL_G095A	396,5	1,17E+05	1,45E-03	1,24E-08	156,5	144,3	103,1	0,714
4	VL_G095K	399,5	1,53E+05	2,34E-03	1,53E-08	8,8	13,8	6,4	0,464
4	VL_G095Q	406,1	1,45E+05	1,18E-02	8,13E-08	25,2	29,7	6,9	0,232
4	VL_G095W	419,5	1,94E+05	5,16E-02	2,66E-07	83,4	39,2	7	0,179
4	VL_G095S	405,3	1,99E+05	1,84E-02	9,23E-08	128,1	98,5	10,3	0,105

Fig.21

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bắt giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
4	VL_K095aD	408,9	1,68E+05	6,66E-03	3,96E-08	171,9	153,7	39,1	0,254
4	VL_G095L	390,8	1,23E+05	2,37E-02	1,92E-07	113,2	71,1	6,7	0,094
4	VL_G095D	400,3	1,45E+05	3,91E-02	2,70E-07	96,7	49,5	7,1	0,143
4	VL_G095Y	404,5	6,00E+05	9,08E-02	1,51E-07	115,8	71,9	7	0,097
4	VL_G095H	403,3	2,16E+05	2,87E-03	1,33E-08	11,3	18,9	8,6	0,455
4	VL_K095aD	404,9	1,42E+05	4,49E-04	3,17E-09	176,5	171	153,2	0,896
4	VL_K095aL	408,7	1,38E+05	3,36E-04	2,43E-09	177,3	171,4	157,5	0,919
4	VL_K095aQ	406,1	1,49E+05	3,21E-04	2,16E-09	179,2	174,8	161,2	0,922
4	VL_K095aY	438,6	1,35E+05	4,46E-04	3,30E-09	184,6	176,5	158,1	0,896
4	VL_K095aS	410,9	1,41E+05	3,98E-04	2,82E-09	178,2	173	156,7	0,906
4	VL_K095aW	431,4	1,31E+05	1,20E-03	9,11E-09	174,9	164,8	124,1	0,753
4	VL_N095bA	413,5	1,43E+05	2,05E-04	1,43E-09	176,8	172,1	162,8	0,946
4	VL_N095bK	408,6	1,27E+05	1,84E-04	1,45E-09	168,1	160,6	152,7	0,951
4	VL_N095bQ	403	1,36E+05	2,29E-04	1,67E-09	170,1	165	155,3	0,941
4	VL_N095bW	397	1,45E+05	1,91E-04	1,31E-09	170,9	167,3	158,8	0,949
4	VL_N095bS	423,4	1,42E+05	1,92E-04	1,35E-09	181,1	175,7	166,7	0,949
4	VL_N095bL	418,8	1,37E+05	1,97E-04	1,44E-09	177,5	171,6	162,6	0,948

Fig.22

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	k _d (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
4	VL_N095bD	424,5	1,48E+05	2,81E-04	1,90E-09	185,8	180,7	168	0,930
4	VL_N095bY	424,2	1,31E+05	2,87E-04	2,18E-09	170,2	163	151,3	0,928
4	VL_N095bH	395,5	1,40E+05	1,97E-04	1,40E-09	169,2	164,8	156,3	0,948
4	VL_1096A	407,8	1,13E+05	4,70E-04	4,14E-09	161,5	150,8	134,4	0,891
4	VL_1096K	403,1	1,22E+06	1,25E-01	1,02E-07	88,7	67,8	10,2	0,150
4	VL_1096Q	409,3	1,15E+05	2,16E-04	1,88E-09	161,7	152,4	144	0,945
4	VL_1096Y	416,2	1,18E+05	1,32E-03	1,11E-08	171,4	158,9	117	0,736
4	VL_1096S	419,5	1,09E+05	3,64E-04	3,34E-09	163,1	151,1	137,9	0,913
4	VL_1096W	410,5	1,27E+05	2,88E-03	2,27E-08	166,1	152,6	79,5	0,521
4	VL_1096D	-2,8	8,50E+04	1,28E-03	1,51E-08	7,5	6,5	4,6	0,708
4	VL_1096H	410,3	1,26E+05	1,69E-04	1,34E-09	173,8	166,5	159	0,955
4	VL_V097A	408,9	1,36E+05	2,30E-04	1,69E-09	174,3	169,1	159,1	0,941
4	VL_V097K	426,9	1,01E+05	4,58E-04	4,54E-09	163,4	147,6	132	0,894
4	VL_V097Q	427,8	1,24E+05	3,45E-04	2,79E-09	175,9	166,6	152,8	0,917
4	VL_V097W	416,4	1,06E+05	9,69E-04	9,18E-09	163,2	148,6	118,5	0,797
4	VL_V097L	421,7	1,19E+05	4,81E-04	4,03E-09	172,4	162,5	144,5	0,889
4	VL_V097D	440	1,44E+05	2,45E-04	1,71E-09	190,4	185,1	173,5	0,937

Fig.23

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
4	VL_V097Y	427,1	8,66E+04	7,91E-04	9,13E-09	158,5	136	112,9	0,830
4	VL_V097H	440,1	1,07E+05	4,14E-04	3,87E-09	174,5	159,9	144,5	0,904
4	VL_N089A	420	9,54E+04	6,32E-04	6,62E-09	57,7	52,5	44,9	0,855
4	VL_N089K	450,3	8,69E+04	1,09E-03	1,26E-08	154,6	132,1	102,4	0,775
4	VL_N089Q	446,1	1,22E+05	5,22E-04	4,27E-09	184,9	174,1	153,4	0,881
4	VL_N089W	419,9	9,00E+04	6,41E-03	7,12E-08	115,9	82	28,6	0,349
4	VL_N089S	408,9	1,34E+05	2,05E-04	1,53E-09	174,7	169	160	0,947
4	VL_N089L	425,2	1,49E+05	2,02E-04	1,36E-09	186,4	182,5	172,7	0,946
4	VL_N089D	458,8	5,19E+04	5,50E-04	1,06E-08	144,6	101,1	88,7	0,877
4	VL_N089Y	435,4	1,21E+05	8,81E-04	7,28E-09	168,5	157,2	127,4	0,810
4	VL_5090K	411,5	8,16E+04	1,03E-07	1,27E-12	7,7	7,8	8	1,026
4	VL_K095aH	447,6	1,32E+05	4,73E-04	3,59E-09	190,2	181,6	161,8	0,891
4	Dòng bổ mẹ	447	1,42E+05	1,82E-04	1,28E-09	193,4	188	178,9	0,952
4	VL_K051W	439,9	1,28E+05	2,16E-04	1,69E-09	207,5	198,1	187,2	0,945
4	VL_N052Q	434,8	1,26E+05	2,01E-04	1,59E-09	184,6	176,5	167,3	0,948
5	VH_W034Y	477,5	1,55E+05	5,98E-04	3,87E-09	198,1	191,4	165,8	0,866

Fig.24

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bắt giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
5	VH_G026Q	489,2	1,67E+05	1,77E-04	1,06E-09	213,7	210	200,6	0,955
5	VH_S035aL	504,6	8,75E+04	5,54E-04	6,33E-09	159,3	136,9	120,1	0,877
5	VH_G027A	439,9	1,68E+05	1,63E-04	9,70E-10	192,2	189,3	181,4	0,958
5	VH_S028D	520,7	1,68E+05	1,94E-04	1,15E-09	232,6	227,9	217	0,952
5	VH_S028Q	482,1	1,67E+05	1,82E-04	1,09E-09	212,9	209,5	199,9	0,954
5	VH_I051Q	508,6	1,48E+05	1,91E-04	1,29E-09	205,4	198,8	189,2	0,952
5	VH_I051W	494,9	1,50E+05	2,35E-04	1,57E-09	205,8	199,7	188,3	0,943
5	VH_I051S	477,1	1,63E+05	2,03E-04	1,24E-09	206,2	202,4	192,2	0,950
5	VH_I051L	489,8	1,70E+05	1,70E-04	1,00E-09	211,1	207,8	198,8	0,957
5	VH_I051D	51,2	1,52E+05	5,21E-04	3,43E-09	19,5	17,9	15,8	0,883
5	VH_N060H	497	1,72E+05	1,54E-04	8,94E-10	220	217,1	208,4	0,960
5	VH_I051H	366,2	1,59E+05	2,26E-04	1,42E-09	153,1	149,2	140,9	0,944
5	VH_Y052A	495,6	1,42E+05	8,84E-04	6,22E-09	212,5	202,4	164,5	0,813
5	VH_Y052K	475,6	1,27E+05	1,51E-03	1,19E-08	187,4	174,3	122,9	0,705
5	VH_Y052Q	460,9	1,38E+05	8,48E-04	6,13E-09	196,5	186,9	153,3	0,820
5	VH_Y052W	484,1	1,68E+05	1,36E-04	8,13E-10	210,2	207,1	199,7	0,964
5	VH_Y052S	484,1	1,43E+05	9,42E-04	6,60E-09	209,1	199,5	160	0,802

Fig.25

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
5	VH_Y052L	512,7	1,54E+05	1,46E-04	9,47E-10	221,9	216,3	208,1	0,962
5	VH_Y052D	526,4	1,47E+05	6,08E-04	4,13E-09	234,6	225,3	195	0,866
5	VH_Y052H	508,9	1,57E+05	2,59E-04	1,64E-09	219,7	214,5	201,1	0,938
5	VH_H053A	528,2	1,52E+05	2,39E-04	1,57E-09	224,6	218,1	205,4	0,942
5	VH_H053L	511,9	1,51E+05	2,80E-04	1,85E-09	217,3	211,1	197	0,933
5	VH_H053Q	507,3	1,61E+05	2,00E-04	1,24E-09	220,6	216,3	205,5	0,950
5	VH_H053Y	518,6	1,60E+05	1,68E-04	1,05E-09	224,4	219,4	210	0,957
5	VH_H053S	519,4	1,56E+05	2,23E-04	1,43E-09	223,8	217,9	205,9	0,945
5	VH_H053W	529,4	1,62E+05	1,68E-04	1,04E-09	230,2	225,6	215,9	0,957
5	VH_H053D	549,6	1,42E+05	3,73E-04	2,63E-09	238,4	228,7	209	0,914
5	VH_H053K	505,8	1,55E+05	1,66E-04	1,07E-09	210,4	205,7	196,8	0,957
5	VH_S054A	539,2	1,68E+05	1,38E-04	8,22E-10	238,3	234,5	226	0,964
5	VH_S054L	515,3	1,68E+05	1,49E-04	8,89E-10	226,1	222,6	214	0,961
5	VH_S054D	489,1	1,43E+05	3,00E-04	2,10E-09	214,6	206,8	192,2	0,929
5	VH_S054Y	540,7	2,24E+05	1,38E-04	6,17E-10	249	248,9	239,7	0,963
5	VH_S054Q	531,1	1,73E+05	1,67E-04	9,70E-10	234,8	231,5	221,5	0,957
5	VH_S054W	532,2	2,69E+05	1,36E-04	5,06E-10	249,8	251	241,7	0,963

Fig.26

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
5	VH_S054H	549,4	1,91E+05	1,45E-04	7,57E-10	248,7	246,5	237,1	0,962
5	VH_S054K	518,7	1,58E+05	3,20E-04	2,03E-09	218,3	213,6	197,2	0,923
5	VH_G055A	548,7	1,66E+05	1,52E-04	9,15E-10	242,6	238,4	228,9	0,960
5	VH_G055K	536,2	1,45E+05	1,65E-04	1,14E-09	222,4	216	206,8	0,957
5	VH_G055Q	544,4	1,64E+05	1,61E-04	9,79E-10	238,8	234,4	224,7	0,959
5	VH_G055W	555,2	1,56E+05	1,81E-04	1,16E-09	234,6	229,1	218,5	0,954
5	VH_G055S	535	1,66E+05	1,58E-04	9,52E-10	235,4	231,3	222	0,960
5	VH_G055L	550	1,62E+05	1,53E-04	9,45E-10	240,3	235,6	226,2	0,960
5	VH_G055D	2,8	1,23E-02	1,74E-03	1,41E-01	0,1	-1	-0,6	0,600
5	VH_G055Y	531	1,60E+05	1,60E-04	1,00E-09	229,1	224,8	215,6	0,959
5	VH_G055H	556,9	1,60E+05	1,53E-04	9,59E-10	242,1	237,3	228	0,961
5	VH_N056A	587,1	1,59E+05	2,04E-04	1,28E-09	255,6	249,9	237,2	0,949
5	VH_N056K	569,3	1,39E+05	5,09E-04	3,67E-09	232,2	222,5	196,9	0,885
5	VH_N056Q	528,2	1,58E+05	1,97E-04	1,25E-09	231,2	226,5	215,3	0,951
5	VH_N056W	551,8	2,16E+05	1,42E-04	6,59E-10	253	253	243,5	0,962
5	VH_N056S	578,6	1,62E+05	2,31E-04	1,42E-09	254,7	249,4	235,4	0,944
5	VH_N056L	562,5	1,80E+05	1,53E-04	8,49E-10	252,4	249,7	239,8	0,960

Fig.27

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
5	VH_N056D	547,5	1,55E+05	1,41E-04	9,11E-10	245,3	239,6	230,9	0,964
5	VH_N056V	566,6	1,85E+05	1,44E-04	7,78E-10	255,2	253,6	244	0,962
5	VH_N056H	598,7	1,83E+05	1,23E-04	6,74E-10	268	265,5	256,6	0,966
5	VH_N058A	594	1,67E+05	3,39E-04	2,03E-09	262,3	257,1	236,4	0,919
5	VH_N058L	581,7	1,52E+05	1,86E-04	1,23E-09	250,1	243,3	231,8	0,953
5	VH_N058D	528,4	1,49E+05	2,18E-04	1,46E-09	227,5	221,6	209,7	0,946
5	VH_N058Y	568,6	1,48E+05	7,03E-04	4,75E-09	242	233,3	197,5	0,847
5	VH_N058H	569,5	1,31E+05	1,20E-03	9,15E-09	233,9	219,6	166,1	0,756
5	VH_Y059A	192,3	1,88E+05	1,94E-04	1,03E-09	90	89,4	85	0,951
5	VH_Y059K	577,4	1,51E+05	2,14E-04	1,42E-09	247,6	241,2	228,5	0,947
5	VH_Y059Q	604,4	1,67E+05	2,01E-04	1,20E-09	268,4	263,5	250,2	0,950
5	VH_Y059W	587,3	1,61E+05	2,05E-04	1,27E-09	257,8	252,4	239,6	0,949
5	VH_Y059S	596,1	1,72E+05	1,87E-04	1,09E-09	267,1	263,3	250,8	0,953
5	VH_Y059L	598,9	1,67E+05	1,98E-04	1,18E-09	267	262,7	249,7	0,951
5	VH_Y059D	600,1	1,79E+05	1,71E-04	9,57E-10	275,3	272,3	260,5	0,957
5	VH_Y059H	609,9	1,67E+05	1,76E-04	1,05E-09	272	267,3	255,2	0,955
5	VH_N060A	618,5	1,76E+05	1,63E-04	9,24E-10	278,1	274,7	263,1	0,958

Fig.28

Chạy #	Sự Thối Axit amin	Mức độ bắt giữ	ka (1/mili giây)	Kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
5	VH_N060K	613,1	1,67E+05	1,78E-04	1,06E-09	273,2	269	256,9	0,955
5	VH_N060Q	623,1	1,77E+05	1,53E-04	8,66E-10	281,5	278,2	267,1	0,960
5	VH_N060W	605,3	1,77E+05	1,53E-04	8,62E-10	273,6	270,6	259,9	0,960
5	VH_N060L	600,4	1,82E+05	1,38E-04	7,58E-10	272,5	270,1	260,2	0,963
5	VH_N060D	623,6	1,87E+05	1,62E-04	8,66E-10	287,8	285,5	273,5	0,958
5	VH_N060Y	622,3	1,81E+05	1,33E-04	7,33E-10	282,8	280,3	270,2	0,964
5	Dòng bố mẹ	623,1	1,70E+05	1,66E-04	9,79E-10	278,3	274,1	262,4	0,957

6	VL_S034K	399,8	2,40E+04	3,73E-07	1,56E-11	5	0,9	3,3	3,667
6	VL_G050A	407,9	1,45E+05	1,86E-04	1,28E-09	172,8	167,2	159,4	0,953
6	VL_G050K	392,1	7,58E+04	6,76E-04	8,92E-09	121	99,4	84,9	0,854
6	VL_G050Q	403,2	9,54E+04	2,72E-04	2,85E-09	141,9	126,2	118,1	0,936
6	VL_G050W	393,6	7,54E+04	1,79E-04	2,38E-09	136,1	114,9	110	0,957
6	VL_G050S	401,2	1,35E+05	2,13E-04	1,58E-09	163,5	156,9	148,6	0,947
6	VL_Q024D	419	1,51E+05	1,46E-04	9,66E-10	181,1	176,8	170	0,962
6	VL_Q024S	390,5	1,46E+05	1,39E-04	9,52E-10	166,6	162,3	156,4	0,964
6	VL_Q024H	392,2	1,44E+05	1,44E-04	9,97E-10	166,3	161,5	155,5	0,963

Fig.29

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
6	VL_G025A	383,7	1,17E+05	1,64E-04	1,40E-09	154,6	145,5	139,7	0,960
6	VL_N030A	402,5	1,74E+05	2,95E-04	1,70E-09	177,4	175	162,5	0,929
6	VL_G050H	385,3	9,19E+04	2,67E-04	2,90E-09	141,6	126	118	0,937
6	VL_K051D	400,9	6,14E+04	5,79E-04	9,42E-09	151,1	114,4	100,2	0,876
6	VL_K051H	394,9	1,34E+05	9,78E-05	7,30E-10	171,4	165,4	161,1	0,974
6	VL_N052K	407,2	1,01E+05	1,92E-04	1,90E-09	156,9	142,2	135,7	0,954
6	VL_N052W	403	1,21E+05	2,75E-04	2,27E-09	162,7	153,2	143,2	0,935
6	VL_N052S	382,7	1,42E+05	1,81E-04	1,27E-09	163,3	158,5	151,3	0,955
6	VL_N052L	398	1,06E+05	1,75E-04	1,65E-09	161,9	148,3	142	0,958
6	VL_N052D	398,7	1,50E+05	1,43E-04	9,50E-10	176	172,1	165,7	0,963
6	VL_N052V	410,3	1,30E+05	2,01E-04	1,55E-09	168,2	160,7	152,7	0,950
6	VL_N052H	413,5	1,27E+05	1,90E-04	1,49E-09	169,3	160,9	153,4	0,953
6	VL_N053A	411,7	1,36E+05	2,23E-04	1,64E-09	172,2	165,6	156,6	0,946
6	VL_N053K	398,1	1,14E+05	2,13E-04	1,88E-09	152,2	142,3	135	0,949
6	VL_N053Q	375,2	1,41E+05	1,93E-04	1,37E-09	159,3	154,6	147,1	0,951
6	VL_N053W	399,4	1,01E+05	3,18E-04	3,14E-09	148,4	134,9	125	0,927
6	VL_N053S	390,8	1,51E+05	1,71E-04	1,14E-09	167,7	164,3	157	0,956

Fig.30

Chạy #	Sự Thô Axit amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mill giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
6	VL_N053L	411,2	1,32E+05	2,32E-04	1,76E-09	171,9	164,4	155,1	0,943
6	VL_N053D	418,1	1,64E+05	1,59E-04	9,59E-10	188,6	185,6	178,1	0,960
6	VL_N053H	391,1	1,26E+05	2,07E-04	1,65E-09	158,4	151,1	143,5	0,950
6	VL_R054A	401,5	1,45E+05	1,39E-04	9,54E-10	174	169,2	163	0,963
6	VL_R054K	428,1	1,46E+05	1,46E-04	9,99E-10	183,4	178	171,2	0,962
6	VL_R054Q	421,5	1,49E+05	1,33E-04	8,92E-10	182,9	178,2	172	0,965
6	VL_R054W	405,7	1,24E+05	1,18E-04	9,49E-10	165,7	157,6	152,6	0,968
6	VL_R054L	422,4	1,49E+05	1,26E-04	8,45E-10	184,6	179,6	173,6	0,967
6	VL_R054Y	405,2	1,42E+05	1,11E-04	7,84E-10	174,1	169,2	164,2	0,970
6	VL_R054H	413,7	1,45E+05	1,58E-04	1,03E-09	177	171,7	164,7	0,959
6	VL_P055A	395,2	1,37E+05	1,41E-04	1,03E-09	168,6	163,2	157,2	0,963
6	VL_P055K	418,4	1,22E+05	1,55E-04	1,27E-09	169,2	159,8	153,5	0,961
6	VL_P055L	392,7	1,40E+05	1,44E-04	1,03E-09	166,5	161,5	155,5	0,963
6	VL_P055D	412,4	1,41E+05	1,54E-04	1,09E-09	178	172,2	165,5	0,961
6	VL_P055Y	423,8	1,31E+05	1,59E-04	1,22E-09	175,1	167,1	160,3	0,959
6	VL_S056L	395,4	1,48E+05	1,38E-04	9,35E-10	169,6	165,6	159,6	0,964
6	VL_S056D	382,4	1,56E+05	1,40E-04	9,00E-10	168,5	165,5	159,4	0,963

Fig.31

Chạy #	Sự Thế Axit amin	Mức độ bắt giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
6	VL_S056Y	417,4	1,41E+05	1,38E-04	9,79E-10	174,7	169,2	163	0,963
6	VL_S056W	372,2	1,36E+05	1,38E-04	1,02E-09	154,2	149,2	143,8	0,964
6	VL_S056H	428,9	1,45E+05	1,36E-04	9,39E-10	181,9	176,8	170,3	0,963
6	VL_S056K	413,5	1,38E+05	1,40E-04	1,02E-09	171,5	165,9	159,8	0,963
6	VL_V031L	400,6	1,21E+05	2,56E-02	2,11E-07	106,1	63,5	6,4	0,101
6	VH_W035L	430,2	1,17E+05	1,15E-04	9,82E-10	151,6	142,6	138,1	0,968
6	VH_W035D	84,2	8,74E+04	5,11E-04	5,85E-09	27,7	24,3	21,6	0,889
6	VH_W035H	415,3	1,18E+05	1,93E-04	1,63E-09	162,4	153,1	145,7	0,952
6	VH_S035aA	427,8	1,48E+05	1,26E-04	8,48E-10	180,4	175,8	169,8	0,966
6	VH_S035aD	432,7	1,07E+05	9,84E-04	9,23E-09	167,4	151,1	120,2	0,795
6	VH_S035aY	405,1	4,28E+04	6,71E-07	1,57E-11	5,9	3,7	6,2	1,676
6	VH_S035aQ	393,7	1,58E+05	2,15E-02	1,36E-07	132	90,4	7	0,077
6	VH_S035aW	415,5	5,61E+04	2,71E-06	4,83E-11	4,7	3,5	5,7	1,629
6	VH_S035aH	415,5	9,64E+04	3,19E-02	3,31E-07	86,2	42	6,4	0,152
6	VH_S035aK	419,7	7,61E+04	7,25E-08	9,53E-13	7,3	7,4	7,5	1,014
6	VH_E050A	428,8	1,51E+05	3,53E-03	2,33E-08	177,7	165,1	74,2	0,449
6	VH_E050K	391,5	2,15E+05	2,74E-07	1,27E-12	3,7	3,8	5,8	1,526

Fig.32

Chạy #	Sự Thế Axít amin	Mức độ bất giữ	ka (1/mili giây)	kd (1/giây)	KD (M)	R lớn nhất (RU)	liên kết sớm	liên kết muộn	liên kết muộn/ liên kết sớm
6	VH_E050Q	440,4	1,56E+05	5,21E-03	3,33E-08	181,1	163,4	51,7	0,316
6	VH_E050W	434,5	1,59E+05	1,83E-03	1,15E-08	6,1	12,8	5,9	0,461
6	VH_T057A	424,4	1,50E+05	1,94E-04	1,29E-09	181,6	177,1	168,5	0,951
6	VH_T057K	418,5	1,31E+05	1,91E-04	1,46E-09	169,2	161,8	154,1	0,952
6	VH_T057Q	418,3	1,53E+05	1,30E-04	8,52E-10	180,9	177,3	171,1	0,965
6	VH_T057W	406,2	1,52E+05	1,33E-04	8,73E-10	175,6	172,2	166,1	0,965
6	VH_T057S	441,8	1,53E+05	1,55E-04	1,01E-09	190,6	186,3	178,7	0,959
6	VH_T057L	420,7	1,52E+05	1,64E-04	1,08E-09	181,9	177,9	170,2	0,957
6	VH_T057D	433,8	1,65E+05	1,06E-04	6,40E-10	195,2	192,6	187	0,971
6	VH_T057Y	423	1,51E+05	1,50E-04	9,96E-10	182	178,1	171,2	0,961
6	VH_T057H	417,9	1,45E+05	2,02E-04	1,39E-09	177,2	172,5	163,8	0,950
6	VH_N058K	408,4	1,24E+05	7,45E-04	6,01E-09	161,5	151,7	127,3	0,839
6	VH_N058Q	423	1,45E+05	1,11E-04	7,65E-10	180,7	176,1	170,7	0,969
6	VH_N058W	412,4	1,34E+05	4,73E-04	3,52E-09	171,3	164,4	146,8	0,893
6	VH_G098L	408,7	4,32E+04	5,30E-07	1,23E-11	6,1	3,8	6,6	1,737
6	Dòng bỏ mẹ	434,6	1,50E+05	1,60E-04	1,07E-09	186,1	181,8	174,3	0,959

Fig.33

KHÁNG THỂ	Chuỗi Nặng	Chuỗi Nhẹ
KHÁNG THỂ 4	Kiểu đại (WT)	Kiểu đại (WT)
KHÁNG THỂ 1	S54F	WT
KHÁNG THỂ 2	S54Y	WT
KHÁNG THỂ 3	S54W	WT
KHÁNG THỂ 6	N56W	WT
KHÁNG THỂ 7	S54F + N56F	WT
KHÁNG THỂ 8	S54Y + N56F	WT
KHÁNG THỂ 9	S54W + N56F	WT
KHÁNG THỂ 10	S54F + N56Y	WT
KHÁNG THỂ 11	S54Y + N56Y	WT
KHÁNG THỂ 12	S54W + N56Y	WT
KHÁNG THỂ 13	S54F + N56W	WT
KHÁNG THỂ 14	S54Y + N56W	WT
KHÁNG THỂ 15	S54W + N56W	WT
KHÁNG THỂ 16	WT	D92S
KHÁNG THỂ 20	S33aA	WT
KHÁNG THỂ 21	W35L	WT
KHÁNG THỂ 22	Y52W	WT
KHÁNG THỂ 23	N56H	WT
KHÁNG THỂ 24	N56L	WT
KHÁNG THỂ 25	T57D	WT
KHÁNG THỂ 26	N58Q	WT
KHÁNG THỂ 27	N60Y	WT
KHÁNG THỂ 29	WT	G50S
KHÁNG THỂ 30	WT	K51A
KHÁNG THỂ 31	WT	K51H

Fig.34A

KHÁNG THỂ	Chuỗi Nặng	Chuỗi Nhẹ
KHÁNG THỂ 32	WT	K51L
KHÁNG THỂ 33	WT	R54L
KHÁNG THỂ 34	WT	R54Q
KHÁNG THỂ 35	WT	R54Y
KHÁNG THỂ 36	Y102S	WT
KHÁNG THỂ 37	Y102L	WT
KHÁNG THỂ 38	Y102A	WT
KHÁNG THỂ 39	Y102H	WT
KHÁNG THỂ 40	S54F + N56W	K51H
KHÁNG THỂ 41	S54Y + N56W	K51H
KHÁNG THỂ 42	S54W + N56W	K51H
KHÁNG THỂ 43	S54F + N56W	R54Y
KHÁNG THỂ 44	S54Y + N56W	R54Y
KHÁNG THỂ 45	S54W + N56W	R54Y
KHÁNG THỂ 46	S54W+N60Y	WT
KHÁNG THỂ 47	N56W+N60Y	WT
KHÁNG THỂ 48	S54W+N56W+N60Y	WT
KHÁNG THỂ 49	WT	K51H + R54L
KHÁNG THỂ 50	WT	K51H + R54Y
KHÁNG THỂ 51	WT	N30S
KHÁNG THỂ 52	S54Y + N56W	N30S
KHÁNG THỂ 53	S54Y + N56Y	N30S
KHÁNG THỂ 54	WT	D92E
KHÁNG THỂ 55	S54Y + N56W	D92E
KHÁNG THỂ 56	S54Y + N56Y	D92E
KHÁNG THỂ 57	I82aS	WT
KHÁNG THỂ 58	S54Y + N56W + I82aS	WT
KHÁNG THỂ 59	I82aS	N30S
KHÁNG THỂ 60	S54Y + N56W + I82aS	N30S

Fig.34B

KHÁNG THỂ	Chuỗi Nặng	Chuỗi Nhẹ
KHÁNG THỂ 61	I82aS	D92E
KHÁNG THỂ 62	S54Y + N56W + I82aS	D92E
KHÁNG THỂ 63	S54Y + N56Y + I82aS	WT
KHÁNG THỂ 64	S54Y + N56Y + I82aS	N30S
KHÁNG THỂ 65	S54Y + N56Y + I82aS	D92E
KHÁNG THỂ 66	S54Y + N56Y + I82aS	S93L
KHÁNG THỂ 67	S54Y + N56Y + I82aS	S93E
KHÁNG THỂ 68	S54Y + N56Y + I82aS	S93F
KHÁNG THỂ 69	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+D92E
KHÁNG THỂ 70	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93L
KHÁNG THỂ 71	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93E
KHÁNG THỂ 72	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93F
KHÁNG THỂ 73	S54Y + N56Y	N30S
KHÁNG THỂ 74	S54Y + N56Y	D92E
KHÁNG THỂ 75	S54Y + N56Y	S93L
KHÁNG THỂ 76	S54Y + N56Y	S93E
KHÁNG THỂ 77	S54Y + N56Y	S93F
KHÁNG THỂ 78	S54Y + N56Y	N30S+D92E
KHÁNG THỂ 79	S54Y + N56Y	N30S+S93L
KHÁNG THỂ 80	S54Y + N56Y	N30S+S93E
KHÁNG THỂ 81	S54Y + N56Y	N30S+S93F

Fig.34C

Thử nghiệm tăng sinh NK-92

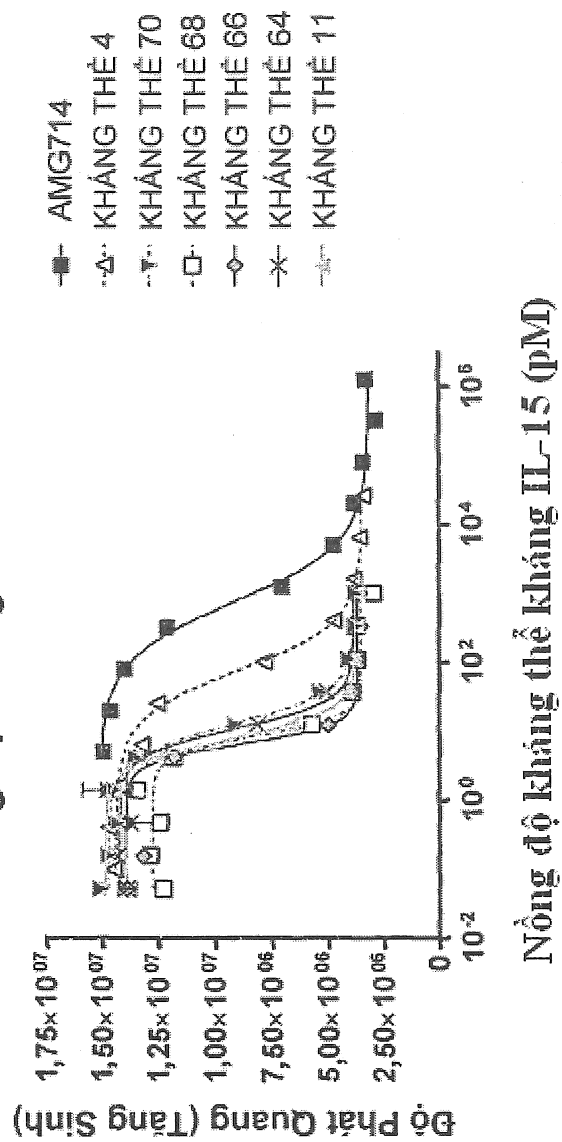
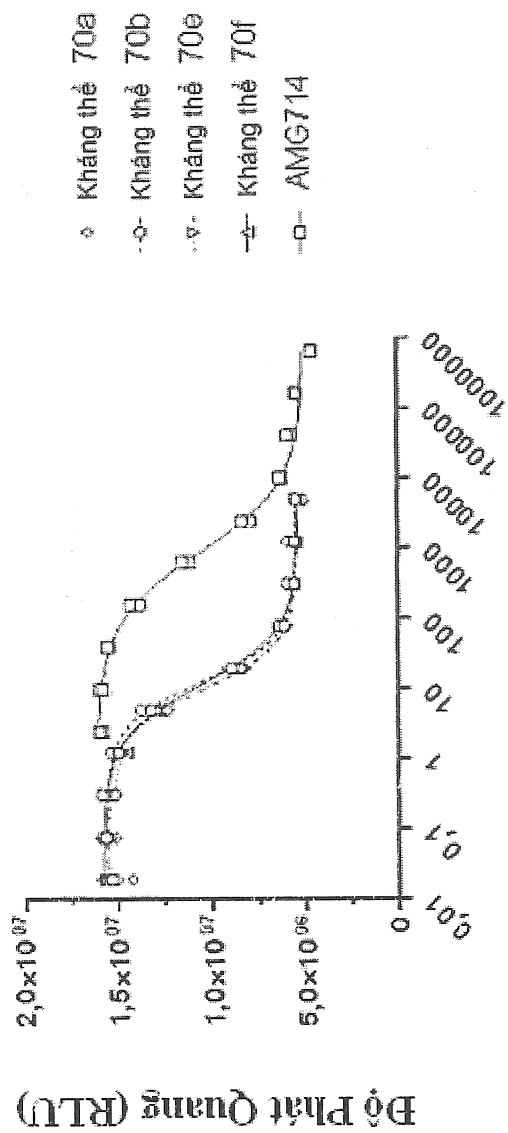


Fig.35

Mẫu	Phối tử	ka (1/mill giây)	kd (1/giây)	KD (nM)
Phức hợp IL-15 Người	KHÁNG THỂ 70a	2.52e+05	3.47e-05	0.133
	KHÁNG THỂ 70b	2.49e+05	3.92e-05	0.154
	KHÁNG THỂ 70e	2.37e+05	4.31e-05	0.174
	KHÁNG THỂ 70f	2.49e+05	4.44e-05	0.171
	KHÁNG THỂ 4	1.48e+05	9.43e-05	0.630
	AMG714	2.09e+05	3.98e-04	1.86

Fig.36

Thử nghiệm tăng sinh tế bào NK-92

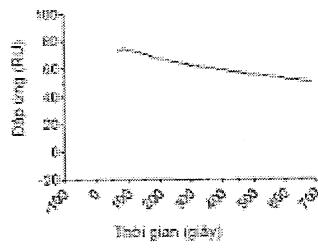


Nồng độ kháng thể kháng IL-15 (pM)

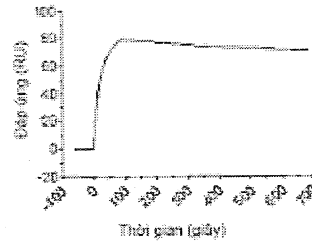
Fig.37

Phức hợp IL-15
người

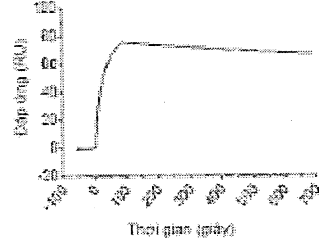
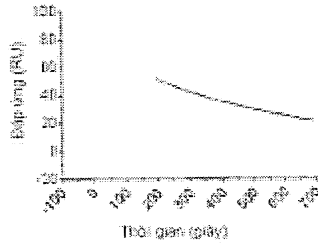
AMG714



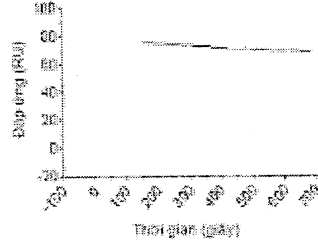
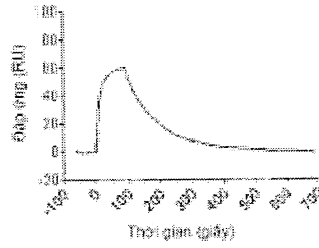
KHÁNG THỂ 70a



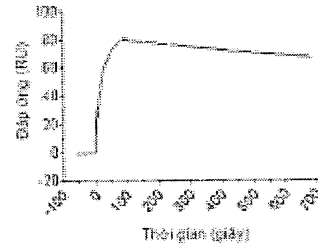
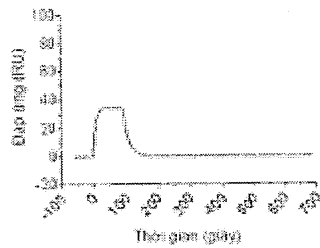
E98A



Q101A



H105A



Q108A

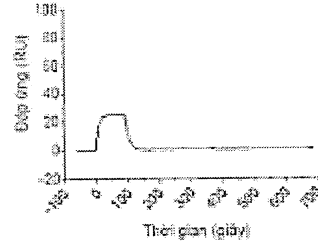
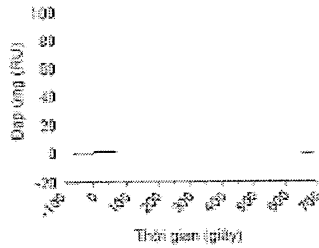


Fig.38

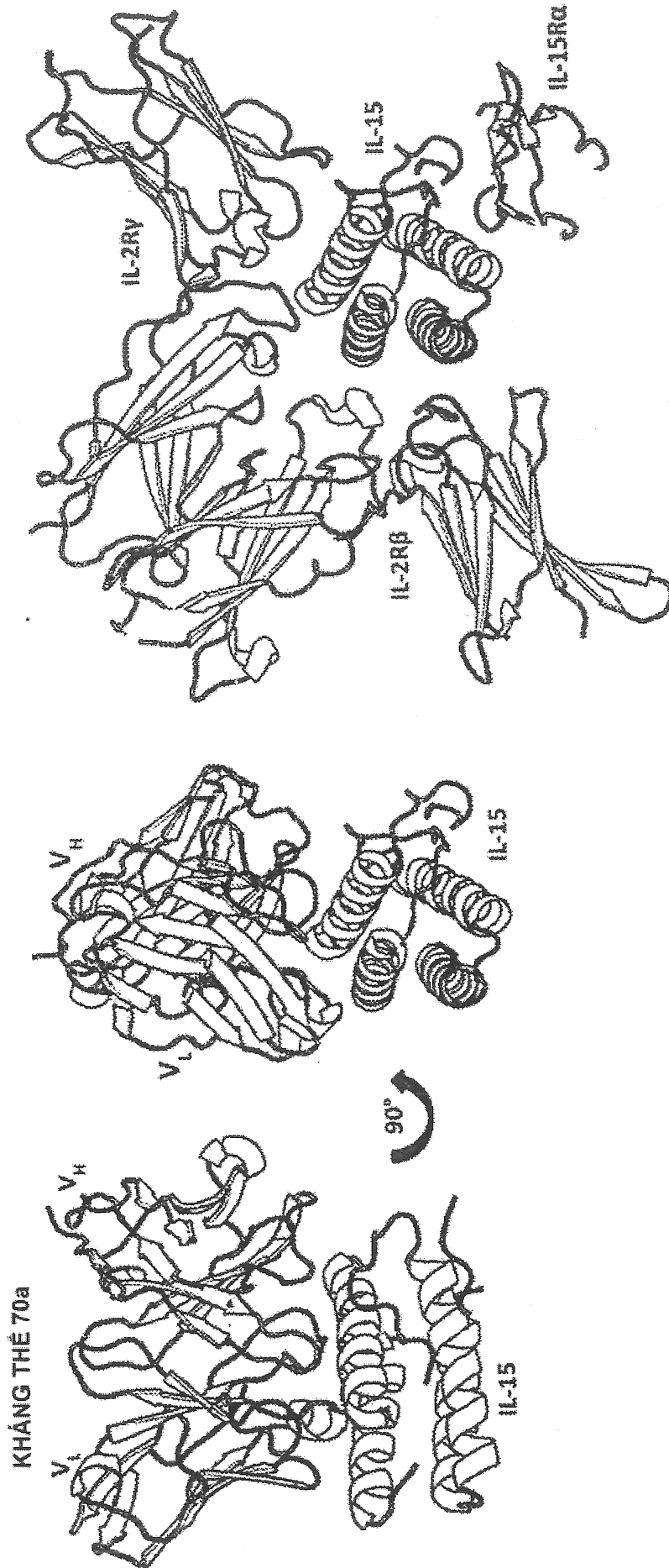
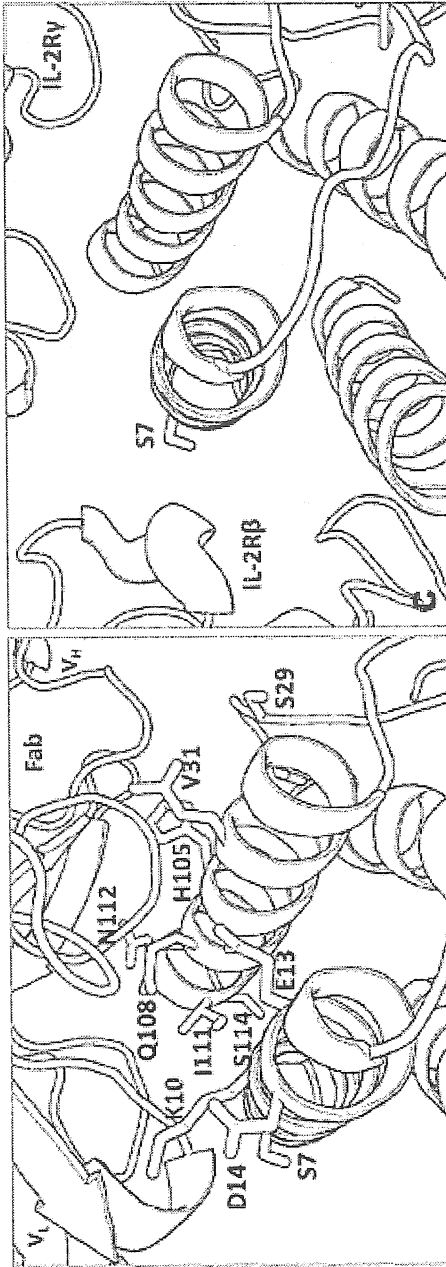
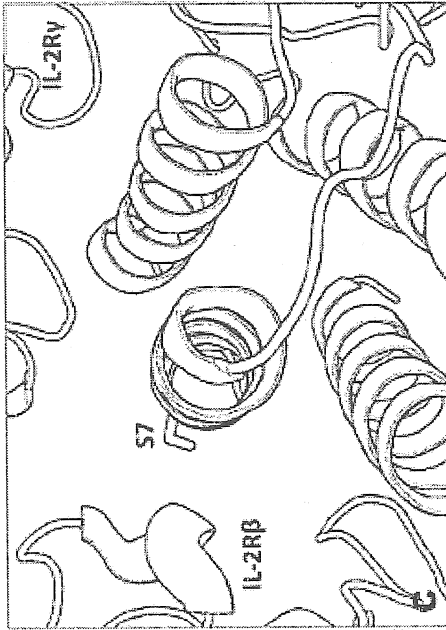
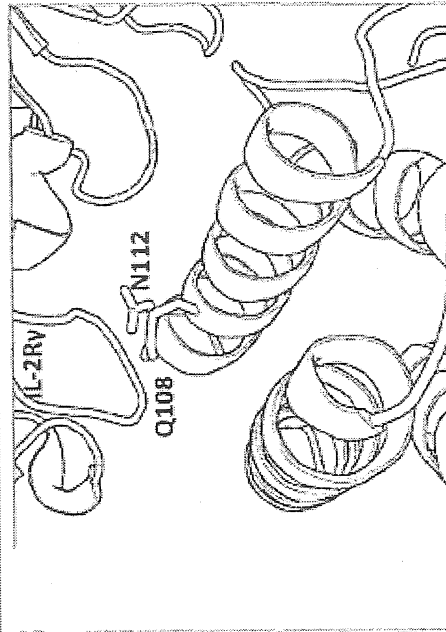


Fig.39A

Fig.39B

Fig.39C**Fig.39E****Fig.39D**

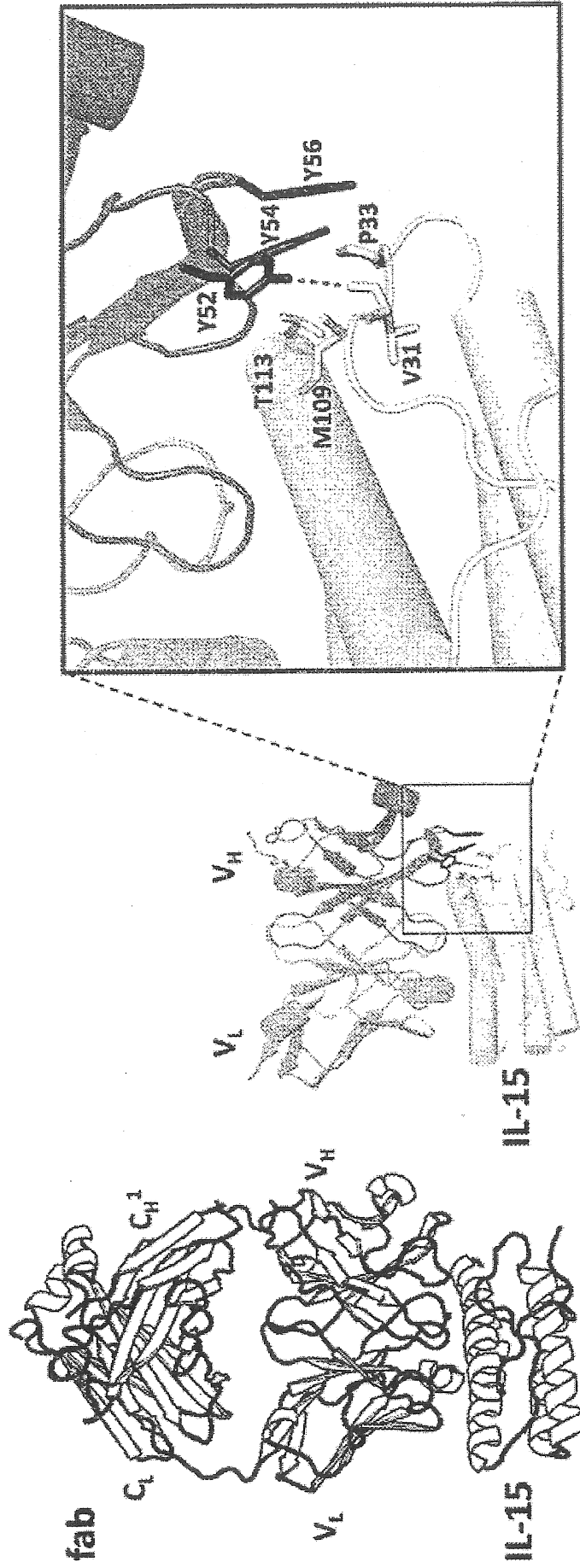


Fig.39H

Fig.39G

Fig.39F

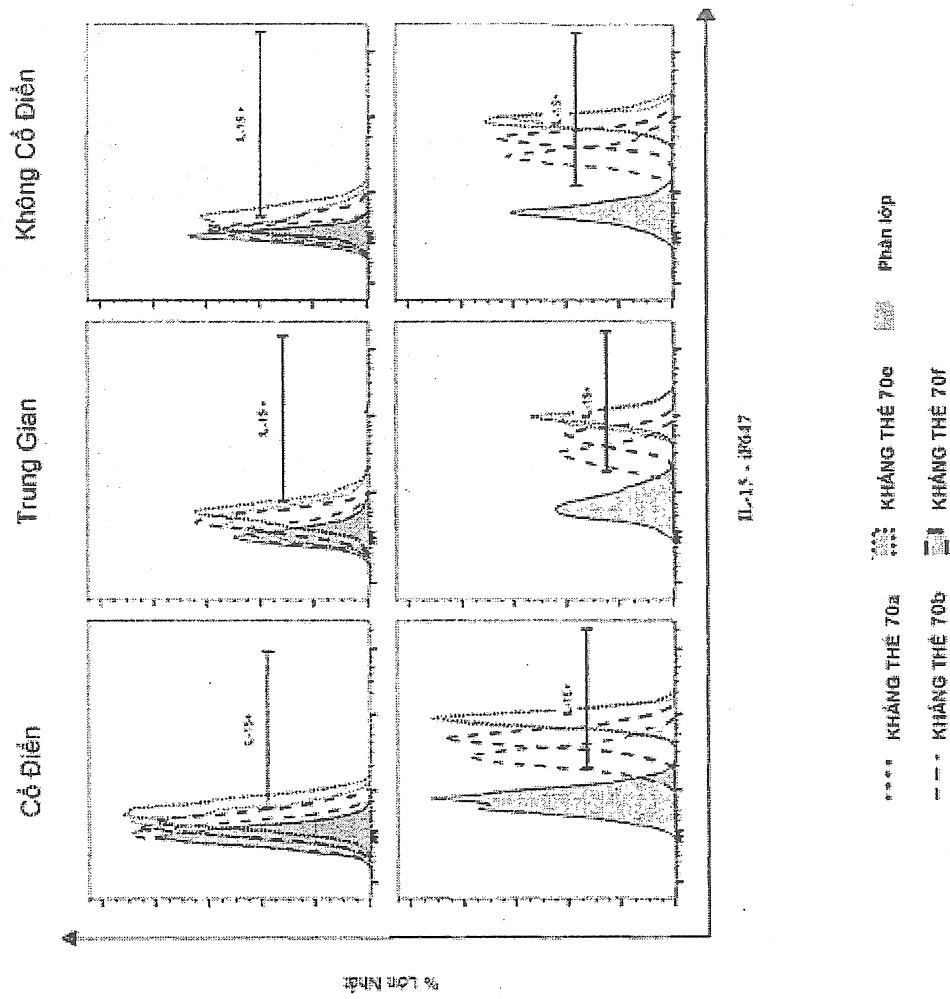


Fig.40

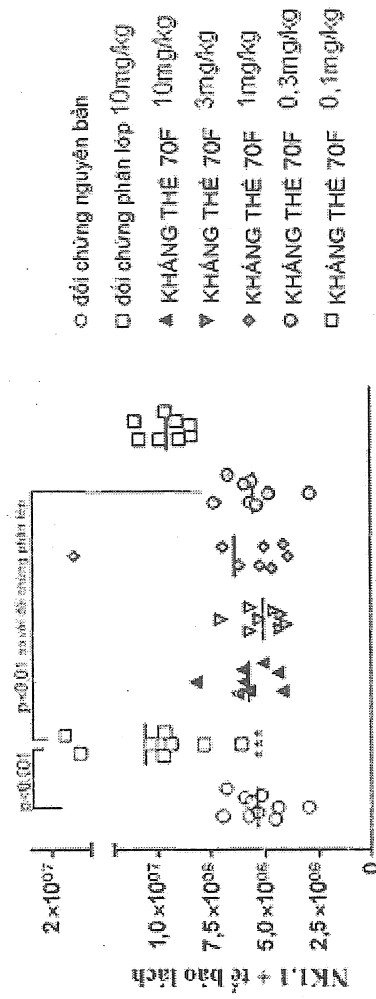


Fig.41

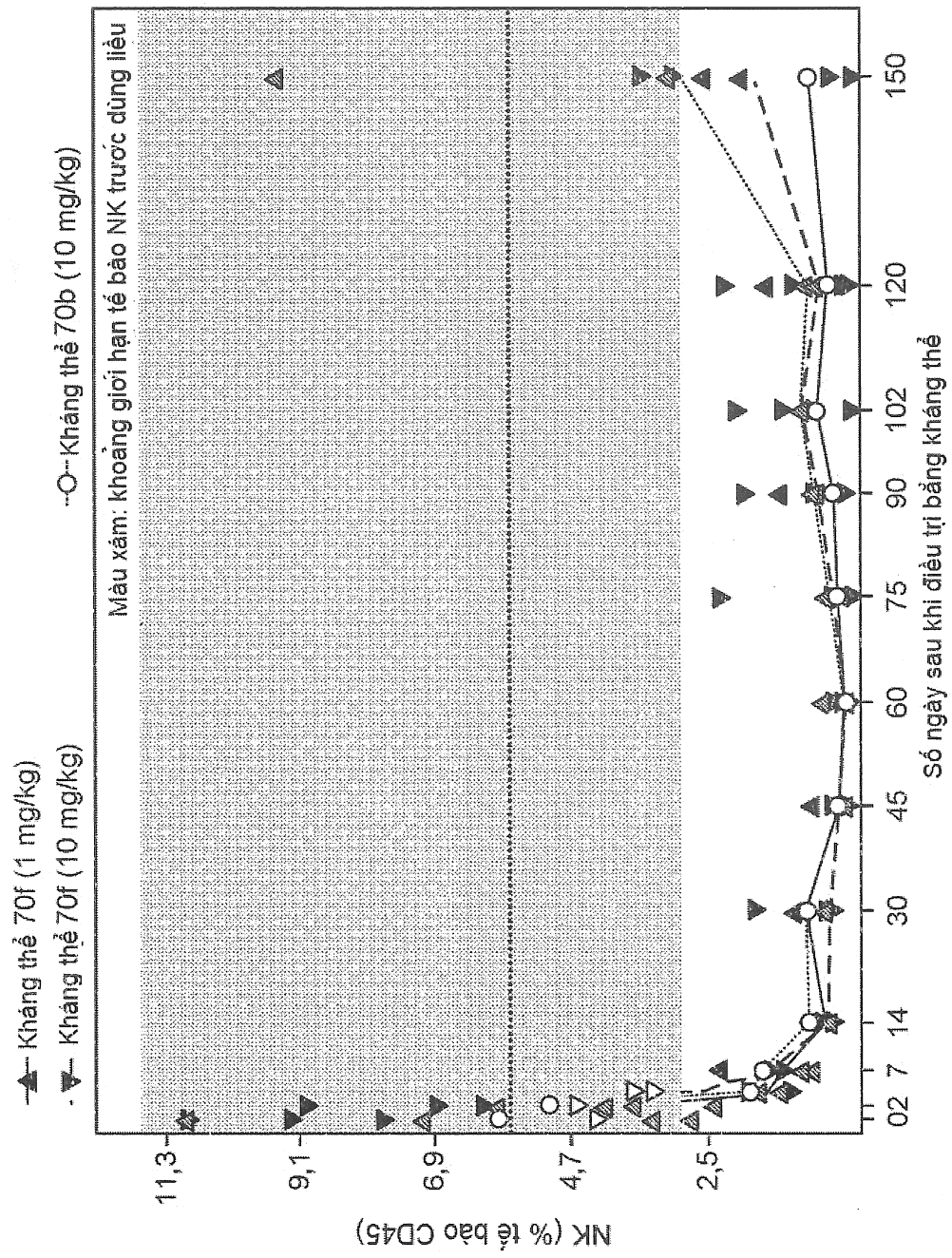


Fig.42

H1	H2	H3
58	18 hoặc 19	20
59	18 hoặc 19	20
60	18 hoặc 19	20
61	18 hoặc 19	20
62	18 hoặc 19	20
63	18 hoặc 19	20
64	18 hoặc 19	20
65	18 hoặc 19	20
66	18 hoặc 19	20
67	18 hoặc 19	20
68	18 hoặc 19	20
69	18 hoặc 19	20
70	18 hoặc 19	20
71	18 hoặc 19	20
72	18 hoặc 19	20
73	18 hoặc 19	20
74	18 hoặc 19	20
75	18 hoặc 19	20
76	18 hoặc 19	20
77	18 hoặc 19	20
78	18 hoặc 19	20
79	18 hoặc 19	20
80	18 hoặc 19	20
81	18 hoặc 19	20
82	18 hoặc 19	20
83	18 hoặc 19	20
84	18 hoặc 19	20
85	18 hoặc 19	20
86	18 hoặc 19	20
87	18 hoặc 19	20
88	18 hoặc 19	20
89	18 hoặc 19	20
90	18 hoặc 19	20
91	18 hoặc 19	20
92	18 hoặc 19	20
93	18 hoặc 19	20
94	18 hoặc 19	20
95	18 hoặc 19	20
96	18 hoặc 19	20
97	18 hoặc 19	20
98	18 hoặc 19	20

H1	H2	H3
99	18 hoặc 19	20
100	18 hoặc 19	20
101	18 hoặc 19	20
102	18 hoặc 19	20
103	18 hoặc 19	20
104	18 hoặc 19	20
105	18 hoặc 19	20
106	18 hoặc 19	20
107	18 hoặc 19	20
108	18 hoặc 19	20
109	18 hoặc 19	20
110	18 hoặc 19	20
111	18 hoặc 19	20
112	18 hoặc 19	20
113	18 hoặc 19	20
114	18 hoặc 19	20
115	18 hoặc 19	20
116	18 hoặc 19	20
117	18 hoặc 19	20
118	18 hoặc 19	20
119	18 hoặc 19	20
120	18 hoặc 19	20
121	18 hoặc 19	20
122	18 hoặc 19	20
123	18 hoặc 19	20
124	18 hoặc 19	20
125	18 hoặc 19	20
126	18 hoặc 19	20
127	18 hoặc 19	20
128	18 hoặc 19	20
129	18 hoặc 19	20
130	18 hoặc 19	20
131	18 hoặc 19	20
132	18 hoặc 19	20
133	18 hoặc 19	20
134	18 hoặc 19	20
135	18 hoặc 19	20

Fig.43A

H1	H2	H3
453	136	20
453	137	20
453	138	20
453	139	20
453	140	20
453	141	20
453	142	20
453	143	20
453	144	20
453	145	20
453	146	20
453	147	20
453	148	20
453	149	20
453	150	20
453	151	20
453	152	20
453	153	20
453	154	20
453	155	20
453	156	20
453	157	20
453	158	20
453	159	20
453	160	20
453	161	20
453	162	20
453	163	20
453	164	20
453	165	20
453	166	20

H1	H2	H3
453	167	20
453	168	20
453	169	20
453	170	20
453	171	20
453	172	20
453	173	20
453	174	20
453	175	20
453	176	20
453	177	20
453	178	20
453	179	20
453	180	20
453	181	20
453	182	20
453	183	20
453	184	20
453	185	20
453	186	20
453	187	20
453	188	20
453	189	20
453	190	20
453	191	20
453	192	20
453	193	20
453	194	20
453	195	20
453	196	20
453	197	20

H1	H2	H3
453	198	20
453	199	20
453	200	20
453	201	20
453	202	20
453	203	20
453	204	20
453	205	20
453	206	20
453	207	20
453	208	20
453	209	20
453	210	20
453	211	20
453	212	20
453	213	20
453	214	20
453	215	20
453	216	20
453	217	20
453	218	20
453	219	20
453	220	20
453	221	20
453	222	20
453	223	20
453	224	20
453	225	20
453	226	20

Fig.43B

H1	H2	H3
453	18 hoặc 19	227
453	18 hoặc 19	228
453	18 hoặc 19	229
453	18 hoặc 19	230
453	18 hoặc 19	231
453	18 hoặc 19	232
453	18 hoặc 19	233
453	18 hoặc 19	234
453	18 hoặc 19	235
453	18 hoặc 19	236
453	18 hoặc 19	237
453	18 hoặc 19	238
453	18 hoặc 19	239
453	18 hoặc 19	240
453	18 hoặc 19	241
453	18 hoặc 19	242
453	18 hoặc 19	243
453	18 hoặc 19	244
453	18 hoặc 19	245
453	18 hoặc 19	246
453	18 hoặc 19	247
453	18 hoặc 19	248
453	18 hoặc 19	249
453	18 hoặc 19	250
453	18 hoặc 19	251
453	18 hoặc 19	252
453	18 hoặc 19	253
453	18 hoặc 19	254
453	18 hoặc 19	255
453	18 hoặc 19	256
453	18 hoặc 19	257
453	18 hoặc 19	258
453	18 hoặc 19	259
453	18 hoặc 19	260
453	18 hoặc 19	261
453	18 hoặc 19	262
453	18 hoặc 19	263
453	18 hoặc 19	264
453	18 hoặc 19	265
453	18 hoặc 19	266
453	18 hoặc 19	267
453	18 hoặc 19	268

H1	H2	H3
453	18 hoặc 19	269
453	18 hoặc 19	270
453	18 hoặc 19	271
453	18 hoặc 19	272

Fig.43C

L1	L2	L3
273	28	30, 31, hoặc 519
274	28	30, 31, hoặc 519
275	28	30, 31, hoặc 519
276	28	30, 31, hoặc 519
277	28	30, 31, hoặc 519
278	28	30, 31, hoặc 519
279	28	30, 31, hoặc 519
280	28	30, 31, hoặc 519
281	28	30, 31, hoặc 519
282	28	30, 31, hoặc 519
283	28	30, 31, hoặc 519
284	28	30, 31, hoặc 519
285	28	30, 31, hoặc 519
286	28	30, 31, hoặc 519
287	28	30, 31, hoặc 519
288	28	30, 31, hoặc 519
289	28	30, 31, hoặc 519
290	28	30, 31, hoặc 519
291	28	30, 31, hoặc 519
292	28	30, 31, hoặc 519
293	28	30, 31, hoặc 519
294	28	30, 31, hoặc 519
295	28	30, 31, hoặc 519
296	28	30, 31, hoặc 519
297	28	30, 31, hoặc 519
298	28	30, 31, hoặc 519
299	28	30, 31, hoặc 519
300	28	30, 31, hoặc 519
301	28	30, 31, hoặc 519
302	28	30, 31, hoặc 519
303	28	30, 31, hoặc 519
304	28	30, 31, hoặc 519
305	28	30, 31, hoặc 519
306	28	30, 31, hoặc 519
307	28	30, 31, hoặc 519
308	28	30, 31, hoặc 519
309	28	30, 31, hoặc 519
310	28	30, 31, hoặc 519
311	28	30, 31, hoặc 519
312	28	30, 31, hoặc 519

L1	L2	L3
313	28	30, 31, hoặc 519
314	28	30, 31, hoặc 519
315	28	30, 31, hoặc 519
316	28	30, 31, hoặc 519
317	28	30, 31, hoặc 519
318	28	30, 31, hoặc 519
319	28	30, 31, hoặc 519
320	28	30, 31, hoặc 519
321	28	30, 31, hoặc 519
322	28	30, 31, hoặc 519
323	28	30, 31, hoặc 519
324	28	30, 31, hoặc 519
325	28	30, 31, hoặc 519
326	28	30, 31, hoặc 519
327	28	30, 31, hoặc 519
328	28	30, 31, hoặc 519
329	28	30, 31, hoặc 519

Fig.44A

L1	L2	L3
26 hoặc 27	28	391
26 hoặc 27	28	392
26 hoặc 27	28	393
26 hoặc 27	28	394
26 hoặc 27	28	395
26 hoặc 27	28	396
26 hoặc 27	28	397
26 hoặc 27	28	398
26 hoặc 27	28	399
26 hoặc 27	28	400
26 hoặc 27	28	401
26 hoặc 27	28	402
26 hoặc 27	28	403
26 hoặc 27	28	404
26 hoặc 27	28	405
26 hoặc 27	28	406
26 hoặc 27	28	407
26 hoặc 27	28	408
26 hoặc 27	28	409
26 hoặc 27	28	410
26 hoặc 27	28	411
26 hoặc 27	28	412
26 hoặc 27	28	413
26 hoặc 27	28	414
26 hoặc 27	28	415
26 hoặc 27	28	416
26 hoặc 27	28	417
26 hoặc 27	28	418
26 hoặc 27	28	419
26 hoặc 27	28	420
26 hoặc 27	28	421
26 hoặc 27	28	422
26 hoặc 27	28	423
26 hoặc 27	28	424
26 hoặc 27	28	425
26 hoặc 27	28	426
26 hoặc 27	28	427
26 hoặc 27	28	428
26 hoặc 27	28	429
26 hoặc 27	28	430

L1	L2	L3
26 hoặc 27	28	431
26 hoặc 27	28	432
26 hoặc 27	28	433
26 hoặc 27	28	434
26 hoặc 27	28	435
26 hoặc 27	28	436
26 hoặc 27	28	437
26 hoặc 27	28	438
26 hoặc 27	28	439
26 hoặc 27	28	440
26 hoặc 27	28	441
26 hoặc 27	28	442
26 hoặc 27	28	443
26 hoặc 27	28	444
26 hoặc 27	28	445
26 hoặc 27	28	446
26 hoặc 27	28	447
26 hoặc 27	28	448
26 hoặc 27	28	449
26 hoặc 27	28	450
26 hoặc 27	28	451
26 hoặc 27	28	452
26 hoặc 27	28	453
26 hoặc 27	28	454
26 hoặc 27	28	455
26 hoặc 27	28	456
26 hoặc 27	28	457
26 hoặc 27	28	458
26 hoặc 27	28	459
26 hoặc 27	28	460
26 hoặc 27	28	461
26 hoặc 27	28	462
26 hoặc 27	28	463
26 hoặc 27	28	464
26 hoặc 27	28	465
26 hoặc 27	28	466
26 hoặc 27	28	467
26 hoặc 27	28	468
26 hoặc 27	28	469
26 hoặc 27	28	470

L1	L2	L3
26 hoặc 27	28	471
26 hoặc 27	28	472
26 hoặc 27	28	473
26 hoặc 27	28	474

Fig.44C

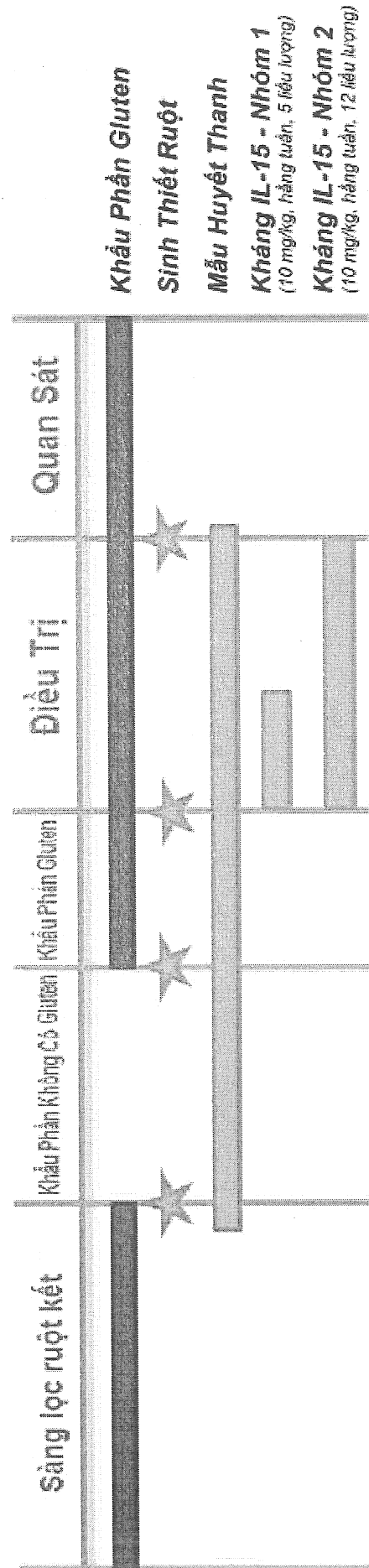


Fig.45A

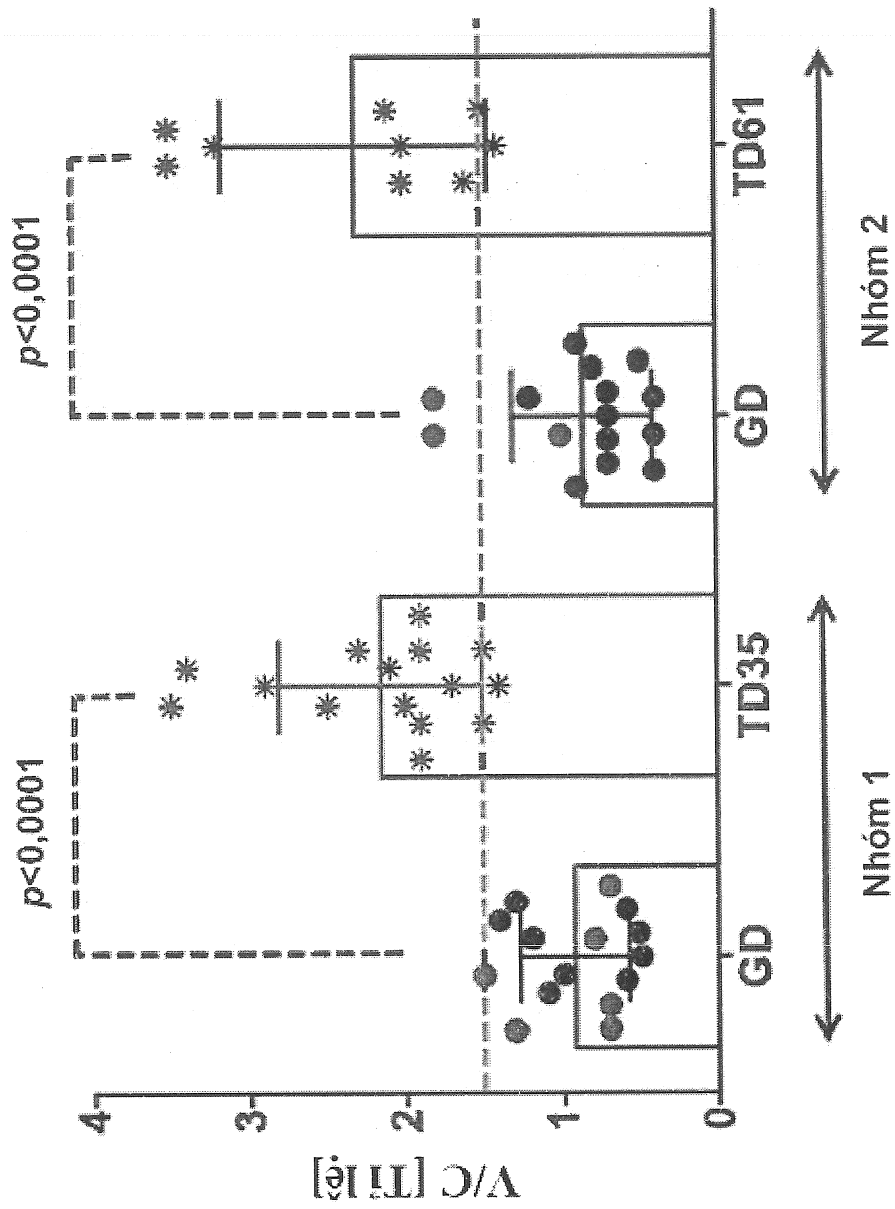


Fig. 45B

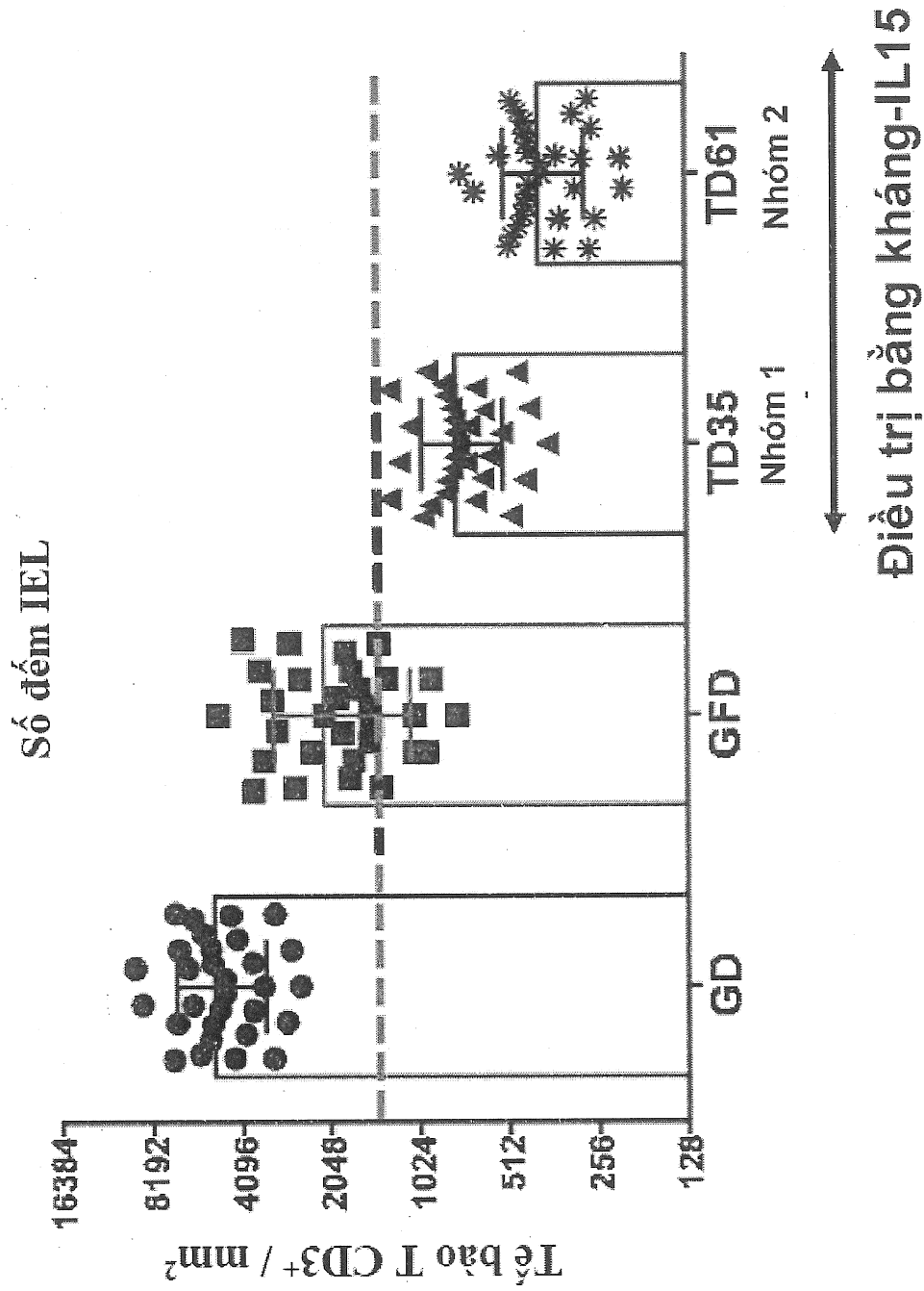


Fig. 45C

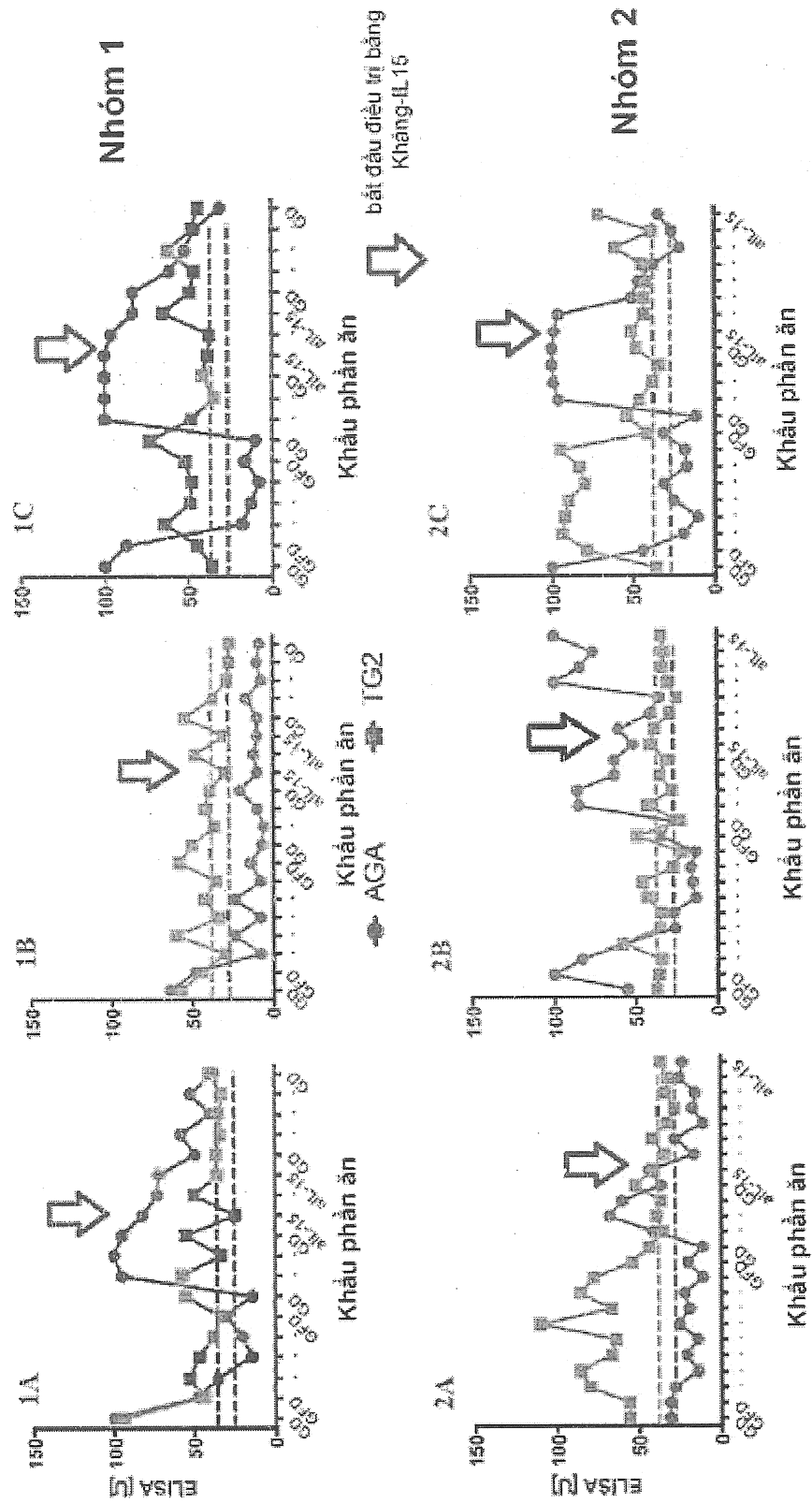


Fig.45D

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> CEPHALON, INC.
 <120> KHÁNG THỂ GẮN KẾT ĐẶC HIỆU VỚI INTERLEUKIN-15 CỦA NGƯỜI VÀ CHẾ PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY
 <130> 2873.273PC01
 <150> 62/437,143
 <151> 21-12-2016
 <160> 520
 <170> PatentIn phiên bản 3.5
 <210> 1
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> Biễn thể
 <222> (55)..(55)
 <223> X là S, Y, W, hoặc F
 <220>
 <221> Biễn thể
 <222> (57)..(57)
 <223> X là N, Y, W, hoặc F
 <220>
 <221> Biễn thể
 <222> (84)..(84)
 <223> X là I hoặc S
 <400> 1
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 2
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> Biễn thể
 <222> (29)..(29)
 <223> X là N hoặc S
 <220>
 <221> Biễn thể
 <222> (92)..(92)
 <223> X là S, L, hoặc F
 <400> 2
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 3
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> Biễn thể
 <222> (29)..(29)
 <223> X là N hoặc S
 <220>
 <221> Biễn thể

<222> (92)..(92)

<223> X là S, L, hoặc F

<400> 3

```

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

```

<210> 4

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

```

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

```

<210> 5

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

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

```

<210> 6

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

```

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

```

```

      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100      105      110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
      115      120      125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
      130      135      140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
      145      150      155      160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
      165      170      175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180      185      190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
      195      200      205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210
<210> 7
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 7
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
      65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 8
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105
<210> 9
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
      65      70      75      80

```

```

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85                      90                      95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100                    105                    110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
      115                    120                    125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
      130                    135                    140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
      145                    150                    155                    160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
      165                    170                    175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180                    185                    190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
      195                    200                    205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210
<210> 10
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 10
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
      20      25      30
<210> 11
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 11
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1      5      10
<210> 12
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> Biền thể
<222> (18)..(18)
<223> X là I hoặc S
<400> 12
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1      5      10      15
Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
      20      25      30
<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1      5      10      15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
      20      25      30
<210> 14
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 14
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1      5      10      15
Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
      20      25      30
<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1      5      10
<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16
Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1      5
<210> 17

```

```

<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> Biểu thể
<222> (5)..(5)
<223> X là S, Y, W, hoặc F
<220>
<221> Biểu thể
<222> (7)..(7)
<223> X là N, Y, W, hoặc F
<400> 17
Glu Ile Tyr His Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1          5          10          15
<210> 18
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 18
Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1          5          10          15
<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 19
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1          5          10          15
<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 20
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 21
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1          5          10          15
Thr Val Arg Ile Thr Cys
20
<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 22
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
1          5          10          15
<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1          5          10          15
Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20          25          30
<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1          5          10
<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> Biểu thể
<222> (7)..(7)
<223> X là N hoặc S
<400> 25
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 26

```

```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 26
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 27
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 28
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1          5
<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> Biến thể
<222> (5)..(5)
<223> X là S, L, hoặc F
<400> 29
Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 30
Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 31
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 32
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 32
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1          5          10          15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
          20          25          30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
          35          40          45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
          50          55          60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65          70          75          80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
          85          90          95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
          100          105          110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
          115          120          125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130          135          140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145          150          155          160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
          165          170          175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
          180          185          190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195          200          205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210          215          220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225          230          235          240

```

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 33
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 34
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 34

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

```

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

```

```

<210> 35
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 35

```

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1      5      10      15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
      65      70      75      80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
      100      105      110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
      115      120      125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
      130      135      140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
      145      150      155      160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
      165      170      175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
      180      185      190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
      195      200      205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
      210      215      220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
      225      230      235      240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
      245      250      255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
      260      265      270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
      275      280      285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
      290      295      300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
      305      310      315      320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      325

```

```

<210> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 36

```

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

```

1           5           10           15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20           25           30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35           40           45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50           55           60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
      65           70           75           80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85           90           95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
      100          105          110
Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
      115          120          125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
      130          135          140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
      145          150          155          160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
      165          170          175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
      180          185          190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
      195          200          205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
      210          215          220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
      225          230          235          240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
      245          250          255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
      260          265          270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
      275          280          285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
      290          295          300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
      305          310          315          320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      325          330

```

<210> 37

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1           5           10           15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20           25           30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35           40           45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50           55           60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
      65           70           75           80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85           90           95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
      100          105          110
Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
      115          120          125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
      130          135          140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
      145          150          155          160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
      165          170          175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
      180          185          190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
      195          200          205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
      210          215          220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
      225          230          235          240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
      245          250          255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
      260          265          270

```


Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 38
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 38

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 39
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 39

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

```

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
      165      170      175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
      180      185      190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
      195      200      205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
      210      215      220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
      225      230      235      240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
      245      250      255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
      260      265      270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
      275      280      285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
      290      295      300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
      305      310      315      320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      325

```

```

<210> 40
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 40

```

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
      65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      100      105      110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
      115      120      125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
      130      135      140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
      145      150      155      160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
      165      170      175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
      180      185      190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
      195      200      205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
      210      215      220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
      225      230      235      240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
      245      250      255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
      260      265      270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
      275      280      285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
      290      295      300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
      305      310      315      320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      325

```

```

<210> 41
<211> 325
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 41

```

```

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

```

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 42

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

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

```

      180      185      190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195      200      205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210      215      220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225      230      235      240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245      250      255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260      265      270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275      280      285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290      295      300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305      310      315      320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
      325
<210> 45
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 45

```

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
      100      105      110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115      120      125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130      135      140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145      150      155      160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165      170      175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180      185      190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195      200      205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210      215      220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225      230      235      240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245      250      255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260      265      270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275      280      285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290      295      300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305      310      315      320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
      325
<210> 46
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 46

```

```

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

```

```

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      100     105     110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115     120     125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130     135     140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145      150     155     160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165     170     175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180     185     190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195     200     205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210     215     220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225      230     235     240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245     250     255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260     265     270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275     280     285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290     295     300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305      310     315     320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
      325

```

```

<210> 47
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 47

```

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      100     105     110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115     120     125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130     135     140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145      150     155     160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165     170     175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180     185     190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195     200     205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210     215     220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225      230     235     240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245     250     255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260     265     270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275     280     285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290     295     300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305      310     315     320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly

```

325

<210> 48
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 48
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 49
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 49
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

```

      210              215              220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225              230              235              240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245              250              255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260              265              270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275              280              285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290              295              300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305              310              315              320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
      325

```

```

<210> 50
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 50

```

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
      100      105      110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115      120      125
Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130      135      140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145      150      155      160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165      170      175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180      185      190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195      200      205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210      215      220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225      230      235      240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245      250      255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260      265      270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275      280      285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290      295      300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305      310      315      320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
      325

```

```

<210> 51
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 51

```

```

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

```



```

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

```

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Ala Ser Asn Trp Trp Ser

1

5

<210> 53

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Ser Ala Asn Trp Trp Ser

1

5

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Ser Ser Ala Trp Trp Ser

1

5

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Ser Ser Asn Ala Trp Ser

1

5

<210> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Ser Ser Asn Trp Ala Ser

1

5

<210> 57

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ser Ser Asn Trp Trp Ala

1

5

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Ala Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1

5

10

<210> 59

<211> 11

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 59
Gly Gly Ala Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 60
Gly Gly Ser Ala Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 61
Gly Gly Ser Ile Ala Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 62
Gly Gly Ser Ile Ser Ala Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 63
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ala Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 64
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 65
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ala
1          5          10
<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 66
Asp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 67
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 67
Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 68
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 68
Gly Gly Asp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 69
Gly Gly Ser Asp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 70

```

Gly Gly Ser Ile Asp Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 71
 Gly Gly Ser Ile Ser Asp Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 72
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 73
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 73
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 74
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 74
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Asp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 75
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 75
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Asp
 1 5 10
 <210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 76
 His Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 77
 Gly His Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 78
 Gly Gly His Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 79
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 79
 Gly Gly Ser His Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 80
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 80
 Gly Gly Ser Ile His Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 81
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 81
 Gly Gly Ser Ile Ser His Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 82

```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 82
Gly Gly Ser Ile Ser Ser His Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 83
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 83
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser His Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 84
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn His Trp Ser
1          5          10
<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 85
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp His Ser
1          5          10
<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 86
Lys Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 87
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 87
Gly Lys Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 88
Gly Gly Lys Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 89
Gly Gly Ser Lys Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 90
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 90
Gly Gly Ser Ile Lys Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 91
Gly Gly Ser Ile Ser Lys Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 92
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Lys Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 93
Leu Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 94
Gly Leu Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 95
Gly Gly Leu Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 96
Gly Gly Ser Leu Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 97
Gly Gly Ser Ile Leu Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 98
Gly Gly Ser Ile Ser Leu Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 99
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Leu Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 100
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Leu Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 101
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Trp Ser
1          5          10
<210> 102
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 102
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Leu Ser
1          5          10
<210> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 103
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Leu
1          5          10
<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 104

```

Gln Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

```

1          5          10
<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 105
Gly Gln Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 106
Gly Gly Gln Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 107
Gly Gly Ser Gln Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 108
Gly Gly Ser Ile Gln Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 109
Gly Gly Ser Ile Ser Gln Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 110
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gln Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 111
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Gln Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 112
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Gln Trp Ser
1          5          10
<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 113
Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114
Gly Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 115
Gly Gly Ser Ser Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 116
<211> 11

```

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 116
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 117
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 117
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Trp Ser
1          5          10
<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 118
Trp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 119
Gly Trp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 120
Gly Gly Trp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 121
Gly Gly Ser Trp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 122
Gly Gly Ser Ile Trp Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 123
Gly Gly Ser Ile Ser Trp Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 124
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Trp Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 125
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Trp Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 126
Tyr Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 127
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 127

```

```

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 128
Gly Gly Tyr Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 129
Gly Gly Ser Tyr Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 130
Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 131
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 132
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 132
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 133
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 134
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Trp Ser
1          5          10
<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 135
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Tyr Ser
1          5          10
<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 136
Ala Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 137
Glu Ala Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 138
Glu Ile Ala His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 139

```



```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 139
Glu Ile Tyr Ala Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 140
Glu Ile Tyr His Ala Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 141
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 141
Glu Ile Tyr His Ser Ala Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 142
Glu Ile Tyr His Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 143
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ala Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 144
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ala Tyr Asn
1           5           10
<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 145
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ala Asn
1           5           10
<210> 146
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 146
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
1           5           10
<210> 147
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 147
Asp Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 148
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 148
Glu Ile Asp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 149
Glu Ile Tyr Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 150
Glu Ile Tyr His Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 151
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 151
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 152
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 152
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Asp Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 153
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
1          5          10
<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 154
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Asp Asn
1          5          10
<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 155
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asp
1          5          10
<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 156
His Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 157
Glu His Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 158
Glu Ile His His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 159
Glu Ile Tyr His His Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 160
Glu Ile Tyr His Ser His Asn Thr Asn Tyr Asn
1          5          10
<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 161
Glu Ile Tyr His Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn

```

```

1           5           10
<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 162
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn His Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 163
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 163
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr His Tyr Asn
1           5           10
<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 164
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn His Asn
1           5           10
<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 165
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr His
1           5           10
<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 166
Glu Lys Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 167
Glu Ile Lys His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 168
Glu Ile Tyr Lys Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 169
Glu Ile Tyr His Lys Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 170
Glu Ile Tyr His Ser Lys Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 171
Glu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 172
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 172
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Lys Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 173

```

```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 173
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn
1           5           10
<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 174
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Lys Asn
1           5           10
<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 175
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Lys
1           5           10
<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 176
Leu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 177
Glu Leu Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 178
Glu Ile Leu His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 179
Glu Ile Tyr Leu Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 180
Glu Ile Tyr His Leu Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 181
Glu Ile Tyr His Ser Leu Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 182
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 182
Glu Ile Tyr His Ser Gly Leu Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 183
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 183
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Leu Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 184
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Leu Tyr Asn
1           5           10
<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 185
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Leu Asn
1           5           10
<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 186
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Leu
1           5           10
<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 187
Gln Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 188
Glu Gln Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 189
Glu Ile Gln His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 190
Glu Ile Tyr Gln Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 191
Glu Ile Tyr His Gln Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 192
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 192
Glu Ile Tyr His Ser Gln Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 193
Glu Ile Tyr His Ser Gly Gln Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 194
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 194
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Gln Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 195
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Gln Tyr Asn
1           5           10

```

```

<210> 196
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 196
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Gln Asn
1              5              10
<210> 197
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 197
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Gln
1              5              10
<210> 198
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 198
Ser Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1              5              10
<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 199
Glu Ser Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1              5              10
<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 200
Glu Ile Ser His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1              5              10
<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 201
Glu Ile Tyr Ser Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1              5              10
<210> 202
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 202
Glu Ile Tyr His Ser Ser Asn Thr Asn Tyr Asn
1              5              10
<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 203
Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
1              5              10
<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 204
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Asn
1              5              10
<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 205
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ser Tyr Asn
1              5              10
<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 206
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn
1              5              10
<210> 207
<211> 11
<212> PRT

```

```

<213> Homo sapiens
<400> 207
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ser
1           5           10
<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 208
Trp Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 209
Glu Ile Trp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 210
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 210
Glu Ile Tyr Trp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 211
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 211
Glu Ile Tyr His Trp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 212
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 212
Glu Ile Tyr His Ser Trp Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 213
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 213
Glu Ile Tyr His Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 214
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Trp Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 215
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 215
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Trp Tyr Asn
1           5           10
<210> 216
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 216
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Trp Asn
1           5           10
<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 217
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Trp
1           5           10
<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 218
Tyr Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

```

```

1           5           10
<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 219
Glu Tyr Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 220
Glu Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 221
Glu Ile Tyr His Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 222
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 222
Glu Ile Tyr His Ser Tyr Asn Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 223
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 223
Glu Ile Tyr His Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 224
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 224
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Tyr Asn Tyr Asn
1           5           10
<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 225
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
1           5           10
<210> 226
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 226
Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr
1           5           10
<210> 227
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 227
Ala Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1           5           10
<210> 228
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 228
Glu Ala Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1           5           10
<210> 229
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 229
Glu Gly Ala Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1           5           10
<210> 230
<211> 10

```



```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 230
Glu Gly Ile Ala Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 231
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 231
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ala Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 232
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala
1          5          10
<210> 233
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 233
Asp Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 234
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 234
Glu Asp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 235
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 235
Glu Gly Asp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 236
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Asp
1          5          10
<210> 237
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 237
His Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 238
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 238
Glu His Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 239
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 239
Glu Gly His Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 240
Glu Gly Ile Gly Trp Pro His Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 241
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 241

```

```

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser His Asp Tyr
1          5          10
<210> 242
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 242
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His
1          5          10
<210> 243
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 243
Glu Lys Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 244
Glu Gly Lys Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 245
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 245
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Lys Tyr
1          5          10
<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 246
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Lys
1          5          10
<210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 247
Leu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 248
Glu Gly Leu Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 249
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 250
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Leu Asp Tyr
1          5          10
<210> 251
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 251
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Leu
1          5          10
<210> 252
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 252
Gln Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 253

```

```

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 253
Glu Gln Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 254
Glu Gly Gln Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 255
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 255
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Gln Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 256
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 256
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Gln Tyr
1          5          10
<210> 257
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 257
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Gln
1          5          10
<210> 258
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 258
Ser Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 259
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 259
Glu Ser Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 260
Glu Gly Ser Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 261
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser
1          5          10
<210> 262
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 262
Glu Trp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 263
Glu Gly Trp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 264
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Trp Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 265
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 265
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Trp Asp Tyr
1          5          10
<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 266
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Trp
1          5          10
<210> 267
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 267
Glu Tyr Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 268
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 268
Glu Gly Tyr Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 269
Glu Gly Ile Gly Tyr Pro Ser Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 270
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 270
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr
1          5          10
<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 271
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Tyr Asp Tyr
1          5          10
<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 272
Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Tyr Tyr
1          5          10
<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 273
Ala Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 274
Gln Ala Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 275
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 275
Gln Gly Ala Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10

```

```

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 276
Gln Gly Asp Ala Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 277
Gln Gly Asp Thr Ala Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 278
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 278
Gln Gly Asp Thr Leu Ala Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 279
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ala Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 280
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Ala Ala Ser
1          5          10
<210> 281
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 281
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ala
1          5          10
<210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 282
Asp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 283
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 283
Gln Asp Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 284
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 284
Gln Gly Asp Asp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 285
Gln Gly Asp Thr Leu Asp Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 286
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 287
<211> 11
<212> PRT

```

```

<213> Homo sapiens
<400> 287
His Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 288
Gln His Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 289
Gln Gly His Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 290
Gln Gly Asp His Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 291
Gln Gly Asp Thr His Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 292
Gln Gly Asp Thr Leu His Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 293
Gln Gly Asp Thr Leu Arg His Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 294
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 294
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr His Ala Ser
1          5          10
<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 295
Lys Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 296
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 296
Gln Lys Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 297
Gln Gly Lys Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 298
Gln Gly Asp Thr Leu Lys Asn Tyr Tyr Ala Ser

```

```

1           5           10
<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 299
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 300
Leu Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 301
Gln Gly Leu Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 302
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 302
Gln Gly Asp Leu Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 303
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 303
Gln Gly Asp Thr Leu Leu Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 304
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Leu Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 305
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 305
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Leu Ala Ser
1           5           10
<210> 306
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 306

Gln Gln Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 307
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 307
Gln Gly Gln Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 308
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 308
Gln Gly Asp Gln Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 309

Gln Gly Asp Thr Leu Gln Asn Tyr Tyr Ala Ser

```

```

1           5           10
<210> 310
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 310
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Gln Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 311
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 311
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Gln Ala Ser
1           5           10
<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 312
Ser Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 313
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 313
Gln Ser Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 314
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 314
Gln Gly Ser Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 315
Gln Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 316
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 316
Gln Gly Asp Thr Leu Ser Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 317
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 318
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 318
Trp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 319
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 319
Gln Gly Trp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 320
Gln Gly Asp Trp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1           5           10
<210> 321
<211> 11

```



```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 321
Gln Gly Asp Thr Leu Trp Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 322
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 322
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Trp Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 323
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Trp Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 324
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Trp Ala Ser
1          5          10
<210> 325
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 325
Tyr Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 326
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 326
Gln Gly Tyr Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 327
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 327
Gln Gly Asp Tyr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 328
Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Asn Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 329
Gln Gly Asp Thr Leu Arg Tyr Tyr Tyr Ala Ser
1          5          10
<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 330
Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1          5
<210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 331
Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser
1          5
<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 332

```

```

Gly Lys Ala Asn Arg Pro Ser
1           5
<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 333
Gly Lys Asn Ala Arg Pro Ser
1           5
<210> 334
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 334
Gly Lys Asn Asn Ala Pro Ser
1           5
<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 335
Gly Lys Asn Asn Arg Ala Ser
1           5
<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 336
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ala
1           5
<210> 337
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 337
Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1           5
<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 338
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1           5
<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 339
Gly Lys Asp Asn Arg Pro Ser
1           5
<210> 340
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 340
Gly Lys Asn Asp Arg Pro Ser
1           5
<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 341
Gly Lys Asn Asn Asp Pro Ser
1           5
<210> 342
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 342
Gly Lys Asn Asn Arg Asp Ser
1           5
<210> 343
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 343
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Asp
1           5
<210> 344

```

```

<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 344
His Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 345
Gly His Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 346
Gly Lys His Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 347
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 347
Gly Lys Asn His Arg Pro Ser
1 5
<210> 348
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 348
Gly Lys Asn Asn His Pro Ser
1 5
<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 349
Gly Lys Asn Asn Arg His Ser
1 5
<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 350
Gly Lys Asn Asn Arg Pro His
1 5
<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 351
Lys Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 352
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 352
Gly Lys Lys Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 353
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 353
Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 354
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 354
Gly Lys Asn Asn Lys Pro Ser
1 5
<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 355
Gly Lys Asn Asn Arg Lys Ser
1 5
<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 356
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Lys
1 5
<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 357
Leu Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 358
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 358
Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 359
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 359
Gly Lys Leu Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 360
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 360
Gly Lys Asn Leu Arg Pro Ser
1 5
<210> 361
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 361
Gly Lys Asn Asn Leu Pro Ser
1 5
<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 362
Gly Lys Asn Asn Arg Leu Ser
1 5
<210> 363
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 363
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Leu
1 5
<210> 364
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 364
Gln Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 365
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 365
Gly Gln Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 366
Gly Lys Gln Asn Arg Pro Ser

```

```

1          5
<210> 367
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 367
Gly Lys Asn Gln Arg Pro Ser
1          5
<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 368
Gly Lys Asn Asn Gln Pro Ser
1          5
<210> 369
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 369
Gly Lys Asn Asn Arg Gln Ser
1          5
<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 370
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Gln
1          5
<210> 371
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 371
Ser Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1          5
<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 372
Gly Ser Asn Asn Arg Pro Ser
1          5
<210> 373
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 373
Gly Lys Ser Asn Arg Pro Ser
1          5
<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 374
Gly Lys Asn Ser Arg Pro Ser
1          5
<210> 375
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 375
Gly Lys Asn Asn Ser Pro Ser
1          5
<210> 376
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 376
Gly Lys Asn Asn Arg Ser Ser
1          5
<210> 377
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 377
Trp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1          5
<210> 378
<211> 7

```

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 378
Gly Trp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 379
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 379
Gly Lys Trp Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 380
Gly Lys Asn Trp Arg Pro Ser
1 5
<210> 381
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 381
Gly Lys Asn Asn Trp Pro Ser
1 5
<210> 382
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 382
Gly Lys Asn Asn Arg Trp Ser
1 5
<210> 383
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 383
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Trp
1 5
<210> 384
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 384
Tyr Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 385
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 385
Gly Tyr Asn Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 386
Gly Lys Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 387
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 387
Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser
1 5
<210> 388
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 388
Gly Lys Asn Asn Tyr Pro Ser
1 5
<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 389

```

```

Gly Lys Asn Asn Arg Tyr Ser
1                5
<210> 390
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 390
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Tyr
1                5
<210> 391
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 391
Asn Ala Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1                5                10
<210> 392
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 392
Asn Ser Arg Asp Ala Ser Gly Lys Asn Leu Val
1                5                10
<210> 393
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 393
Asn Ser Arg Asp Ser Ala Gly Lys Asn Leu Val
1                5                10
<210> 394
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 394
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ala Lys Asn Leu Val
1                5                10
<210> 395
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 395
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Leu Val
1                5                10
<210> 396
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 396
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ala Leu Val
1                5                10
<210> 397
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 397
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ala Val
1                5                10
<210> 398
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 398
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ala
1                5                10
<210> 399
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 399
Asp Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1                5                10
<210> 400
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 400
Asn Asp Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1                5                10
<210> 401

```

```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 401
Asn Ser Arg Asp Asp Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 402
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 402
Asn Ser Arg Asp Ser Asp Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 403
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 403
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp Asn Leu Val
1          5          10
<210> 404
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 404
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asp Leu Val
1          5          10
<210> 405
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 405
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Asp
1          5          10
<210> 406
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 406
His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 407
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 407
Asn Ser Arg Asp His Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 408
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 408
Asn Ser Arg Asp Ser His Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 409
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His Asn Leu Val
1          5          10
<210> 410
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 410
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys His Leu Val
1          5          10
<210> 411
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 411
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn His Val
1          5          10
<210> 412
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```



```

<400> 412
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu His
1 5 10
<210> 413
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 413
Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 414
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 414
Asn Ser Lys Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 415
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 415
Asn Ser Arg Asp Lys Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 416
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 416
Asn Ser Arg Asp Ser Lys Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 417
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 417
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Lys Leu Val
1 5 10
<210> 418
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 418
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Lys
1 5 10
<210> 419
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 419
Leu Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 420
Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 421
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 421
Asn Ser Arg Asp Ser Leu Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 422
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 422
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Leu Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 423
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 423
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Leu Asn Leu Val

```

```

1           5           10
<210> 424
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 424
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Leu Leu Val
1           5           10
<210> 425
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 425
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Leu
1           5           10
<210> 426
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 426
Gln Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1           5           10
<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 427
Asn Ser Arg Asp Gln Ser Gly Lys Asn Leu Val
1           5           10
<210> 428
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 428
Asn Ser Arg Asp Ser Gln Gly Lys Asn Leu Val
1           5           10
<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 429
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Gln Asn Leu Val
1           5           10
<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 430
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Gln Leu Val
1           5           10
<210> 431
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 431
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Gln Val
1           5           10
<210> 432
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 432
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Gln
1           5           10
<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 433
Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1           5           10
<210> 434
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 434
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ser Lys Asn Leu Val
1           5           10
<210> 435

```

```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 435
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ser Asn Leu Val
1          5          10
<210> 436
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 436
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ser Leu Val
1          5          10
<210> 437
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 437
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ser Val
1          5          10
<210> 438
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 438
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ser
1          5          10
<210> 439
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 439
Asn Ser Arg Asp Trp Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 440
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 440
Asn Ser Arg Asp Ser Trp Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 441
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 441
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Asn Leu Val
1          5          10
<210> 442
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 442
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Trp Leu Val
1          5          10
<210> 443
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 443
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Trp Val
1          5          10
<210> 444
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 444
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Trp
1          5          10
<210> 445
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 445
Tyr Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 446
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 446
Asn Ser Arg Asp Tyr Ser Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 447
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 447
Asn Ser Arg Asp Ser Tyr Gly Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 448
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 448
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Tyr Lys Asn Leu Val
1          5          10
<210> 449
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 449
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Leu Val
1          5          10
<210> 450
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 450
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Tyr Leu Val
1          5          10
<210> 451
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 451
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Tyr Val
1          5          10
<210> 452
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 452
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Tyr
1          5          10
<210> 453
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 453
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1          5          10
<210> 454
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 454
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
          20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
          35          40          45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
          50          55          60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
<210> 455
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 455
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1          5          10          15

```

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

<210> 456

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 456

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

<210> 457

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

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

<210> 458

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 458

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

```

      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100      105      110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
      115      120      125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
      130      135      140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
      145      150      155      160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
      165      170      175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180      185      190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
      195      200      205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210
<210> 459
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 459
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

<210> 460
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 460
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100      105      110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
      115      120      125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
      130      135      140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
      145      150      155      160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
      165      170      175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180      185      190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
      195      200      205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210
<210> 461
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 461
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

```

```

      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
  50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
  65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 462
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 462
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
  1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
      65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 463
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 463
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
  1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
      65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 464
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 464
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
  1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
      65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 465
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 465
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

```

```

1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 466
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 466
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 467
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 467
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 468
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 468
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 469

```



```

<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 469
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65     70     75     80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100    105    110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 470
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 470
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65     70     75     80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100    105    110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 471
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 471
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65     70     75     80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100    105    110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 472
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 472
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65     70     75     80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100    105    110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

```

100              105              110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 473
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 473
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65     70     75     80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100    105    110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 474
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 474
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65     70     75     80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100    105    110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 475
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 475
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Trp Ala Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65     70     75     80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100    105    110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 476
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 476
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20     25     30
Asn Trp Leu Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35     40     45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50     55     60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

```

```

65          70          75          80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 477
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 477
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35          40          45
Ile Gly Glu Ile Trp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50          55          60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 478
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 478
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35          40          45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50          55          60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 479
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 479
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35          40          45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50          55          60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 480
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 480
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

```

```

      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Asp Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
  50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
  65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 481
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 481
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
  1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu
  50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
  65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 482
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 482
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
  1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr Pro Ser Leu
  50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
  65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 483
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 483
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
  1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20      25      30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35      40      45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
  50      55      60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
  65      70      75      80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 484
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 484
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

```

```

1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 485
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 485
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 486
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 486
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 487
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 487
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20           25           30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35           40           45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Trp Thr Asn Tyr Tyr Pro Ser Leu
      50           55           60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65           70           75           80
Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
<210> 488
<211> 119

```

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 488
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35          40          45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50          55          60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100         105         110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 489
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 489
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35          40          45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50          55          60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100         105         110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 490
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 490
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20          25          30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35          40          45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50          55          60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100         105         110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 491
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 491
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1          5          10          15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20          25          30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35          40          45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85          90          95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100         105

```

```

<210> 492
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 492
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Ser Ser Ser Gly Lys Asn
85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100      105

<210> 493
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 493
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35      40      45
Ser Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100      105

<210> 494
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 494
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35      40      45
Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100      105

<210> 495
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 495
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35      40      45
Gly His Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100      105

<210> 496
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 496
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

<210> 497
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 497
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

<210> 498
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 498
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Gln Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

<210> 499
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 499
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Tyr Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

<210> 500
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 500
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

```



```

      20              25              30
Ser Trp Tyr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly His Asn Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 501
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 501
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly His Asn Asn Tyr Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 502
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 502
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 503
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 503
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 504
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 504
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

```

```

      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 505
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 505
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Glu Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 506
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 506
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 507
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 507
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn
      85              90              95
Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100              105
<210> 508
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 508
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1              5              10              15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
      20              25              30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35              40              45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50              55              60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65              70              75              80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn

```

```

      85          90          95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100          105

<210> 509
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 509
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Glu Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100          105

<210> 510
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 510
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
1      5      10      15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
      85      90      95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100          105

<210> 511
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 511
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1      5      10      15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
      20      25      30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
      35      40      45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
      50      55      60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65      70      75      80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
      85      90      95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
      100      105      110
Thr Ser

<210> 512
<211> 211
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 512
Ile Thr Cys Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1      5      10      15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
      20      25      30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
      35      40      45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
      50      55      60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65      70      75      80
Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
      85      90      95
Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr

```

```

      100      105      110
Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
      115      120      125
Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
      130      135      140
Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145      150      155      160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys
      165      170      175
Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe
      180      185      190
Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser His His His His His
      195      200      205
His His His
      210
<210> 513
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 513
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1      5      10      15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
      20      25      30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
      35      40      45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
      50      55      60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65      70      75      80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
      85      90      95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      100      105

<210> 514
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 514
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1      5      10      15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
      20      25      30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
      35      40      45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
      50      55      60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65      70      75      80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
      85      90      95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      100      105

<210> 515
<211> 448
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 515
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1      5      10      15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Phe Phe Thr Thr Tyr
      20      25      30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met
      35      40      45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
      50      55      60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Gly Gly Asn Trp Asn Cys Phe 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 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 516
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 516

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 Arg 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 Arg Tyr Gly Ser Ser His
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Ser 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> 517
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 517

cagggtgcagc tgcaggaatc tggccccgga ctgggtgaaac ctacgaggcac cctgagcctg 60
 acctgcgcgc tgcagcgccg cagcatcagc agcagcaact ggtggagctg ggtccgccag 120
 cctcctggca agggcctgga atggatcggc gagatctacc actacggcta caccaactac 180
 aaccccagcc tgaagtcccg ggtgaccatc agcgtggaca agagcaagaa ccagttcagc 240
 ctgaagctgt ccagcgtgac agccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagagaggga 300
 atcggtctgc ccagcttcga ttactggggc cagggcaccc tggtagacagt gtcctca 357

<210> 518

```

<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 518
agcagcgagc tgaccagga tcccgtgct tccgtggctc tgggccagac cgtgcggatc 60
acctgtcagg gcgacaccct gcggagctac tacgccagct ggtatcagca gaagcccggc 120
caggcccca tcctggtgat ctacggcaag aacaaccggc ccagcggcat ccccgacaga 180
ttcagcggca gcagcagcgg caacaccgcc agcctgacca tcaactggcg tcaggccgag 240
gacgaggccg actactactg caacagccgg gacctttccg gcaagaacct ggtgttcggc 300
ggaggcacca agctgaccgt cctaggt 327
<210> 519
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 519
Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10
<210> 520
<211> 186
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 520
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80
Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95
Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110
Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125
Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140
Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys
165 170 175
Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser
180 185

```