



등록특허 10-2486507



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월09일  
(11) 등록번호 10-2486507  
(24) 등록일자 2023년01월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/18* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 47/68* (2017.01) *A61K 47/69* (2017.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/18* (2013.01)  
*A61K 47/6803* (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2018-7032404
- (22) 출원일자(국제) 2017년04월07일  
심사청구일자 2020년04월07일
- (85) 번역문제출일자 2018년11월08일
- (65) 공개번호 10-2019-0017740
- (43) 공개일자 2019년02월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/026711
- (87) 국제공개번호 WO 2017/177199  
국제공개일자 2017년10월12일
- (30) 우선권주장  
62/320,117 2016년04월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현  
JP2011521897 A  
US20150151010 A1

(73) 특허권자  
아이티아이 헬스, 인크.  
미국 22903 버지니아주 샬러츠빌 # 301 올드 아이  
비 웨이 315

(72) 발명자  
켈리, 킴벌리, 에이.  
미국 23063 버지니아주 구치랜드 베이베리 레인  
3272

디마스트로마테오, 줄리앙  
미국 22901 버지니아주 샬러츠빌 유닛 #1 헤시안  
힐스 씨클 142

(74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 36 항

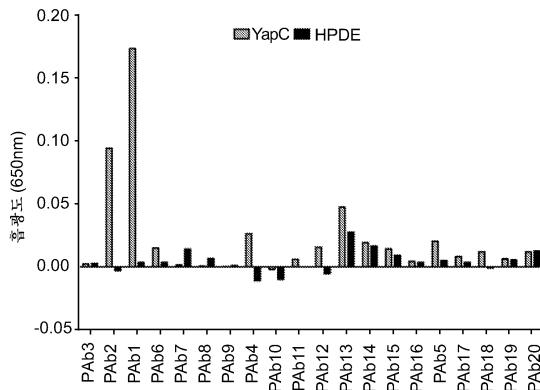
심사관 : 정지혜

(54) 발명의 명칭 **플렉틴-1 결합 항체 및 그의 용도****(57) 요약**

본 개시내용의 측면들은 플렉틴-1의 표면 발현을 특징으로 하는 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 항-플렉틴-1 항체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 항-플렉틴-1 항체는 표적화된 모이어티 (예를 들어, 치료 모이어티 또는 검출가능한 표지)에 접합된다.

[대표도]

도 3a

**대 표 도** - 도1

(52) CPC특허분류

*A61K 47/6859* (2017.08)

*A61K 47/6929* (2017.08)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/30* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*C07K 2317/33* (2013.01)

*C07K 2317/73* (2013.01)

*C07K 2317/77* (2013.01)

*C07K 2317/92* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서열식별번호: 24로 기재된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 46으로 기재된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하거나 또는 서열식별번호: 68로 기재된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 90으로 기재된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 플렉틴-1 (plectin-1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 서열식별번호: 92에 대하여 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열에 특이적으로 결합하거나 또는 서열식별번호: 92로 기재된 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 3

서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 플렉틴-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 4

서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 플렉틴-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화된 작용제에 커플링되는, 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 표적화된 작용제가 검출가능한 모이어티 또는 치료제인 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 검출가능한 모이어티가 방사성 동위원소, 자성 화합물, x선 흡수제, 화학적 화합물, 생물학적 태그, 및 형광 분자로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 치료제가 세포독성 모이어티 또는 면역조정 모이어티인 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 표적화된 작용제에 링커를 통해 커플링되는, 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 링커가 가요성 아미노산 서열 또는 포토링커인 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 10

제5항에 있어서, 표적화된 작용제가 생리학상 불활성인 나노입자 또는 형광색소를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 나노입자가 자성, 형광성, 또는 방사성인 항체 또는 항원 결합 단편.

#### 청구항 12

플렉틴-1에 특이적으로 결합하고, 6개의 상보성 결정 영역 (CDR): CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및

CDRL3을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이며, 여기서

CDRH1이 서열식별번호: 18에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2가 서열식별번호: 20에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3이 서열식별번호: 22에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1이 서열식별번호: 40에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2가 서열식별번호: 42에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3이 서열식별번호: 44에 기재된 서열을 포함하거나; 또는

CDRH1이 서열식별번호: 62에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2가 서열식별번호: 64에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3이 서열식별번호: 66에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1이 서열식별번호: 84에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2가 서열식별번호: 86에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3이 서열식별번호: 88에 기재된 서열을 포함하는 것인

항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 13

제12항에 있어서, CDRH1이 서열식별번호: 18에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2가 서열식별번호: 20에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3이 서열식별번호: 22에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1이 서열식별번호: 40에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2가 서열식별번호: 42에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3이 서열식별번호: 44에 기재된 서열을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 서열식별번호: 24의 중쇄 가변 도메인 서열 및 서열식별번호: 46의 경쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 15

제12항에 있어서, CDRH1이 서열식별번호: 62에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2가 서열식별번호: 64에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3이 서열식별번호: 66에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1이 서열식별번호: 84에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2가 서열식별번호: 86에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3이 서열식별번호: 88에 기재된 서열을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 서열식별번호: 68의 중쇄 가변 도메인 서열 및 서열식별번호: 90의 경쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 17

제1항 내지 제4항 및 제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 모노클로날 항체, 인간화 항체, 디아바디, 키메라 항체, Fab 단편, F(ab')2 단편, 어피바디, 또는 Fv 단편인 항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 18

제1항, 제2항 및 제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 59에 기재된 서열을 갖는 중쇄 불변 도메인을 포함하거나 또는 IgG, IgG1, IgG2, IgG2A, IgG2B, IgG2C, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgM, 및 IgE 불변 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 불변 도메인을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 19

제1항 내지 제4항 및 제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 형광 작용제, 발광 작용제, 효소성 작용제 및 방사성 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된 작용제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편.

### 청구항 20

제1항 내지 제4항 및 제12항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 조성물.

**청구항 21**

제1항 내지 제4항 및 제12항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 암을 검출하기 위한 조성물.

**청구항 22**

제1항 내지 제4항 및 제12항 내지 제16항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산.

**청구항 23**

제22항의 단리된 핵산을 포함하는 단리된 세포이며, 여기서 세포는 박테리아 세포, 효모 세포, 포유동물 세포, 곤충 세포, 또는 하이브리도마 세포인 단리된 세포.

**청구항 24**

유효량의 제1항의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 상기 항체 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 유효량의 조성물을 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 표적화된 작용제에 커플링되고, 항체 또는 항원 결합 단편은 암을 갖는 대상체 내의 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1에 결합하는 것인 제약 조성물.

**청구항 25**

유효량의 제1항의 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 상기 항체 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 유효량의 조성물을 포함하는, 암 세포를 검출하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 표적화된 작용제에 커플링되고, 항체 또는 항원 결합 단편은 암을 갖는 대상체 내의 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1에 결합하는 것인 제약 조성물.

**청구항 26**

제24항 또는 제25항에 있어서, 표적화된 작용제가 검출가능한 모이어티 또는 치료제인 제약 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 검출가능한 모이어티가 방사성 동위원소, 자성 화합물, x선 흡수제, 화학적 화합물, 생물학적 태그, 및 형광 분자로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 치료제가 세포독성 모이어티 또는 면역조정 모이어티인 제약 조성물.

**청구항 28**

제26항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 표적화된 작용제에 링커를 통해 커플링되는, 제약 조성물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 링커가 가요성 아미노산 서열 또는 포토링커인 제약 조성물.

**청구항 30**

제26항에 있어서, 표적화된 작용제가 생리학상 불활성인 나노입자 또는 형광색소를 포함하는, 제약 조성물.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 나노입자가 자성, 형광성, 또는 방사성인 제약 조성물.

**청구항 32**

제24항 또는 제25항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 조성물이 1 ng/kg 내지 100 mg/kg 범위의 용량으로 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 33**

제24항 또는 제25항에 있어서, 암 세포가 난소암 세포, 식도암 세포, 두경부 편평세포 암종 암 세포, 또는 췌장암 세포인 제약 조성물.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 췌장암 세포가 췌장관 선암종 세포인 제약 조성물.

**청구항 35**

제24항 또는 제25항에 있어서, 대상체가 포유동물인 제약 조성물.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 대상체가 인간인 제약 조성물.

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

### 발명의 설명

## 기술 분야

### [0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 4월 8일에 출원되고 발명의 영문 명칭이 "PLECTIN-1 BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF" 인 미국 가출원 일련 번호 62/320,117의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 출원일의 이익을 주장하고, 상기 가출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

## 배경 기술

[0003] 췌장관 선암종 (PDAC)은 미국에서 암 사망의 4번째 선도 원인으로, 사망에 이르는 급속한 임상 과정을 나타낸다. 일단 진단되면, PDAC는 중앙값 생존이 6개월이고, 5년 생존율은 3 퍼센트에 불과하다 (Li et al., Lancet 363:1049-1057 (2004)).

[0004] 화학요법 및 방사선요법은 이익이 미미할 뿐이고, 수술은 환자의 20%에서만 가능하기 때문에, 수술 절제를 허용하는 조기 검출이 더 긴 생존에 대한 최선의 희망을 제공한다 (Yeo et al., Ann Surg 222:580-588 (1995); discussion 588-592). 실제로, 고위험 환자군 (예를 들어, 유전적 암 증후군, 만성 췌장염, 및 신규 발병 당뇨병)에서의 PDAC 또는 고등급 전구체의 검출이 암 진단 포트폴리오에서 아직 충족되지 않은 중요한 요구를 나타낸다 (Brentnall et al., Ann. Intern. Med. 131:247-255 (1999); Canto et al., Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2:606-621 (2004)).

[0005] 혈청 CA-19-9는 임상적으로 사용되는 바이오마커이다; 그러나, 이는 초기 단계의 PDAC를 검출하는데 요구되는 감도가 결여된다 (Goggins, J. Clin. Oncol. 23:4524-4531 (2005)). 추가적으로, 단면 복부 영상화는 고위험 환자에서 초기 단계의 PDAC를 검출하는데 신뢰할 수 없는 것으로 증명되었다 (Pelaez-Luna et al., Am J Gastroenterol 102:2157-2163 (2007)).

[0006] 따라서, 이러한 의학 분야에서의 최우선 순위는 진단술로서의 결합 리간드, 예컨대 신생물-전/초기 침습성 병변을 검출하기 위한 영상화 프로브의 개발 및 치료에서의 사용을 위한 바이오마커를 확인하는 것이다.

## 발명의 내용

[0007] 본 개시내용의 측면들은 임상적으로 유용한 항체-기반 작용제, 예컨대 항체 약물 접합체 (ADC)의 성공적인 개발이 자신의 표적에 대한 작용제의 특이성 및 선택성에 영향을 받는다는 인식에 관한 것이다. 플렉틴-1은 난소, 식도, 및 두경부 편평세포 암종, 뿐만 아니라 췌장관 선암종을 포함하는 다양한 암에 대한 유용한 바이오마커이다. 항체 표적, 예컨대 브렌톡시맙 베도틴이 표적으로 하는 CD30, 및 아도-트라스투주맙 엠탄신이 표적으로 하는 Her2와 대조적으로, 플렉틴-1은 특정 암 세포 (예를 들어, 췌장관 선암종 세포, 난소암 세포 등)에서만 세포 표면 상에 존재하여, 정교한 특이성 및 선택성을 제공하기 때문에 특히 유용한 표적이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암 세포 표면 상의 플렉틴-1에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원 결합 단편, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항-플렉틴-1 항체가 플렉틴-1 발현 세포에 결합하는 것은 세포의 사멸을 유도한다 (예를 들어, 아폽토시스를 촉발한다).

[0008] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호(SEQ ID NO): 92에 대한 동일성이 적어도 85%인 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 92에 대한 동일성이 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97% 적어도 98% 또는 적어도 99%인 아미노산 서열에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별 번호: 92로 기재된 아미노산 서열에 특이적으로 결합한다.

[0009] 일부 측면에서, 본 개시내용은 세포-표면 노출된 플렉틴-1 항원에 특이적으로 결합하고, 6개의 상보성 결정 영역 (CDR): CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이며, 여기서 CDRH1이 서열식별번호: 18에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2가 서열식별번호: 20에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3이 서열식별번호: 22에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1이 서열식별번호: 40에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2가 서열식별번호: 42에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3이 서열식별번호: 44에 기재된 서열을 포함하거나; 또는 CDRH1이 서열식별번호: 62에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2가 서열식별번호: 64에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3이 서열식별번호: 66에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1이 서열식별번호: 84에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2가 서열식별번호: 86에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3이 서열식별번호: 88에 기재된 서열을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

- [0010] 일부 실시양태에서, CDRH1은 서열식별번호: 18에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2는 서열식별번호: 20에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3은 서열식별번호: 22에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1은 서열식별번호: 40에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2는 서열식별번호: 42에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3은 서열식별번호: 44에 기재된 서열을 포함한다.
- [0011] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 22 또는 서열식별번호: 66으로 기재된 서열을 갖는 상보성 결정 영역 3 (CDRH3)을 포함하는 가변 중쇄 영역을 포함하는, 세포-표면 노출된 플렉틴-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 44 또는 서열식별번호: 88로 기재된 서열을 갖는 상보성 결정 영역 3 (CDRL3)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 추가로 포함한다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 24의 중쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 46의 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 24의 중쇄 가변 도메인 서열 및 서열식별번호: 46의 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 CDRH1은 서열식별번호: 62에 기재된 서열을 포함하고, CDRH2는 서열식별번호: 64에 기재된 서열을 포함하고, CDRH3은 서열식별번호: 66에 기재된 서열을 포함하고, CDRL1은 서열식별번호: 84에 기재된 서열을 포함하고, CDRL2는 서열식별번호: 86에 기재된 서열을 포함하며, CDRL3은 서열식별번호: 88에 기재된 서열을 포함한다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 68의 중쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 90의 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 68의 중쇄 가변 도메인 서열 및 서열식별번호: 90의 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다.
- [0015] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 24 또는 서열식별번호: 68로 기재된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 세포-표면 노출된 플렉틴-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 46 또는 서열식별번호: 90으로 기재된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 추가로 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 24에 기재된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 46에 기재된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 68에 기재된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 90에 기재된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0018] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 15와 적어도 85%의 동일성을 공유하는 서열 세트를 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 37과 적어도 85%의 동일성을 공유하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 15와 적어도 90% (예를 들어, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%)의 동일성을 공유하는 서열 세트를 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 37과 적어도 90% (예를 들어, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%)의 동일성을 공유하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0019] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 59와 적어도 85%의 동일성을 공유하는 서열 세트를 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 81과 적어도 85%의 동일성을 공유하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 59와 적어도 90% (예를 들어, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%)의 동일성을 공유하는 서열 세트를 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 81과 적어도 90% (예를 들어, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%)의 동일성을 공유하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 59에 기재된 서열을 갖는 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편은 IgG, IgG1, IgG2, IgG2A, IgG2B, IgG2C, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgM, 및 IgE 불변 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 모노클로날 항체, 인간화 항체, 디

아바디, 키메라 항체, Fab 단편, F(ab')2 단편, 어피바디, 또는 Fv 단편이다.

- [0023] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 플렉틴-1에 대해 표적화된 항체-약물 접합체에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 기술된 항체 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체)는 표적화된 작용제에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 표적화된 작용제는 검출가능한 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 방사성 동위원소, 자성 화합물, x선 흡수제, 화학적 화합물, 생물학적 태그, 및 형광 분자로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 표적화된 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 세포독성 모이어티 또는 면역조정 모이어티이다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 항체는 표적화된 작용제에 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 링커는 가요성 아미노산 서열이다. 일부 실시양태에서, 링커는 포토링커이다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 표적화된 작용제는 생리학상 불활성인 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 자성, 형광성, 또는 방사성이다. 일부 실시양태에서, 표적화된 작용제는 형광색소를 포함한다.
- [0027] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 92로 기재된 아미노산 서열에 결합하는 것에 대해 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체)과 경쟁 또는 교차-경쟁하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편과 이의 항원 사이에서  $10^{-6}$  M 미만의 평형 해리 상수 Kd로 경쟁 또는 교차-경쟁한다.
- [0028] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항체 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체)를 포함하고, 임의적으로 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0029] 일부 측면에서, 본 개시내용은 CDRH3이 서열식별번호: 22에 기재된 서열을 포함하는, 3개의 상보성 결정 영역 (CDR): CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 단백질을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다. 일부 실시양태에서, CDRH1은 서열식별번호: 18에 기재된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDRH2는 서열식별번호: 20에 기재된 서열을 포함한다.
- [0030] 일부 측면에서, 본 개시내용은 CDRL3이 서열식별번호: 44에 기재된 서열을 포함하는, 3개의 상보성 결정 영역 (CDR): CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 단백질을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다. 일부 실시양태에서, CDRL1은 서열식별번호: 40에 기재된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDRL2는 서열식별번호: 42에 기재된 서열을 포함한다.
- [0031] 일부 측면에서, 본 개시내용은 CDRH3이 서열식별번호: 66에 기재된 서열을 포함하는, 3개의 상보성 결정 영역 (CDR): CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 단백질을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다. 일부 실시양태에서, CDRH1은 서열식별번호: 62에 기재된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDRH2는 서열식별번호: 64에 기재된 서열을 포함한다.
- [0032] 일부 측면에서, 본 개시내용은 CDRL3이 서열식별번호: 88에 기재된 서열을 포함하는, 3개의 상보성 결정 영역 (CDR): CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 단백질을 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다. 일부 실시양태에서, CDRL1은 서열식별번호: 84에 기재된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDRL2는 서열식별번호: 86에 기재된 서열을 포함한다.
- [0033] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 15, 24, 37, 46, 59, 68, 81, 또는 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 기재된 서열을 포함하는 단리된 핵산을 제공한다.
- [0034] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 핵산을 포함하는 단리된 세포 (예를 들어, 숙주 세포)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 단리된 세포는 박테리아 세포, 효모 세포, 포유동물 세포, 또는 곤충 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 하이브리도마 세포이다.
- [0035] 일부 측면에서, 본 개시내용은 표적화된 작용제에 커플링된, 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항체 또는 조성물 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체, 또는 항-플렉틴-1 항체를 포함하는 조성물)을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항체가 대상체 내의 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1에 결합하는 것인, 대상체 내의 암 세포에 작용제를 표적화하는 방법을 제공한다.
- [0036] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암에 걸린 대상체에게 유효량의 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항체 또는 조성물 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체, 또는 항-플렉틴-1 항체를 포함하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하는,

암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0037] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암에 걸린 대상체에게 유효량의 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항체 또는 조성물 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체, 또는 항-플렉틴-1 항체를 포함하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하는, 암 세포를 검출하는 방법을 제공한다.

[0038] 본 개시내용에 의해 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 항체 또는 조성물은 1 ng/kg 내지 100 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다.

[0039] 본 개시내용에 의해 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 암 세포는 난소암 세포, 식도암 세포, 두경부 편평세포암종 암 세포, 또는 췌장암 세포이다. 일부 실시양태에서, 암 세포는 췌장관 선암종 세포이다. 본 개시내용에 의해 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 임의적으로는 인간이다.

### 도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 YapC- 또는 HPDE-코팅된 플레이트 상에서의 상이한 클론들의 시험판내 확인을 나타낸다.

도 2는 세포 사멸 검정법을 사용한 세포주의 추가적인 시험판내 확인을 나타낸다.

도 3a-3b는 플렉틴-1 단백질의 재조합 인간 C-말단 부분 (도 3a, Sec8-His) 및 플렉틴-1-양성 L3.6p1 암 세포 (도 3b) 상에서의 PAb1 결합 특이성을 나타낸다.

도 4a-4g는 L3.6p1 플렉틴-1-양성 암 세포에서의 PAb1의 내재화를 나타낸다. 도 4a-4b는 엔도솜 마커 Lamp-1과 병합된 PAb1 (도 4a) 및 IgG 대조군 (도 4b)의 염색 후의 L3.6p1의 대표적인 공초점 영상을 나타낸다. Lamp-1 (도 4c), PAb1 (도 4d)의 염색 및 LAMP-1 및 PAb1의 공동-국소화 (도 4e)가 제시된다. 도 4f는 PAb1의 유의한 부분이 Lamp-1과 병합되는 반면 IgG 대조군은 그렇지 않았음을 나타내는 데이터를 나타낸다. 도 4g는 L3.6p1 플렉틴-1-양성 세포 및 LNCap 플렉틴-1-음성 세포에서의 37°C에서, 4°C에서 또는 과량의 콜드 PAb1과 조합하여 인큐베이션한 후의 내재화된 <sup>125</sup>I-PAb1 방사능의 정량을 나타낸다; Comp.는 경쟁 검정법을 지칭한다.

도 5a-5d는 PAb1 처리 후의 아폽토시스에 의한 암 세포 사멸 유도를 나타낸다. 도 5a는 L3.6p1 세포의 형광 마이너스 원(fluorescent minus one) (FMO) 유동 세포측정법 데이터를 나타낸다. 도 5b는 72시간 대조군 IgG 처리 후의 L3.6p1 아넥신V 양성 세포를 나타낸다. 도 5c는 72시간 PAb1 처리 후의 L3.6p1 아넥신V 양성 세포를 나타낸다. 도 5d는 L3.6p1 암 세포가 대조군 IgG (D)에 비교하여 PAb1 처리 후 더 많은 아폽토시스를 겪었음을 나타낸다. \*, p<0.05.

도 6a-6d는 YapC 암 세포의 튜불린 비등방성에 대한 PAb1 처리의 효과를 나타낸다. 도 6a는 처리 부재 하의 튜불린 염색 후의 YapC의 공동-국소화 영상을 나타낸다. 도 6b는 모노메틸 오리스타틴 E (MMAE) 처리 10분 후의 튜불린 염색 후의 YapC의 공동-국소화 영상을 나타낸다. 도 6c는 PAb1 처리 24시간 후의 튜불린 염색 후의 YapC의 공동-국소화 영상을 나타낸다. 도 6d는 처리되지 않은 대조군에 비교된 PAb1로 처리된 세포에서의 비등방성 감소를 나타낸다.

도 7a-7c는 YapC 암 세포에서의 PAb1과 튜불린의 공동-국소화를 나타낸다. 도 7a는 튜불린 염색 후의 YapC 세포의 공동-국소화 영상을 나타낸다. 도 7b는 PAb1 염색 후의 YapC 세포의 공동-국소화 영상을 나타낸다. 도 7c는 튜불린 염색 및 PAb1 염색의 공동-국소화 (화살표)를 나타낸다.

도 8a-8e는 피하 YapC 종양을 보유하는 면역손상 마우스의 생체-내 PAb1 용량-상승 치료를 나타낸다. 도 8a는 11일의 치료 후, 대조군 IgG 마우스에 비교하여 3 mg/kg PAb1이 투여된 마우스에서 종양 부피가 유의하게 더 낮다는 것을 나타낸다. 1 mg/kg PAb1 처리군은 제14일에 종양 부피의 유의한 감소를 도출하였다. 0.3 mg/kg 군과 비교하여 2개의 더 높은 용량의 PAb1가 유의하게 더 낮은 종양 부피를 나타냈다. \*, p<0.05, IgG 대 3 mg/kg PAb1; #, p<0.05, IgG 대 1 mg/kg PAb1; °, p<0.05, 0.3 대 3 mg/kg PAb1; \*, p<0.05, 0.3 대 1 mg/kg PAb1. 도 8b는 각각의 군의 동물의 평균 체중을 나타낸다. 전체 치료 기간 동안 동물의 체중이 감소되지 않았음을 주지한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 플렉틴-1에 결합하는 항체

[0042] 본 개시내용은 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1에 결합하는 항체 및 항원 결합 단편을 제공한다. 본 개시내용의

모노클로날 항체는 뮤린(murine), 인간화 또는 키메라 항체일 수 있거나 또는 다른 형태일 수 있다. 본 개시내용의 항체, 뿐만 아니라 본 개시내용의 항체의 생산 및 확인을 위한 방법의 상세한 설명이 본원에서 제공된다.

[0043] 플렉틴-1은 중간체 필라멘트를 미세관 및 마이크로필라멘트에 연결하고, 추가적으로 세포골격을 형질막 및 핵막에 고정시키는 고분자량 단백질 (500 kDa)이다 (문헌 [Sonnenberg, et al., *Exp Cell Res* 313:2189-2203 (2007)]에서 리뷰됨).

[0044] 일반적으로, 정상 췌장관 세포에서는 플렉틴-1 수준이 낮지만, 특정 암에 걸린 세포 (예를 들어, 전구 췌장 상피내 종양 (PanIN), 췌장관 선암종 세포 (PDAC), 난소암 세포 등)에서는 이의 발현이 상향조절된다. 정상 섬유모세포에서는 플렉틴-1이 독특한 세포질 및 핵 국소화를 나타내는 반면, 특정 암에 걸린 세포 (예를 들어, PDAC)에서는 세포막 상에서의 비정상적인 발현이 관찰된다. 플렉틴-1의 세포하 국소화 변경은 자가면역 병태인 신생물딸림 천포창, 및 연관된 림프구증식 신생물인 캐슬만병에서 또한 관찰되었다 (Aho et al., *J Invest Dermatol* 113:422-423 (1999)). 플렉틴-1은 신호 전달에서도 중요한 역할이 있다. 따라서, 특정 암에 걸린 세포 (예를 들어, 전구 췌장 상피내 종양 (PanIN), 췌장관 선암종 세포 (PDAC), 난소암 세포 등)에서의 플렉틴-1은 발암에 관련된 세포 이동, 극성 및 에너지 대사를 조절하는 신호전달 경로에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1에 결합하는 항체 및 항원 결합 단편을 제공한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 항체, 일명 면역글로불린은 각각 약 25 kDa의 2개의 경쇄 (L) 및 각각 약 50 kDa의 2개의 중쇄 (H)로 구성된 사량체성 글리코실화 단백질이다. 람다 및 카파로 명명된 2가지 경쇄 유형이 항체에서 발견될 수 있다. 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 5가지 주요 클래스인 A, D, E, G, 및 M으로 할당될 수 있고, 이를 중 몇몇은 서브클래스 (아이소타입), 예를 들어, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub>, 및 IgA<sub>2</sub>로 추가로 나눌 수 있다. 각각의 경쇄는 전형적으로 N-말단 가변 (V) 도메인 (V<sub>L</sub>) 및 불변 (C) 도메인 (C<sub>L</sub>)을 포함한다. 각각의 중쇄는 전형적으로 N-말단 V 도메인 (V<sub>H</sub>), 3개 또는 4개의 C 도메인 (C<sub>H</sub>1-3), 및 한지 영역을 포함한다. V<sub>H</sub>에 가장 가까운 C<sub>H</sub> 도메인이 C<sub>H</sub>1로 지정된다. V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인은 3개의 초가변 서열 영역 (상보성 결정 영역, CDR)에 대한 스캐폴드를 형성하는, 프레임워크 영역으로 칭해지는 비교적 보존된 서열의 4개의 영역 (FR1, FR2, FR3, 및 FR4)으로 이루어진다. CDR은 항체와 항원의 특이적인 상호작용을 담당하는 잔기의 대부분을 함유한다. CDR은 CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다. 따라서, 중쇄 상의 CDR 구성성분은 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3으로 지칭되는 한편, 경쇄 상의 CDR 구성성분은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3으로 지칭된다. 전형적으로 CDR은 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat et al.]에 기술된 바와 같은 카밧(Kabat) CDR을 지칭한다. 항원 결합 부위를 특성화하는 또 다른 표준은 코티아(Chothia)가 기술한 바와 같은 초가변 루프를 지칭하는 것이다. 예를 들어, 문헌 [Chothia, D. et al. (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817]; 및 [Tomlinson et al. (1995) *EMBO J.* 14:4628-4638]을 참조한다. 또 다른 표준은 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어가 사용하는 AbM 정의이다. 일반적으로, 예를 들어, 문헌 [Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S, and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)]을 참조한다. 카밧 CDR과 관련하여 기술된 실시양태들은 대안적으로 코티아 초가변 루프 또는 AbM-정의 루프, 또는 이러한 방법들 중 임의의 것의 조합과 관련하여 기술된 유사한 관계를 사용하여 실행될 수 있다.

[0046] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-플렉틴-1 항체 및 항체를 코딩하는 본 개시내용의 핵산 분자는 하기 표 1에 제시된 CDR 아미노산 및 핵산 서열을 포함한다.

[0047]

&lt;표 1&gt;

항체	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
Pab2 아미노산: 핵산:	(서열식별번호: 18)	(서열식별번호: 20)	(서열식별번호: 22)	(서열식별번호: 40)	(서열식별번호: 42)	(서열식별번호: 44)
	(서열식별번호: 7)	(서열식별번호: 9)	(서열식별번호: 11)	(서열식별번호: 29)	(서열식별번호: 31)	(서열식별번호: 33)
Pab1 아미노산: 핵산:	(서열식별번호: 62)	(서열식별번호: 64)	(서열식별번호: 66)	(서열식별번호: 84)	(서열식별번호: 86)	(서열식별번호: 88)
	(서열식별번호: 51)	(서열식별번호: 53)	(서열식별번호: 55)	(서열식별번호: 73)	(서열식별번호: 75)	(서열식별번호: 77)

[0048]

[0049]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-플렉틴-1 결합체 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체)는 표 1에 제시된 항체 중 어느 하나에 대해 제공된 바와 같은 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 또는 CDRL3, 또는 이의 조합을 포함하는 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-플렉틴-1 결합체는 표 1에 제시된 항체 중 어느 하나의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함한다. 본 개시내용은 표 1에 제시된 항체 중 어느 하나에 대해 제공된 바와 같은 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 또는 CDRL3을 코딩하는 임의의 핵산 서열을 또한 포함한다. 항체 중쇄 및 경쇄 CDR3 도메인이 항원에 대한 항원의 결합 특이성/친화성에서 특히 중요한 역할을 할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 항-플렉틴-1 항체, 또는 그의 핵산 분자는 적어도 표 1에 제시된 바와 같은 또는 서열식별번호: 15, 22, 24, 37, 44, 46, 59, 66, 68, 81, 88 또는 90에 기재된 바와 같은 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다.

[0050]

항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역에 대한 완전한 아미노산 및 핵산 서열이 표 2에서 열거된다.

[0051]

&lt;표 2&gt;

항체	중쇄	경쇄
	가변 영역	가변 영역
PAb2 아미노산: 핵산:	서열식별번호: 24	서열식별번호: 46
	서열식별번호: 13	서열식별번호: 35
PAb1 아미노산: 핵산:	서열식별번호: 68	서열식별번호: 90
	서열식별번호: 57	서열식별번호: 79

[0052]

[0053]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-플렉틴 항체는 표 1에 제시된 바와 같은 또는 본 개시내용의 서열 목록 (예를 들어, 서열식별번호: 15, 24, 37, 46, 59, 68, 81, 또는 90)에 기술된 바와 같은 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인 또는 양쪽 모두를 포함하는 임의의 항체를 포함한다. 본 개시내용은 표 1에 제시된 바와 같은 또는 본 개시내용의 서열 목록 (예를 들어, 서열식별번호: 4, 13, 26, 35, 48, 57, 70, 또는 79)에 기술된 바와 같은, 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인 핵산 서열 또는 양쪽 모두를 포함하는 항체를 코딩하는 임의의 핵산 분자를 또한 포함한다.

[0054]

본 개시내용의 항-플렉틴-1 항체는 임의적으로 항체 불변 영역 또는 이의 일부분을 포함할 수 있다. 예를 들어,  $V_L$  도메인이 이의 C-말단 끝부분에서  $C_{\kappa}$  또는  $C_{\lambda}$ 와 같은 경쇄 불변 도메인에 부착될 수 있다. 유사하게,  $V_H$  도메인 또는 이의 일부분이 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 임의의 아이소타입 서브클래스와 같은 중쇄 전체 또는 일부분에 부착될 수 있다. 항체는 적절한 불변 영역을 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, No. 91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, Md. (1991)]을 참조한다). 따라서, 본 개시내용의 범주 내의 항체는 관련 분야에 공지된 불변 영역과 조합된,  $V_H$  및  $V_L$  도메인, 또는 이의 항원 결합 부분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서,

본 개시내용의 항-플렉틴-1 항체는 서열식별번호: 4, 14, 26, 36, 48, 58, 70, 또는 80에 의해 표현되는 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0055] 특정 실시양태에서,  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인이 생식계열 서열로 복귀될 수 있고, 예를 들어, 이러한 도메인의 FR이 생식계열 세포에 의해 생산된 것들에 매칭되도록 통상적인 분자 생물학 기술을 사용하여 돌연변이된다. 다른 실시양태에서, FR 서열은 컨센서스 생식계열 서열로부터 분기된 상태로 유지된다.

[0056] 일부 실시양태에서, 예를 들어 서열식별번호: 6, 8, 10, 12, 17, 19, 21, 23, 28, 30, 32, 34, 39, 41, 43, 45, 50, 52, 54, 56, 61, 63, 65, 67, 72, 74, 76, 78, 83, 또는 85에 기재된 바와 같이, 항-플렉틴-1 항체 또는 항원 결합 단편은 항체의 프레임워크 영역을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-플렉틴-1 항체는 뮤린 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-플렉틴-1 항체는 키메라 또는 인간화 항체이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역에 대한 아미노산 및 핵산 서열의 변이체 (예를 들어, 호모로그)를 구상한다는 것을 이해하여야 한다. "상동성"은 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 2개의 폴리펩티드 모이어티 사이의 퍼센트 동일성을 지칭한다. 핵산 또는 이의 단편을 지칭할 때의 "실질적인 상동성"이라는 용어는 적합하게 뉴클레오티드가 삽입 또는 결실되면서 또 다른 핵산 (또는 이의 상보적 가닥)과 최적으로 정렬되었을 때, 정렬된 서열들의 약 90 내지 100%에서 뉴클레오티드 서열 동일성이 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 실질적인 상동성을 공유하는 핵산 서열은 서열 동일성이 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%이다. 폴리펩티드 또는 이의 단편을 지칭할 때, "실질적인 상동성"이라는 용어는 적합한 갭, 삽입 또는 결실이 있으면서 또 다른 폴리펩티드와 최적으로 정렬되었을 때, 정렬된 서열의 약 90 내지 100%에서 뉴클레오티드 서열 동일성이 있다는 것을 나타낸다. "고도로 보존된"이라는 용어는 적어도 80% 동일성, 바람직 하게는 적어도 90% 동일성, 더욱 바람직하게는 97% 초과의 동일성을 의미한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 고도로 보존된 단백질은 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 공유한다. 일부 경우에, 고도로 보존된 100% 동일성을 지칭할 수 있다. 동일성은 관련 분야의 기술자에 의해, 예를 들어, 관련 분야의 기술자에게 공지된 알고리즘 및 컴퓨터 프로그램의 사용에 의해, 쉽게 결정된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-플렉틴-1 항체는 높은 친화력으로, 예를 들어,  $10^{-7}$  M,  $10^{-8}$  M,  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M 또는 이보다 낮은 값의  $K_d$ 로 플렉틴-1에 결합할 수 있다. 예를 들어, 항-플렉틴-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 5 pM 내지 500 nM, 예를 들어, 50 pM 내지 100 nM, 예를 들어, 500 pM 내지 50 nM의 친화력으로 플렉틴-1에 결합할 수 있다. 본 개시내용은 플렉틴-1에 결합하는 것에 대해 본원에 기술된 항체 중 임의의 것과 경쟁하고, 친화력이 50 nM 이하 (예를 들어, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 500 pM 이하, 50 pM 이하, 또는 5 pM 이하)인 항체 또는 항원 결합 단편을 또한 포함한다. 바이오센서 기술 (예를 들어, 옥텟(OCTET) 또는 비아코어(BIACORE))을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 관련 분야에 공지되어 있는 임의의 방법을 사용하여 항-플렉틴-1 항체의 친화력 및 결합 동역학을 테스트할 수 있다.

[0059] 본원에서 사용된 바와 같이, "항체"라는 용어는 일반적으로 면역글로불린을 지칭한다. 특이적 결합 능력을 유지 또는 소유하는 이의 모든 유도체가 본원에서 또한 제공된다. 항체 제제는 모노클로날 또는 폴리클로날일 수 있다.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같이, "항체 단편" 또는 "항원 결합 단편"이라는 용어는 전장보다 작은 항체의 임의의 유도체를 지칭한다. 일반적으로, 항원 결합 단편은 전장 항체의 특이적 결합 능력의 적어도 유의한 일부분을 유지한다. 항원 결합 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2, scFv, Fv, dsFv 디아바디, 어피바디, 및 Fd 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 항원 결합 단편은 임의의 적합한 수단에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 효소적으로 또는 화학적으로 무손상 항체의 단편화에 의해 생산될 수 있거나, 또는 부분적 항체 서열을 코딩하는 유전자로부터 재조합적으로 생산될 수 있다. 대안적으로, 항원 결합 단편은 전체적으로 또는 부분적으로 합성에 의해 생산될 수 있다. 항원 결합 단편은 임의적으로 단일쇄 항체 단편일 수 있다. 대안적으로, 단편은 예를 들어 디슬피드 연결에 의해 함께 연결된 다수의 쇄를 포함할 수 있다. 항원 결합 단편은 임의적으로 다분자 복합체일 수도 있다. 기능성 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 약 50개의 아미노산을 포함할 것이고, 더욱 전형적으로는 적어도 약 200개의 아미노산을 포함할 것이다.

[0061] 단일쇄 Fv (scFv)는 폴리펩티드 링커에 의해 서로 공유결합으로 연결된 가변 경쇄 (VL) 및 가변 중쇄 (VH)로만

이루어진 재조합 항원 결합 단편이다. VL 또는 VH가 NH<sub>2</sub>-말단 도메인일 수 있다. 2개의 가변 도메인이 심각한 입체적 간섭 없이 가교되는 한, 폴리펩티드 링커는 길이 및 조성이 가변적일 수 있다. 전형적으로, 링커는 주로 글리신 및 세린 잔기의 신장물로 구성되고, 약간의 글루탐산 또는 라이신 잔기가 용해성을 위해 산재된다.

- [0062] 디아바디는 이량체성 scFv이다. 전형적으로 디아바디의 성분들은 대부분의 scFv보다 더 짧은 웨პ티드 링커가 있고, 이들은 이량체로서 회합되는 것에 대한 선호도를 나타낸다.
- [0063] Fv 단편은 비-공유결합 상호작용에 의해 함께 유지되는 1개의 VH 및 1개의 VL 도메인으로 이루어진 항원 결합 단편이다. dsFv라는 용어는 VH-VL 쌍을 안정화시키기 위한 조작된 분자간 디슬퍼드 결합이 있는 Fv를 지칭하도록 본원에서 사용된다.
- [0064] F(ab')2 단편은 pH 4.0-4.5에서 웨პ신 효소로 소화시킴으로써 면역글로불린 (전형적으로 IgG)으로부터 수득되는 것과 본질적으로 등가인 항원 결합 단편이다. 이러한 단편은 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0065] Fab 단편은 F(ab')2 단편 내의 2개의 중쇄 조각을 연결하는 디슬퍼드 가교 또는 가교들의 환원에 의해 수득되는 것과 본질적으로 등가인 항원 결합 단편이다. Fab' 단편은 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0066] Fab 단편은 파파인 효소로 면역글로불린 (전형적으로 IgG)을 소화시킴으로써 수득되는 것과 본질적으로 등가인 항원 결합 단편이다. Fab 단편은 재조합적으로 생산될 수 있다. Fab 단편의 중쇄 절편은 Fd 조각이다.
- [0067] 어피바디는 항원 결합 분자 (예를 들어, 항체 모방체)로서의 기능을 하는 3-나선 다발을 포함하는 소형 단백질이다. 일반적으로, 어피바디는 아미노산 약 58개의 길이이고, 분자량이 약 6 kDa이다. 모체 단백질 도메인의 결합 활성에서 수반되는 2개의 알파-나선 내에 위치하는 13개의 아미노산의 무작위화에 의해 독특한 결합 성질이 있는 어피바디 분자가 획득된다. 파지 디스플레이와 같은 방법을 사용하여, 수십억개의 상이한 변이체를 함유하는 풀 (라이브러리)로부터 원하는 표적 단백질에 결합하는 특이적 어피바디 분자를 단리할 수 있다.
- [0068] **플렉틴-1에 결합하는 항체의 생산**
- [0069] 다수의 방법을 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 수득하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 재조합 DNA 방법을 사용하여 항체를 생산할 수 있다. 모노클로날 항체는 공지된 방법에 따라 하이브리도마의 생성에 의해 생산될 수도 있다 (예를 들어, 문헌 [Kohler and Milstein (1975) Nature, 256: 495-499]을 참조한다). 그 후 이러한 방식으로 형성된 하이브리도마를 표준 방법, 예컨대 효소-결합 면역흡착 검정법 (ELISA) 및 표면 플라즈몬 공명 (예를 들어, 옥텟 또는 비아코어) 분석을 사용하여 스크리닝하여, 특정 항원과 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 하나 이상의 하이브리도마를 확인한다. 임의 형태의 특정 항원, 예를 들어, 재조합 항원, 천연 발생 형태, 이의 임의의 변이체 또는 단편, 뿐만 아니라 이의 항원성 웨პ티드 (예를 들어, 입체형상 에피토프로서 스캐폴드 내에 있거나 또는 선형 에피토프로서인 본원에 기술된 에피토프 중 임의의 것)가 면역원으로서 사용될 수 있다. 항체를 제조하는 한 예시적인 방법은 항체 또는 이의 단편 (예를 들어, scFv)을 발현하는 단백질 발현 라이브러리, 예를 들어, 파지 또는 리보솜 디스플레이 라이브러리를 스크리닝하는 것을 포함한다. 예를 들어, 파지 디스플레이가 문헌 라드너(Ladner) 등의 미국 특허 번호 5,223,409; 문헌 [Smith (1985) Science 228:1315-1317]; [Clackson et al. (1991) Nature, 352: 624-628]; [Marks et al. (1991) J. Mol. Biol., 222: 581-597]; WO 92/18619; WO 91/17271; WO 92/20791; WO 92/15679; WO 93/01288; WO 92/01047; WO 92/09690; 및 WO 90/02809에 기술되어 있다.
- [0070] 디스플레이 라이브러리를 사용하는 것에 더하여, 특정 항원 (예를 들어, 플렉틴-1)을 사용하여 비-인간 동물, 예를 들어, 설치류, 예를 들어, 마우스, 햄스터 또는 래트를 면역화시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 비-인간 동물은 마우스이다.
- [0071] 또 다른 실시양태에서, 비-인간 동물로부터 모노클로날 항체가 수득된 후, 관련 분야에 공지된 재조합 DNA 기술을 사용하여 변형되고, 예를 들어, 키메라가 제조된다. 키메라 항체를 제조하기 위한 다양한 접근법이 기술되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985]; [Takeda et al., Nature 314:452, 1985], 캐빌리(Cabillly) 등의 미국 특허 번호 4,816,567; 보스(Boss) 등의 미국 특허 번호 4,816,397; 타나구치(Tanaguchi) 등의 유럽 특허 공보 EP171496; 유럽 특허 공보 0173494, 영국 특허 GB 2177096B를 참조한다.
- [0072] 항체는 관련 분야에 공지된 방법에 의해 인간화될 수도 있다. 예를 들어, 원하는 결합 특이성이 있는 모노클로날 항체가 상업적으로 인간화될 수 있다 (스캇진(Scotgene), 스코틀랜드; 및 옥스포드 몰레큘라, 켈리포니아주 팔로알토). 완전히 인간화된 항체, 예컨대 트랜스제닉 동물에서 발현된 것이 본 발명의 범주 내에 속한다 (예

를 들어, 문헌 [Green et al. (1994) *Nature Genetics* 7, 13]; 및 미국 특허 번호 5,545,806 및 5,569,825를 참조한다).

[0073] 추가적인 항체 생산 기술에 대해, 문헌 [Antibodies: A Laboratory Manual, Second Edition. ed. Edward A. Greenfield, Dana-Farber Cancer Institute, ©2014]을 참조한다. 본 개시내용은 임의의 특정 공급원, 생산 방법, 또는 항체의 다른 특별한 특징들에 반드시 제한되지는 않는다.

[0074] 본 발명의 일부 측면은 폴리뉴클레오티드 또는 벡터로 형질전환된 단리된 세포 (예를 들어, 숙주 세포)에 관한 것이다. 숙주 세포는 원핵생물 또는 진핵생물 세포일 수 있다. 숙주 세포 내에 존재하는 폴리뉴클레오티드 또는 벡터는 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있거나, 또는 염색체 외에서 유지될 수 있다. 숙주 세포는 임의의 원핵생물 또는 진핵생물 세포, 예컨대 박테리아, 곤충, 진균, 식물, 동물 또는 인간 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 진균 세포는, 예를 들어, 사카로마이에스(*Saccharomyces*) 속의 것, 특히 에스. 세레비시아에(*S. cerevisiae*) 종의 것이다. "원핵생물"이라는 용어는 항체 또는 상응하는 면역글로불린 쇄의 발현을 위한 DNA 또는 RNA 분자로 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 모든 박테리아를 포함한다. 원핵생물 숙주는 그람 음성, 뿐만 아니라 그람 양성 박테리아, 예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*), 에스. 티피무리움(*S. typhimurium*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*) 및 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)를 포함할 수 있다. "진핵생물"이라는 용어는 효모, 고급 식물, 곤충 및 척추동물 세포, 예를 들어, 포유동물 세포, 예컨대 NSO 및 CHO 세포를 포함한다. 재조합 생산 절차에서 사용된 숙주에 따라, 폴리뉴클레오티드가 코딩하는 항체 또는 면역글로불린 쇄는 글리코실화될 수 있거나 또는 글리코실화되지 않을 수 있다. 항체 또는 상응하는 면역글로불린 쇄는 개시 메티오닌 아미노산 잔기를 포함할 수도 있다.

[0075] 일부 실시양태에서, 벡터가 적합한 숙주 내로 혼입되었으면, 숙주를 뉴클레오티드 서열의 고수준 발현에 적절한 조건 하에 유지시킬 수 있고, 원한다면, 면역글로불린 경쇄, 중쇄, 경쇄/중쇄 이량체 또는 무손상 항체, 항원 결합 단편 또는 기타 면역글로불린 형태의 수집 및 정제가 이어질 수 있다; 문헌 [Beychok, Cells of Immunoglobulin Synthesis, Academic Press, N.Y., (1979)]을 참조한다. 따라서, 폴리뉴클레오티드 또는 벡터가 세포 내로 도입되고, 차례로 세포가 항체 또는 항원 결합 단편을 생산한다. 추가로, 상기 언급된 숙주 세포를 포함하는 트랜스제닉 동물, 바람직하게는 포유동물을 항체 또는 항체 단편의 대규모 생산에 사용할 수 있다.

[0076] 형질전환된 숙주 세포를 최적의 세포 성장을 달성하기 위한 관련 분야에 공지된 기술에 따라 발효기에서 성장시키고 배양할 수 있다. 일단 발현되면, 전체 항체, 이의 이량체, 개별적인 경쇄, 중쇄, 기타 면역글로불린 형태, 또는 항원 결합 단편을 황산암모늄 침전, 친화성 칼럼, 칼럼 크로마토그래피, 젤 전기영동 등을 포함하는 관련 분야의 표준 절차에 따라 정제할 수 있다; 문헌 [Scopes, "Protein Purification", Springer Verlag, N.Y. (1982)]을 참조한다. 그 후, 항체 또는 항원 결합 단편을 성장 배지, 세포 용해물, 또는 세포막 분획으로부터 단리할 수 있다. 예를 들어, 미생물에 의해 발현된 항체 또는 항원 결합 단편을 임의의 통상적인 수단, 예를 들어, 분취용 크로마토그래피 분리 및 면역학적 분리 예컨대 모노클로날 또는 폴리클로날 항체 (예를 들어, 항체의 불변 영역에 대해 지시됨)의 사용을 수반하는 것에 의해 단리 및 정제할 수 있다.

[0077] 본 개시내용의 측면들은 모노클로날 항체의 무한 연장된 공급원을 제공하는 하이브리도마에 관한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "하이브리도마 세포"는 B 림프모세포와 골수종 융합 파트너의 융합으로부터 유래된 불멸화된 세포를 지칭한다. 모노클로날 항체-생산 세포 (예를 들어, 하이브리도마 세포)를 제조하기 위해, 항체 역자가 확인되어 있는 개별적인 동물 (예를 들어, 마우스)를 선별하고, 최종 면역화 2일 내지 5일 후, 이의 비장 또는 림프절을 수확하고, 이에 함유된 항체-생산 세포를 골수종 세포와 융합하여, 원하는 모노클로날 항체 생산자 하이브리도마를 제조한다. 예를 들어, 이하에 기술된 바와 같은 표지된 단백질 및 항혈청을 반응시킨 후, 항체에 결합된 표지체의 활성을 측정함으로써, 항혈청 내의 항체 역자의 측정을 수행할 수 있다. 세포 융합은 공지된 방법, 예를 들어, 문헌 [Kochler and Milstein, *Nature* 256:495 (1975)]에 기술된 방법에 따라 수행될 수 있다. 융합 프로모터로서, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 센다이(Sendai) 바이러스 (HVJ), 바람직하게는 PEG가 사용된다.

[0078] 골수종 세포의 예는 NS-1, P3U1, SP2/0, AP-1 등을 포함한다. 항체 생산자 세포 (비장 세포)의 개수 및 사용될 골수종 세포의 개수의 비율은 바람직하게는 약 1:1 내지 약 20:1이다. PEG (바람직하게는 PEG 1000-PEG 6000)는 바람직하게는 약 10% 내지 약 80%의 농도로 첨가된다. 양쪽 세포의 혼합물을 약 20°C 내지 약 40°C, 바람직하게는 약 30°C 내지 약 37°C에서 약 1분 내지 10분 동안 인큐베이션함으로써 세포 융합이 효율적으로 수행될 수 있다.

[0079] 다양한 방법을 항체 (예를 들어, 본 발명의 자가항체 또는 종양 항원에 대한 것)를 생산하는 하이브리도마에 대

해 스크리닝하는데 사용할 수 있다. 예를 들어, 항체가 직접적으로 또는 담체와 함께 흡착되는 고체상(예를 들어, 마이크로플레이트)에 하이브리도마의 상청액이 첨가된 후, 방사성 물질 또는 효소로 표지된 단백질 A 또는 항-면역글로불린 항체(마우스 세포가 세포 융합에서 사용되면, 항-마우스 면역글로불린 항체가 사용된다)가 첨가되어, 고체상에 결합된 단백질에 대한 모노클로날 항체를 검출한다. 대안적으로, 항-면역글로불린 항체 또는 단백질 A가 흡착되는 고체 상에 하이브리도마의 상청액이 첨가된 후, 방사성 물질 또는 효소로 표지된 단백질이 첨가되어, 고체상에 결합된 단백질에 대한 모노클로날 항체를 검출한다.

[0080] 임의의 공지된 방법 또는 이의 변형에 따라 모노클로날 항체의 선별을 수행할 수 있다. 일반적으로, HAT(하이포크산틴, 아미노프테린, 티미딘)이 첨가된 동물 세포용 배지가 사용된다. 하이브리도마가 성장할 수 있는 한 임의의 선별 및 성장 배지를 사용할 수 있다. 예를 들어, 1% 내지 20%, 바람직하게는 10% 내지 20% 소태아 혈청을 함유하는 RPMI 1640 배지, 1% 내지 10% 소태아 혈청을 함유하는 GIT 배지, 하이브리도마 배양용 무혈청 배지(SFM-101, 닛스이 세이야쿠(Nissui Seiyaku)) 등을 사용할 수 있다. 일반적으로, 배양은 20°C 내지 40°C, 바람직하게는 37°C에서 약 5일 내지 3주, 바람직하게는 1주 내지 2주 동안 약 5% CO<sub>2</sub> 기체 하에 수행된다. 하이브리도마 배양물의 상청액의 항체 역가를 항혈청 내의 항-단백질의 항체 역가와 관련하여 상기 기술된 것과 동일한 방식에 따라 측정할 수 있다.

[0081] 하이브리도마의 배양물로부터 직접적으로 면역글로불린을 수득하는 것에 대한 대안으로서, 불멸화된 하이브리도마 세포를 후속 발현 및/또는 유전자 조작을 위한 재배열된 중쇄 및 경쇄 유전자좌의 공급원으로서 사용할 수 있다. 재배열된 항체 유전자가 적합한 mRNA로부터 역전사되어 cDNA가 생산될 수 있다. 원한다면, 중쇄 불변 영역이 상이한 아이소타입의 것으로 교환될 수 있거나, 또는 전체적으로 제거될 수 있다. 단일쇄 Fv 영역을 코딩하도록 가변 영역들이 연결될 수 있다. 다중 Fv 영역들이 연결되어 하나를 초과하는 표적에 대한 결합 능력을 부여할 수 있거나, 또는 키메라 중쇄 및 경쇄 조합이 사용될 수 있다. 임의의 적합한 방법이 항체 가변 영역의 클로닝 및 재조합 항체의 생성에 사용될 수 있다.

[0082] 일부 실시양태에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 적합한 핵산을 수득하고, 표준 재조합 숙주 세포 내로 형질감염될 수 있는 발현 벡터 내로 삽입한다. 다양한 이같은 숙주 세포를 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 포유동물 숙주 세포가 효율적인 프로세싱 및 생산에 유리할 수 있다. 이러한 목적에 유용한 전형적인 포유동물 세포주는 CHO 세포, 293 세포, 또는 NSO 세포를 포함한다. 변형된 재조합 숙주를 숙주 세포의 성장 및 코딩 서열의 발현에 적합한 배양 조건 하에 배양함으로써 항체 또는 항원 결합 단편의 생산이 착수될 수 있다. 항체 또는 항원 결합 단편을 이들을 배양물로부터 단리함으로써 회수할 수 있다. 발현 시스템은 생성된 항체가 배지 내로 분비되도록 신호 펩티드를 포함하게 디자인될 수 있다; 그러나, 세포내 생산 또한 가능하다.

[0083] 본 개시내용은 적어도 본원에 기술된 항체의 면역글로불린 쇄의 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 폴리뉴클레오티드가 코딩하는 가변 영역은 상기 기술된 하이브리도마 중 어느 하나에 의해 생산되는 항체의 가변 영역의 VH 및/또는 VL의 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0084] 항체 또는 항원 결합 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는, 예를 들어, 이러한 폴리뉴클레오티드 중 임의의 것을 단독으로 또는 조합하여 포함하는, DNA, cDNA, RNA, 또는 합성으로 생산된 DNA 또는 RNA, 또는 재조합으로 생산된 키메라 핵산 분자일 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 벡터의 일부분이다. 이같은 벡터는 추가 유전자 예컨대 적절한 숙주 세포에서 적절한 조건 하에 벡터의 선별을 허용하는 마커 유전자를 포함할 수 있다.

[0085] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 진핵생물 또는 원핵생물에서의 발현을 허용하는 발현 제어 서열에 작동적으로 연결된다. 폴리뉴클레오티드의 발현은 폴리뉴클레오티드가 번역가능한 mRNA로 전사되는 것을 포함한다. 진핵생물 세포, 바람직하게는 포유동물 세포에서의 발현을 확실하게 하는 조절 요소가 관련 분야의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이는 전사 개시를 용이하게 하는 조절 서열을 포함할 수 있고, 임의적으로, 전사 종결 및 전사체 안정화를 용이하게 하는 폴리-A 신호를 포함할 수 있다. 추가적인 조절 요소는 전사 인핸서, 뿐만 아니라 번역 인핸서, 및/또는 천연적으로 회합되거나 이종성인 프로모터 영역을 포함할 수 있다. 원핵생물 숙주 세포에서의 발현을 허용하는 가능한 조절 요소는, 예를 들어, 이. 콜라이에서의 PL, Lac, Trp 또는 Tac 프로모터를 포함하고, 진핵생물 숙주 세포에서의 발현을 허용하는 가능한 조절 요소의 예는 효모에서의 AOX1 또는 GAL1 프로모터, 또는 포유동물 및 기타 동물 세포에서의 CMV-프로모터, SV40-프로모터, RSV-프로모터(라우스 육종바이러스), CMV-인핸서, SV40-인핸서 또는 글로빈 인트론이다.

[0086] 전사 개시를 담당하는 요소 이외에, 이같은 조절 요소는 폴리뉴클레오티드의 하류에 전사 종결 신호, 예컨대 SV40-폴리-A 부위 또는 tk-폴리-A 부위를 또한 포함할 수 있다. 더욱이, 사용된 발현 시스템에 따라, 폴리펩티드를 세포 구획으로 지시하거나 또는 이를 배지 내로 분비시킬 수 있는 리더 서열이 폴리뉴클레오티드의 코딩 서열에 부가될 수 있고, 관련 분야에 널리 공지되어 있다. 리더 서열(들)은 적합한 단계에서 번역, 개시 및 종결 서열과 조립되고, 바람직하게는, 리더 서열은 번역된 단백질 또는 이의 일부분을 예를 들어 세포외 배지 내로 분비하는 것을 지시할 수 있다. 임의적으로, 원하는 특성, 예를 들어, 발현된 재조합 생성물의 안정화 또는 정제 단순화를 부여하는 C- 또는 N-말단 식별 웨პ티드를 포함하는 융합 단백질을 코딩하는 이종성 폴리뉴클레오티드 서열이 사용될 수 있다.

[0087] 일부 실시양태에서, 적어도 경쇄 및/또는 중쇄의 가변 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 양쪽 면역글로불린 쇄 또는 1개만의 가변 도메인을 코딩할 수 있다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드는 동일한 프로모터의 제어 하에 놓일 수 있거나, 또는 별도로 발현을 위해 제어될 수 있다. 더욱이, 일부 측면은 항체의 다른 면역글로불린 쇄의 가변 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 임의적으로 조합된, 항체 또는 항원 결합 단편의 면역글로불린 쇄의 가변 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 유전자 조작에서 통상적으로 사용되는 벡터, 특히 플라스미드, 코스미드, 바이러스 및 박테리오파지에 관련된다.

[0088] 일부 실시양태에서, 진핵생물 숙주 세포를 형질전환 또는 형질감염시킬 수 있는 벡터 내의 진핵생물 프로모터 시스템으로서 발현 제어 서열이 제공되지만, 원핵생물 숙주용 제어 서열 또한 사용될 수 있다. 바이러스 예컨대 레트로바이러스, 우두 바이러스, 아데노-연관 바이러스, 헤르페스 바이러스 또는 소 유두종 바이러스로부터 유래된 발현 벡터가 (예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하도록 세포를 조작하기 위해) 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 표적화된 세포 집단 내로 전달하는데 사용될 수 있다. 다양한 적합한 방법이 재조합 바이러스 벡터를 구축하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 세포로의 전달을 위해 폴리뉴클레오티드 및 벡터가 리포솜 내로 재구성될 수 있다. 세포 숙주의 유형에 따라 다를 수 있는 적절한 방법에 의해 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 면역글로불린 쇄의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인(들)을 코딩하는 서열 및 발현 제어 서열)를 함유하는 벡터가 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.

#### 변형

[0089] 본 개시내용의 일부 측면은 플렉틴-1에 대해 표적화된 항체-약물 접합체에 관한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "항체 약물 접합체"는 표적화된 분자 (예를 들어, 생물학적으로 활성인 분자, 예컨대 치료 분자, 및/또는 검출가능한 표지)에 연결된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 분자를 지칭한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 양전자 방출 금속, 비-방사성 상자성 금속 이온, 및 플렉틴-1의 검출 및 단리를 위한 친화성 표지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 검출가능한 표지로 표지될 수 있다. 검출가능한 물질은 본 개시내용의 폴리펩티드에 직접적으로, 또는 관련 분야에 공지된 기술을 사용하여 중간체 (예를 들어, 관련 분야에 공지된 링커)를 통해 간접적으로 커플링 또는 접합될 수 있다. 적절한 효소의 비제한적인 예는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제,  $\beta$ -갈락토시다제, 글루코스 옥시다제, 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함하고, 적절한 보결분자단 복합체의 비-제한적인 예는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함하고, 적절한 형광 물질의 예는 비오틴, 웜벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드, 또는 피코에리트린을 포함하고, 발광 물질의 예는 루미놀을 포함하고, 생물발광 물질의 비-제한적인 예는 루시페라제, 루시페린, 및 이퀴린을 포함하며, 적절한 방사성 물질의 예는 방사성 금속 이온, 예를 들어, 알파-방출체 또는 기타 방사성동위원소, 예를 들어, 아이오딘 ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ), 탄소 ( $^{14}\text{C}$ ), 황 ( $^{35}\text{S}$ ), 3중수소 ( $^3\text{H}$ ), 인듐 ( $^{115}\text{mIn}$ ,  $^{113}\text{mIn}$ ,  $^{112}\text{In}$ ,  $^{111}\text{In}$ ), 및 테크네튬 ( $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{99}\text{mTc}$ ), 탈륨 ( $^{201}\text{Ti}$ ), 갈륨 ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ), 팔라듐 ( $^{103}\text{Pd}$ ), 몰리브데넘 ( $^{99}\text{Mo}$ ), 제논 ( $^{133}\text{Xe}$ ), 불소 ( $^{18}\text{F}$ ),  $^{153}\text{Sm}$ , Lu,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{140}\text{La}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{86}\text{R}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{54}\text{Mn}$ ,  $^{75}\text{Se}$ , 및 주석 ( $^{113}\text{Sn}$ ,  $^{117}\text{Sn}$ )을 포함한다. 검출가능한 물질은 본 개시내용의 항-플렉틴-1 항체에 직접적으로, 또는 관련 분야에 공지된 기술을 사용하여 중간체 (예를 들어, 관련 분야에 공지된 링커)를 통해 간접적으로 커플링 또는 접합될 수 있다. 검출가능한 물질에 접합된 항-플렉틴-1 항체는 본원에 기술된 바와 같은 진단 검정법에 사용될 수 있다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 치료 모이어티 (예를 들어, 치료제)로 변형될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "치료제"라는 용어는 세포 기능을 저해하거나, 세포 복제를 저해하거나

또는 포유동물 세포, 바람직하게는 인간 세포를 사멸시킬 수 있는 화학물질 또는 약물 또는 단백질을 지칭한다. 치료제의 예는 세포독성 모이어티, 방사성동위원소, 식물, 진균 또는 박테리아 기원의 분자 (예를 들어, 식물-유래 독소 (예를 들어, 2차 대사산물), 글리코시드, 항미생물 화합물 (예를 들어, 스트렙토마이신, 페니실린 등), 생물학적 단백질 (예를 들어, 단백질 독소), 입자 (예를 들어, 재조합 바이러스 입자, 예를 들어, 바이러스 코트 단백질에 의한 것), 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 치료제는 세포내에서 활성인 약물 또는 기타 작용제, 예컨대 단범위 방사능 방출체 (단범위, 고에너지 알파-방출체 (예를 들어, <sup>131</sup>I)를 예를 들어 포함함)일 수 있다.

[0092] 일부 실시양태에서, 치료제는 면역조정 모이어티 (예를 들어, 면역조정제)이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "면역조정제"는 작용제에 대한 대상체의 면역 반응을 증가 또는 감소시키는 화합물 또는 분자를 지칭한다. 예를 들어, 면역조정제는 종양에 대한 대상체의 면역 반응을 강화할 수 있고, 예를 들어, 염증성 시토카인 예컨대 인터루킨-1 (IL-1), 및 종양 괴사 인자-알파 (TNF- $\alpha$ )의 수준을 증가시킬 수 있다. 대상체의 면역 반응을 증가시키는 면역조정제의 예는 과립구 콜로니-자극 인자 (G-CSF), 인터페론, 이미퀴모드, 박테리아로부터의 세포막 분획, 특정 인터루킨 및 시토카인 (예를 들어, IL-1 $\beta$ , IL-6, 및 TNF- $\alpha$ ), 및 면역 체크포인트 저해제 (예를 들어, PD-1 저해제, PD1-L 저해제 등)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조정제는 대상체의 면역 반응을 감소시킬 수 있다 (예를 들어, 면역억제를 매개하거나 또는 달성할 수 있다). 면역억제성 면역조정제의 예는 면역억제성 약물 (예를 들어, 글루코코르티코이드, 세포정지제, 항-염증성 모노클로날 항체 (예를 들어, 항-IL-2 수용체 항체), 및 이뮤노필린을 표적화하는 약물 (예를 들어, 시클로스포린, 시롤리무스 등)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0093] 일부 실시양태에서, 항체는 표적화된 작용제에 링커를 통해 커플링된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "링커"라는 용어는 가교에서와 같이 하나의 분자 또는 서열을 또 다른 분자 또는 서열에 부착시키는 분자 또는 서열, 예컨대 아미노산 서열을 지칭한다. "연결된", "접합된" 또는 "커플링된"은 공유결합, 또는 비-공유결합, 또는 기타 결합, 예컨대 반데르밸스힘에 의해 부착 또는 결합되는 것을 의미한다. 본 개시내용이 기술하는 항체는 표적화된 작용제 (예를 들어, 치료 모이어티 또는 검출가능한 모이어티)에 직접적으로, 예를 들어, (임의적인 연결 서열, 예를 들어, 가요성 링커 서열의 존재 또는 부재 하에) 단백질 또는 웨პ티드 검출가능 모이어티와의 융합 단백질로서, 또는 화학적 커플링 모이어티를 통해 연결될 수 있다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공보 번호 WO 2009/036092에 기술된 바와 같이, 다수의 이같은 커플링 모이어티, 예를 들어, 웨პ티드 링커 또는 화학적 링커가 관련 분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 가요성 아미노산 서열이다. 가요성 아미노산 서열의 예는 2개 이상의 글리신 잔기의 신장물을 포함하는 글리신 및 세린 풍부 링커 (예를 들어, GGGS; 서열식별 번호: 93)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 포토링커이다. 포토링커의 예는 케틸-반응성 벤조페논 (BP), 안트라퀴논 (AQ), 니트렌-반응성 니트로페닐 아지드 (NPA), 및 카르벤-반응성 페닐-(트리플루오로메틸)디아지린 (PTD)을 포함한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 표적화된 작용제는 생리학상 불활성인 나노입자를 포함한다. 암 세포를 영상화하기 위해 개발되어 사용되는 나노입자의 예는 단리된 웨პ티드 리간드 및 파지 디스플레이 웨პ티드와 함께 사용하는 것에 대해 구상되는 자성 나노입자 및 이의 자성형광 유사체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Weissleder et al., Nat. Biotechnol., 19:316-317 (2001)]; [McCarthy et al., Nanomedicine, 2:153-167 (2007)]; [Hogemann et al., Bioconjug. Chem., 11:941-946 (2000)], 및 [Josephson et al., Bioconjug. Chem., 10:186-191 (1999)]을 참조한다). 자성 및 형광성 분자 양쪽 모두를 동일한 분자 내에 혼입시키는 다중-모드 나노입자가 공지되어 있고, 형광 현미경검사 (이러한 초소형 입자의 형광 부분을 검출함) 및 MRI (이의 자성 부분을 검출함)를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 자성, 형광성, 또는 방사성이다. 일부 실시양태에서, 표적화된 작용제는 형광색소를 포함한다.

#### 제약 조성물

[0095] 일부 측면에서, 본 개시내용은 항-플렉틴-1 항체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 항-플렉틴-1 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 담체"라는 용어는 제약 투여와 상용성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균 및 항진균 작용제, 등장성 및 흡수 지연 작용제 등을 포함하도록 의도된다. 제약상 활성인 물질을 위해 이같은 매질 및 작용제를 사용하는 것은 관련 분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비혼화성인지 않는 한, 조성물에서 이를 사용하는 것이 구상된다. 보충 활성 화합물이 조성물 내로 또한 혼입될 수 있다. 제약 조성물은 하기 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 활성 성분이 임의의 통상적인 제약상 허용되는 담체 또

는 부형제와 혼합 또는 배합될 수 있다. 조성물은 무균성일 수 있다.

[0097] 전형적으로, 제약 조성물은 유효량의 작용제 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체, 또는 항-플렉틴-1 항체 및 표적화된 작용제를 포함하는 항체 약물 접합체)를 전달하기 위해 제형된다. 일반적으로, 활성 작용제의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응 (예를 들어, 암성 세포를 사멸시키는 것 또는 종양 성장 억제)을 도출하는데 충분한 양을 지칭한다. 작용제의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약역학, 치료되는 질환 (예를 들어, 플렉틴-1의 표면 발현을 특정으로 하는 특정 암), 투여 방식, 및 환자와 같은 요인에 따라 변할 수 있다.

[0098] 수용자 환자가 이의 투여를 허용하면 조성물을 "제약상 허용되는 담체"라고 한다. 무균성 포스페이트-완충 염수가 제약상 허용되는 담체의 한 예이다. 기타 적절한 담체가 관련 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Ed. (1990)]을 참조한다.

[0099] 관련 분야의 기술자는 통상적으로 사용되고 활성 작용제와 관련하여 불활성인 임의의 투여 방식, 비히클 또는 담체를 본 개시내용의 제약 조성물의 제조 및 투여에 활용할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이같은 방법, 비히클 및 담체의 실례는, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 4th ed. (1970)]에 기술된 것들이고, 상기 문헌의 개시내용은 이에 의해 참조로 포함된다. 본 개시내용의 원리에 노출된 관련 분야의 기술자는 적절하고 적합한 비히클, 부형제 및 담체를 결정하거나 또는 활성 성분을 이들과 배합하여 본 개시내용의 제약 조성물을 형성시키는데 어려움을 겪지 않을 것이다.

[0100] 화합물 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체, 또는 항-플렉틴-1 항체 및 표적화된 작용제를 포함하는 항체 약물 접합체)의 유효량, 일명 치료적 유효량은 암과 연관된 적어도 하나의 유해 효과 (예를 들어, 종양 성장, 전이)를 호전시키는데 충분한 양이다. 제약 조성을 내에 포함될 치료적 유효량은, 각각의 경우에, 여러 요인, 예를 들어, 치료될 환자의 유형, 체격 및 상태, 의도되는 투여 방식, 의도되는 투여 형태가 혼입될 환자의 능력 등에 좌우된다. 일반적으로, 활성 작용제의 양은 약 0.1 내지 약 250 mg/kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 mg/kg을 제공하도록 각각의 투여 형태 내에 포함된다. 관련 분야의 통상의 기술자는 적합한 치료적 유효량을 경험적으로 결정할 수 있을 것이다.

[0101] 본원에서 제공되는 교시내용과 조합하여, 다양한 활성 화합물 및 고려 요인 예컨대 효능, 상대적인 생체이용률, 환자 체중, 유해 부작용의 중증도, 및 선택된 투여 방식 중에서 선택함으로써, 효과적인 예방 또는 치료 치치체계를 계획할 수 있고, 이는 실질적인 독성을 야기하지 않지만 특정 대상체를 쳐치하는데 전적으로 효과적이다. 임의의 특정 용도를 위한 유효량은 치료되는 질환 또는 병태, 투여되는 특정 치료제, 대상체의 체격, 또는 질환 또는 병태의 중증도와 같은 요인에 따라 변할 수 있다. 관련 분야의 통상의 기술자는 과도한 실험을 필요로 하지 않으면서 특정 핵산 및/또는 기타 치료제의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.

[0102] 일부 경우에, 본 개시내용의 화합물은 콜로이드성 분산 시스템에서 제조된다. 콜로이드성 분산 시스템은 수중 유 에멀션, 마이셀, 혼합 마이셀, 및 리포솜을 포함하는 지질-기반 시스템을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 콜로이드성 시스템은 리포솜이다. 리포솜은 생체 내에서 또는 시험관내에서 전달 백터로서 유용한 인공 막 용기이다. 크기가 0.2 - 4.0  $\mu\text{m}$  범위인 대형 단층 소포 (LUV)가 대형 거대분자를 캡슐화할 수 있는 것으로 나타났다.

[0103] 리포솜을 특이적 리간드 예컨대 모노클로날 항체, 당, 당지질, 또는 단백질에 커플링시킴으로써 리포솜을 특정 조직에 표적화할 수 있다. 리포솜을 예를 들어 평활근 세포에 표적화하는데 유용할 수 있는 리간드는 평활근 세포 특이적 수용체 및 분자와 상호작용하는 무손상 분자 또는 이의 단편, 예컨대 암 세포의 세포 표면 마커와 상호작용하는 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이같은 리간드는 관련 분야의 기술자에게 널리 공지되어 있는 결합 검정법에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 리포솜을 관련 분야에 공지된 항체에 커플링시킴으로써 리포솜을 조직에 표적화할 수 있다.

[0104] 본 개시내용에 기술된 화합물은 단독으로 (예를 들어, 염수 또는 완충제 내에서), 또는 관련 분야에 공지된 임의의 전달 비히클을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 하기의 전달 비히클이 기술되어 있다: 코클리에이트 (cochleate); 에멀솜(Emulsome); ISCOM; 리포솜; 생박테리아 백터 (예를 들어, 살모넬라(*Salmonella*), 에쉐리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 바실루스 칼메트-게린(*Bacillus Calmette-Guerin*), 시겔라(*Shigella*), 락토바실루스(*Lactobacillus*)); 생바이러스 백터 (예를 들어, 우두, 아데노바이러스, 헤르페스 심플렉스); 마이크로스피어; 핵산 백신; 중합체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 키토산); 중합체 고리; 프로테오솜; 플루오린화나트륨; 트랜스제닉 식물; 바이로솜(virosome); 및 바이러스-유사 입자.

[0105] 본 개시내용의 제형은 제약상 허용되는 용액에서 투여되고, 이는 일상적으로 제약상 허용되는 농도의 염, 완충

제, 보존제, 상용성 담체, 아주반트, 및 임의적인 기타 치료 성분을 함유할 수 있다.

[0106] 제약상 허용되는 담체라는 용어는 인간 또는 기타 척추동물에 투여하는데 적절한 하나 이상의 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 담체라는 용어는 적용을 용이하게 하기 위해 활성 화합물이 이와 조합되는 천연 또는 합성의 유기 또는 무기 성분을 나타낸다. 또한 제약 조성물의 성분들은 원하는 제약 효능을 실질적으로 손상시킬 상호작용이 없는 방식으로 본 개시내용의 화합물과, 그리고 서로 혼합될 수 있다.

[0107] 당의정 코어에 적절한 코팅제가 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있고, 이는 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의적으로 함유할 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합들을 특성화하기 위해 염료 또는 색소가 정제 또는 당의정 코팅제에 첨가될 수 있다.

[0108] 본원에 기술된 제형에 더하여, 화합물은 저장소 제제로서 제형될 수도 있다. 이같은 장기 작용 제형은 적절한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 적합한 오일 내의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형될 수 있다.

[0109] 제약 조성물은 적절한 고체 또는 젤 상 담체 또는 부형제를 또한 포함할 수 있다. 적절한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0110] 적절한 액체 또는 고체 제제 형태는, 예를 들어, 흡입용 수성 또는 염수 용액이거나, 마이크로캡슐화되거나, 코클리에이트화되거나, 미세 금 입자 상에 코팅되거나, 리포솜에 함유되거나, 분무되거나, 에어로졸이거나, 피부 내로 이식하기 위한 웰릿이거나, 또는 피부 내로 긁을 날카로운 물체 상에 건조된다. 제약 조성물은 과립, 분말, 정제, 코팅 정제, (마이크로)캡슐, 좌약, 시럽, 에멀션, 혼탁액, 크림, 점적제, 또는 활성 화합물이 지역 방출되는 제제를 또한 포함하고, 이의 제조에서 부형제 및 첨가제 및/또는 보조제 예컨대 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 윤활제, 풍미제, 감미제 또는 가용화제가 상기 기술된 바와 같이 관례적으로 사용된다. 이러한 제약 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용하기에 적절하다. 약물 전달 방법의 간략한 검토를 위해, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Langer R (1990) Science 249:1527-1533]을 참조한다.

[0111] 화합물은 그 자체로 (순수하게) 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있다. 의약에서 사용될 때, 염은 제약상 허용되어야 하지만, 제약상 허용되지 않는 염이 이의 제약상 허용되는 염을 제조하기 위해 편리하게 사용될 수 있다. 이같은 염은 하기 산으로부터 제조되는 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, p-톨루엔 술폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄 술폰산, 포름산, 말론산, 숙신산, 나프탈렌-2-술폰산, 및 벤젠 술폰산. 또한, 이같은 염은 알칼리금속 또는 알칼리토금속 염, 예컨대 카르복실산 기의 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염으로서 제조될 수 있다.

[0112] 적절한 완충제는 아세트산 및 염 (1-2% w/v); 시트르산 및 염 (1-3% w/v); 봉산 및 염 (0.5-2.5% w/v); 및 인산 및 염 (0.8-2% w/v)을 포함한다. 적절한 보존제는 벤즈알코올 클로라이드 (0.003-0.03% w/v); 클로로부탄올 (0.3-0.9% w/v); 파라벤 (0.01-0.25% w/v) 및 티메로살 (0.004-0.02% w/v)을 포함한다.

[0113] 조성물은 편리하게 단위 투여량 형태로 제시될 수 있고, 약학 분야에 널리 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 화합물을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 화합물을 액체 담체, 미세 분할 고체 담체, 또는 양쪽 모두와 균일하게, 그리고 밀접하게 회합시킨 후, 필요하다면, 생성물을 성형함으로써 조성물이 제조된다. 액체 투약 단위는 바이알 또는 앰풀이다. 고체 투약 단위는 정제, 캡슐 및 좌약이다.

#### 치료 방법

[0115] 본 개시내용의 측면들은 특정 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1에 특이적으로 결합하는 항체의 발견에 관련된 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 기술된 바와 같은 항-플렉틴-1 항체가 특정 암 세포에 결합하는 것은 세포의 사멸을 유도한다 (예를 들어, 아폽토시스를 유도한다). 어떠한 특정 이론에 제한되는 것을 원치 않으면서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 기술된 항체는 플렉틴-1의 표면 발현을 특징으로 하는 암을 치료하는데 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, "암을 치료함"은 환자 내의 암 세포의 개수를 감소시키는 것, 환자 내의 암 세포의 성장을 느리게 하는 것, 환자 내의 암 세포의 전이를 감소시키는 것을 지칭하고, 암 증상을 경감시키거나 환자의 수명을 증가시키기 위한 임의의 반응 유형을 포함한다.

[0116] 플렉틴-1의 표면 발현을 특징으로 하는 암의 예는 난소암 세포, 식도암 세포, 두경부 편평세포 암종 암 세포,

또는 췌장암 세포 (예를 들어, 췌장관 선암종 (PDAC))를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 그러나, 다른 암 (예컨대 폐암, 방광암, 유방암, 식도암, 구강암, 설암, 치은암, 피부암 (예를 들어, 흑색종, 기저세포 암종, 카포시 육종 등), 근육암, 심장암, 간암, 기관지암, 연골암, 골암, 위암, 전립선암, 고환암, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁암, 결장암, 결장직장암, 위암, 신장암, 방광암, 럼프종 암, 비장암, 흉선암, 갑상선암, 뇌암, 신경세포암, 중피종, 담낭암, 안암 (예를 들어, 각막의 암, 포도막의 암, 맥락막의 암, 황반부의 암, 유리체액암 등), 관절암 (예컨대 활막암), 교모세포종, 백혈구암 (예를 들어, 램프종, 백혈병 등), 유전성 비-폴립증 암 (HNPC), 결장염-연관 암 등이 본 개시내용에 기술된 항-플렉틴-1 항체를 사용하여 치료될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 암은 육종 (예컨대 골육종 및 카포시 육종)에 의해 추가로 예시된다.

[0117] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암에 걸린 대상체에게 유효량의 본 개시내용에 의해 기술된 항체 또는 조성물 (예를 들어, 항-플렉틴-1 항체, 또는 항-플렉틴-1 항체를 포함하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0118] 일반적으로, 바람직하게는 본 개시내용의 항체 및 제약 조성물은 화합물 또는 혼합물을 정제, 캡슐 또는 알약으로서 경구로, 또는 비경구적으로, 정맥내로, 피내로, 근육내로 또는 피하로, 또는 경피로 투여될 수 있게 하는데 적절한 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유한다.

[0119] 항-플렉틴-1 항체 및/또는 기타 화합물을 함유하는 제약 조성물은 의약을 투여하기 위한 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 다양한 투여 경로가 이용가능하다. 물론, 선택된 특정 방식은 선택된 특정 작용제 또는 작용제들, 치료 중인 특정 병태, 및 치료 효능에 요구되는 투여량에 좌우될 것이다. 일반적으로, 본 개시내용의 방법은 의학적으로 허용되는 임의의 투여 방식을 사용하여 실행될 수 있고, 이는 임상적으로 허용되지 않는 유해 효과를 야기하지 않으면서 치료 효과를 일으키는 임의의 방식을 의미한다. 다양한 투여 방식이 본원에서 논의된다. 치료법에서 사용하기 위해, 유효량의 항-플렉틴-1 항체 및/또는 기타 치료제가 작용제를 원하는 표면, 예를 들어, 점막, 전신으로 전달하는 임의의 방식에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0120] 본 개시내용의 제약 조성물을 투여하는 것은 숙련된 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 투여 경로는 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 복막내, 비강내, 설하, 기관내, 흡입, 피하, 안구, 질, 및 직장을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 전신 경로는 경구 및 비경구를 포함한다. 여러 유형의 장치가 정기적으로 흡입에 의한 투여에 사용된다. 이러한 유형의 장치는 계량 용량 흡입기 (MDI), 호흡-작동식 MDI, 건조 분말 흡입기 (DPI), MDI와 조합된 스페이서/홀딩 챔버, 및 네뷸라이저를 포함한다.

[0121] 경구 투여를 위해, 활성 화합물(들)을 관련 분야에 널리 공지되어 있는 제약상 허용되는 담체와 조합함으로써 화합물이 쉽게 제형될 수 있다. 이같은 담체는 본 개시내용의 화합물이 치료될 대상체에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로서 제형될 수 있게 한다. 경구 사용을 위한 제약 제제를 고체 부형제로서 수득할 수 있고, 임의적으로, 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원한다면 적절한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득한다. 적절한 부형제는, 특히, 충전제 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거캔스 고무, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. 원한다면, 붕해제, 예컨대 가교 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염 예컨대 알긴산나트륨을 첨가할 수 있다. 임의적으로, 경구 제형은 내부의 산 조건을 중화하기 위한 완충제 또는 염수에서 또한 제형될 수 있거나, 또는 어떠한 담체도 없이 투여될 수 있다.

[0122] 경구적으로 사용될 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소화제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 충전제 예컨대 락토스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의적인 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적절한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 혼탁될 수 있다. 추가적으로, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용으로 제형된 마이크로스피어가 또한 사용될 수 있다. 이같은 마이크로스피어는 관련 분야에 잘 정의되어 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이같은 투여에 적절한 투여량이어야 한다. 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0123] 흡입에 의한 투여를 위해, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 화합물은 적절한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체를 사

용하여, 네뷸라이저 또는 가압 팩으로부터의 에어로졸 분무 제시의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 밸브를 제공하여 계량된 양을 전달함으로써 투여량 단위가 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 적절한 분말 기체 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제형될 수 있다.

[0124] 화합물은, 이를 전신적으로 전달하기를 원하는 경우, 주사, 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 투여량 형태로, 예를 들어, 앰풀 또는 다중-용량 용기 내에 제시될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내의 혼탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있고, 제형제 예컨대 혼탁, 안정화 및/또는 분산 작용제를 함유할 수 있다.

[0125] 비경구 투여용 제약 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수성 용액을 포함한다. 추가적으로, 활성 화합물의 혼탁액은 적합한 유성 주사 혼탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레아이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의적으로, 혼탁액은 적절한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하는 작용제를 또한 함유할 수 있다.

[0126] 대안적으로, 활성 화합물은 사용 전에 적절한 비히클, 예를 들어, 발열원이 없는 멸균수와 함께 구성시키기 위한 분말 형태일 수 있다.

[0127] 화합물은 통상적인 좌약 기체 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 예를 들어 함유하는, 직장 또는 질 조성물 예컨대 좌약 또는 정체 관장제 내에 제형될 수도 있다.

[0128] 기타 전달 시스템은 시간-방출, 지연 방출 또는 지속 방출 전달 시스템을 포함할 수 있다. 이같은 시스템은 화합물의 반복 투여를 피할 수 있어서, 대상체 및 의사의 편의를 증가시킨다. 다수의 유형의 방출 전달 시스템이 이용가능하고, 관련 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 이는 중합체 기반 시스템 예컨대 폴리(락티드-글리콜리드), 코폴리옥살레이트, 폴리카프로락톤, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리히드록시부티르산, 및 폴리안히드리드를 포함한다. 약물을 함유하는 상기 중합체의 마이크로캡슐이, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,075,109에 기술되어 있다. 전달 시스템은 스테롤 예컨대 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산 또는 천연 지방 예컨대 모노-, 디- 및 트리-글리세리드를 포함하는 지질; 히드로겔 방출 시스템; 실라스틱(silastic) 시스템; 펩티드-기반 시스템; 왁스 코팅제; 통상적인 결합제 및 부형제를 사용한 압착 정제; 부분적으로 융합된 이식물 등인 비-중합체 시스템을 또한 포함한다. 구체적인 예는 (a) 본 개시내용의 작용제가 매트릭스 내의 형태로 함유되는 부식성 시스템 예컨대 미국 특허 번호 4,452,775, 4,675,189, 및 5,736,152에 기술된 것들, 및 (b) 활성 성분이 중합체로부터 제어된 속도로 투과하는 확산성 시스템 예컨대 미국 특허 번호 3,854,480, 5,133,974 및 5,407,686에 기술된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 추가적으로, 펩프-기반 하드웨어 전달 시스템을 사용할 수 있고, 이를 중 일부는 이식용으로 개조된다.

[0129] 본 개시내용에 의해 기술된 항-플렉틴-1 항체 및 조성물은 대상체 (예를 들어, 암에 걸린 대상체)에게 여러번 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물이 대상체에게 전달되는 횟수는 2 내지 10회 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회)의 범위 내이다. 일부 실시양태에서, 이종성 혼산은 대상체에게 10회를 초과하여 전달된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 용량은 대상체에게 역일 (예를 들어, 24시간 기간) 당 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 용량은 대상체에게 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일의 역일 당 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 용량은 대상체에게 역주 (7일의 역일) 당 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 용량은 대상체에게 격주 당 1회 (예를 들어, 2주의 역주 기간에 1회) 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 용량은 대상체에게 역월 당 1회 (예를 들어, 30일의 역일 당 1회) 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 용량은 대상체에게 6개월의 역월 당 1회 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 용량은 대상체에게 역년 (예를 들어, 365일 또는 윤년의 경우 366일) 당 1회 이하로 투여된다.

#### 면역검정법

[0131] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 세포, 예를 들어, 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1을 원위치에서 또는 시험관내에서 검출하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체로부터 수득된 샘플 내의 세포

의 표면 상의 플렉틴-1을 검출하는 방법에 관한 것이다. 샘플은, 예를 들어, 대상체로부터 종양 또는 이의 일부분을 추출함으로써, 대상체로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 종양으로부터 단리될 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 세포는 단리된 종양의 환경에서 조사될 수 있다.

[0133] 일부 실시양태에서, 원위치에서 플렉틴-1을 검출하는 방법은 대상체에게 표지 (예를 들어, 방사성 표지)에 접합된 플렉틴-1 항체 또는 항원 결합 단편을 이러한 항체 또는 항원 결합 단편이 대상체 내의 세포, 예를 들어, 암 세포 상의 플렉틴-1의 접근가능한 에피토프와 결합 복합체를 형성할 수 있는 조건 하에 전달하는 단계; 및 대상체 내의 표지를 (예를 들어, 자가방사선촬영술, 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영술 (SPECT), 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 및 섬광조영술을 포함을 포함하는 기타 핵의학 검출 기술을 사용하여) 검출하는 단계를 수반한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 대상체로부터 수득된 종양 샘플 내의 플렉틴-1을 검출하는 방법은 (a) 항원이 샘플 내에 존재한다면, 항체 또는 항원 결합 단편이 항원에 결합하는데 적절한 조건 하에, 샘플을 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키고, 이에 의해 결합 복합체를 형성시키는 단계; 및 (b) 예를 들어, 종양 세포의 표면 상에서, 항원에 결합된 항체 또는 항원 결합 단편의 수준을 결정하는 단계 (예를 들어, 결합 복합체의 수준을 결정하는 단계)를 수반한다.

[0135] 본원에서 사용된 바와 같이, 결합 복합체는 항원 (예를 들어, 플렉틴-1 단백질)에 결합된 항체 또는 항원 결합 단편의 생체분자 복합체를 지칭한다. 결합 복합체는 단일 특이성의 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 상이한 특이성의 2개 이상의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 결합 복합체는 동일한 항원상의 상이한 항원성 부위들을 인식하는 2개 이상의 항체를 포함한다. 일부 경우에, 항체 또는 항원 결합 단편은 다른 생체분자 예컨대 RNA, DNA, 다당류 또는 단백질이 이에 결합되어 있으면서 항원에 결합될 수 있다. 한 실시양태에서, 결합 복합체는 상이한 항원들을 인식하는 2개 이상의 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 복합체 내의 항체 또는 항원 결합 단편 (예를 들어, 항원에 결합된 고정된 항체 또는 항원 결합 단편)은 그 자체가 항원으로서 항체 또는 항원 결합 단편 (예를 들어, 검출가능하게 표지된 항체 또는 항원 결합 단편)에 결합될 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 결합 복합체는 다중 항원 및 다중 항체 또는 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 결합 복합체 내에 존재하는 항원은 이의 천연 원위치 입체형상일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제된 단백질 항원, 또는 항원을 포함하는 단리된 단백질 (여기서 항원은 이의 천연 원위치 입체형상이 아니다)과 항체 또는 항원 결합 단편 사이에 결합 복합체가 형성된다. 일부 실시양태에서, 정제된 단백질 항원과 항체 또는 항원 결합 단편 사이에 결합 복합체가 형성되고, 여기서 항원은 이의 천연 원위치 입체형상이 아니고, 고체 지지체 (예를 들어, PVDF 막) 상에 고정된다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편, 및, 예를 들어, 원위치에서 천연 입체형상으로 (예를 들어, 세포의 표면 상에) 존재하는 세포 표면 단백질로 결합 복합체가 형성된다. 결합 복합체 내의 항체 또는 항원 결합 단편은 검출가능하게 표지될 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합 복합체는 검출가능하게 표지된 항체 또는 항원 결합 단편 및 표지되지 않은 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 복합체는 검출가능하게 표지된 항원을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 복합체 내의 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 고체 지지체에 고정된다. 일부 실시양태에서, 결합 복합체 내의 항원은 하나 이상의 고체 지지체에 고정된다. 예시적인 고체 지지체가 본원에 개시되고, 관련 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 결합 복합체의 상기 예들은 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 결합 복합체의 다른 예가 관련 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0136] 임의의 검출, 진단, 및 모니터링 방법에서, 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항원이 직접적으로 또는 간접적으로 고체 지지체 표면에 접합될 수 있다. 고체 지지체에 접합시키는 방법은 표준이고, 공유결합 및 비-공유결합 상호작용을 통해 달성될 수 있다. 접합 방법의 비제한적인 예는 흡착, 가교, 단백질 A/G - 항체 상호작용, 및 스트렙타비딘-비오틴 상호작용을 포함한다. 기타 접합 방법이 관련 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0137] 일부 측면에서, 상기 검출, 진단, 및 모니터링 방법은 항원에 결합된 항체 또는 항원 결합 단편 (예를 들어, 결합 복합체)의 수준을 하나 이상의 기준 표준물에 비교하는 단계를 포함한다. 기준 표준물은, 예를 들어, 전자 간증에 걸린 또는 걸리지 않은 대상체에서의 상응하는 플렉틴-1의 수준일 수 있다. 한 실시양태에서, 기준 표준물은 플렉틴-1을 함유하지 않는 샘플에서 검출된 플렉틴-1의 수준 (예를 들어, 배경 수준)이다. 대안적으로, 샘플을 비-특이적 항체 (예를 들어, 비-면역 혈청으로부터 수득된 항체)와 접촉시킴으로써, 특정 플렉틴-1을 함유하는 샘플로부터 배경 수준이 결정될 수 있다. 한편, 기준 표준물은 플렉틴-1을 함유하는 샘플 (예를 들어, 양성 대조군)에서 검출된 플렉틴-1의 수준일 수 있다. 일부 경우에, 기준 표준물은 샘플 내의 플렉틴-1의 다양한 농도와 연관되고 테스트 샘플 내의 플렉틴-1의 농도를 정량하는데 유용한 일련의 수준일 수 있다. 기준 표

준물의 상기 예들은 제한적이지 않고, 다른 적절한 기준 표준물이 관련 분야의 통상의 기술자에게 쉽게 명백할 것이다.

[0138]

또 다른 실시양태는 상기 기술된 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터 또는 세포 중 어느 하나, 및 임의적인, 적절한 검출 수단을 포함하는 진단 조성물에 관한 것이다. 항체 또는 항원 결합 단편은, 예를 들어, 면역검정법에서 사용하기에 적절하고, 여기서 이는 액체 상으로 이용될 수 있거나 또는 고체 상 담체에 결합될 수 있다. 항체 또는 항원 결합 단편을 이용할 수 있는 면역검정법의 예는 직접적 또는 간접적 양식의 경쟁적 및 비-경쟁적 면역검정법이다. 이같은 면역검정법의 예는 효소 결합 면역검정법 (ELISA), 방사성 면역검정법 (RIA), 샌드위치 (면역계량 검정법), 유동 세포측정법, 웨스턴 블로트 검정법, 면역침전 검정법, 면역조직화학, 면역-현미경검사, 측방 유동 면역-크로마토그래피 검정법, 및 프로테오믹스(proteomics) 어레이이다. 항원 및 항체 또는 항원 결합 단편은 다수의 상이한 고체 지지체 (예를 들어, 담체, 막, 칼럼, 프로테오믹스 어레이 등)에 결합될 수 있다. 고체 지지체 물질의 예는 유리, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 디플루오라이드, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리카르보네이트, 텍스트란, 나일론, 아밀로스, 천연 및 변형 셀룰로스, 예컨대 니트로셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 아가로스, 및 자철광을 포함한다. 지지체의 성질은 고정적일 수 있거나 또는 용액 내에 혼탁될 수 있다 (예를 들어, 비드).

[0139]

추가 실시양태에 의해, 본원에서 제공되는 항체 및 항원 결합 단편은 혈액 샘플, 임의의 다른 적합한 체액 샘플 (예를 들어, 립프액), 또는 조직 샘플 (예를 들어, 췌장 조직, 난소 조직, 대상체의 두경부로부터의 조직, 유방 조직, 폐 조직 등)일 수 있는 생물학적 샘플을 대상체로부터 수득함으로써 대상체에서의 플렉틴-1 발현을 평가하는 방법에서 또한 사용될 수 있다. 이러한 절차는 항체 또는 항원 결합 단편과 항원 사이에 결합 복합체가 형성될 수 있게 하는 조건 하에 샘플 (예를 들어, 췌장 조직), 또는 이로부터 단리된 단백질 샘플을 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 그 후, 이같은 결합 복합체의 수준을 관련 분야에 공지된 방법에 의해 결정할 수 있다.

[0140]

일부 실시양태에서, 항원이 샘플 내에 존재한다면, 항체 또는 항원 결합 단편이 플렉틴-1 단백질에 결합하고, 항원에 결합된 항체 또는 항원 결합 단편으로 이루어진 결합 복합체가 형성되는데 적절한 조건 하에, 생물학적 샘플이 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉된다. 이러한 접촉 단계는 전형적으로 반응 챔버, 예컨대 튜브, 플레이트 웰, 멤브레인 배스(membrane bath), 세포 배양 접시, 현미경 슬라이드 등에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 고체 지지체 상에 고정된다. 일부 실시양태에서, 항원은 고체 지지체 상에 고정된다. 일부 실시양태에서, 고체 지지체는 반응 챔버의 표면이다. 일부 실시양태에서, 고체 지지체는 중합체 막 (예를 들어, 니트로셀룰로스 스트립, 폴리비닐리덴 디플루로라이드 (PVDF) 막 등)의 것이다. 기타 적합한 고체 지지체가 사용될 수 있다.

[0141]

일부 실시양태에서, 항체 및 항원 결합 단편은 항원과의 접촉 전에 고체 지지체 상에 고정된다. 다른 실시양태에서, 항체 및 항원 결합 단편의 고정은 결합 복합체의 형성 후에 수행된다. 또 다른 실시양태에서는, 결합 복합체의 형성 전에 항원이 고체 지지체 상에 고정된다. 일부 실시양태에서, 고정된 결합 복합체를 검출하도록 반응 챔버에 검출 시약이 첨가된다. 일부 실시양태에서, 검출 시약은 항원에 대해 지시된 검출가능하게 표지된 2차 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1차 항체 또는 항원 결합 단편 자체가 검출가능하게 표지되고, 이에 의해 검출 시약이다.

[0142]

한 측면에서, 검출 방법은 항체 또는 항원 결합 단편을 고체 지지체에 고정하는 단계, 샘플 내에 존재한다면 항원이 항체 또는 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하는 조건 하에, 샘플 (예를 들어, 생물학적 샘플 또는 단리된 단백질 샘플)을 고체 지지체에 적용하는 단계, 과량의 샘플을 고체 지지체로부터 제거하는 단계, 검출가능하게 표지된 항체 또는 항원 결합 단편이 항원이 결합된 고정된 항체 또는 항원 결합 단편에 결합하는 것을 허용하는 조건 하에, 검출가능하게 표지된 항체 또는 항원 결합 단편을 적용하는 단계, 고체 지지체를 세정하는 단계, 및 고체 지지체 상의 표지의 존재에 대해 검정하는 단계를 포함한다.

[0143]

일부 실시양태에서, 반응 챔버 (예를 들어, 멤브레인 배스)에서 항체 및 항원 결합 단편과 접촉되기 전에 항원이 고체 지지체, 예컨대 PVDF 막 상에 고정된다. 고정된 결합 복합체를 검출하도록 검출 시약이 반응 챔버에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 검출 시약은 항원에 대해 지시된 검출가능하게 표지된 2차 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출 시약은 1차 항체 또는 항원 결합 단편에 대해 지시된 검출가능하게 표지된 2차 항체를 포함한다. 본원에 개시된 바와 같이, 검출가능한 표지는, 예를 들어, 방사성동위원소, 형광단, 발광 분자, 효소, 비오틴-모이어티, 에피토프 태그 또는 염료 분자일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1차 항체 또는 항원 결합 단편 자체가 검출가능하게 표지되고, 이에 의해 검출 시약이다. 적절한 검출가능한 표지가 본원에서 기술되고,

관련 분야의 통상의 기술자에게 쉽게 명백할 것이다.

[0144] 따라서, (a) 항원 결합 시약 (예를 들어, 플렉틴-1 결합 시약)으로서의 검출가능하게 표지되고/되거나 표지되지 않은 항체 또는 항원 결합 단편; (b) 검출 시약; 및, 임의적인 (c) 샘플 내의 항원을 검출하는데 시약을 사용하기 위한 완전한 설명서를 포함하는, 가정용 또는 임상 용도 (현장 관리 서비스)에 적절한 진단 키트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 진단 키트는 고체 지지체 상에 고정된 항체 또는 항원 결합 단편, 및/또는 플렉틴-1을 포함한다. 본원에 기술된 고체 지지체 중 임의의 것이 진단 키트에 혼입시키기에 적절하다. 바람직한 실시양태에서, 고체 지지체는 반응 챔버 또는 플레이트 웰의 표면이다. 전형적으로, 플레이트 웰은 6, 12, 24, 96, 384, 및 1536개로부터 선택된 개수의 웰이 있는 멀티웰 플레이트 내에 있지만, 이는 이렇게 제한되지 않는다. 다른 실시양태에서, 진단 키트는 검출가능하게 표지된 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 진단 키트는 이러한 실시양태에 제한되지 않고, 키트 조성에서의 기타 변동이 관련 분야의 통상의 기술자에게 쉽게 명백할 것이다.

[0145] 본 개시내용이 하기의 실시예에 의해 추가로 설명되고, 이는 어떠한 방식으로도 추가로 제한적인 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원의 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌 (문헌, 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 및 공동-계류 중인 특허 출원을 포함함)의 전체 내용은 이에 의해 명확하게 참고로 포함된다.

#### 실시예

##### 이. 콜라이에서의 인간 플렉틴-1의 발현 및 정제

[0148] His-태그 벡터 (15 mg/L, 서열식별번호: 2) 및 GST-태그 벡터 (30 mg/L, 서열식별번호: 3) 양쪽 모두의 익스프레션-ред디(Expression-ready) 구축물을 모노클로날 항체를 생성시키는데 사용하였다. 발현을 평가하기 위해, 플라스미드를 B 계통의 이. 콜라이에 형질전환시켰다. 4 mL 시험관에서 시험을 수행하였고, 하기의 변수들을 조사하였다: 온도, 발현 시간, 및 이소프로필  $\beta$ -D-1-티오갈락토피라노사이드 (IPTG)의 농도.

[0149] 원심분리로 세포를 수확하였다. 초음파처리로 세포 웰릿을 용해시키고, 니켈 칼럼을 사용하여 1-단계 정제로 표적 단백질을 수득하였다. 분획들을 풀링하고, 저장 완충제에 대해 투석하였다. 상이한 저장 완충제들을 사용하여, 어떤 것이 0.4 mg/mL를 초과하는 농도로 가장 안정적인 단백질을 산출하였는지를 결정하였다. 분자량 및 순도 측정을 수득하기 위해 표준 프로토콜을 사용하여 SDS-PAGE 및 웨스턴 블로트에 의해 단백질을 분석하였다. 소 혈청 알부민 (BSA)을 표준물로 사용하여, 브래드포드(Bradford) 단백질 검정법으로 단백질 농도를 결정하였다.

##### 모노클로날 항-인간 플렉틴-1 단백질의 개발

[0151] 표적 단백질 (서열식별번호: 1에서 밑줄이 그어지고, 서열식별번호: 92에 기재됨)을 인식하는 항-인간 플렉틴-1 단백질 모노클로날 항체의 특정 패널을 개발하였다.

[0152] 먼저, 5마리의 BALB/c 마우스를 진스크립트(GenScript)의 모노익스프레스(MonoExpress) 면역화 프로토콜로 면역화시키고, 2주 동안 관찰하였다.

[0153] 전기융합을 사용하여 2가지 융합을 수행하였다. 이러한 프로세스를 사용한 평균 융합 효율은 약 1개의 하이브리도마/5000개의 B 세포였다. 하이브리도마 클론의 예상 수율은  $2 \times 10^4$  개였고, 융합된 세포를 96-웰 플레이트 내로 플레이팅하였다. ELISA를 수행하여, 양성 클론에 대해 융합 단백질을 스크리닝하였다. 그 후, 양성 클론으로부터의 상청액을 표적 단백질에 대한 ELISA로 추가로 스크리닝하였다. 10\*His-태그 단백질을 카운터 스크린으로서 사용하였다. 선별된 클론은 표적 단백질에 대해 양성이고, 10\*His-태그 단백질에 대해 음성이었다. 양성 클론을 인간 재조합 Sec 8 (플렉틴-1 섹션 8)로 코팅된 24-웰 플레이트 내로 확장시키고, 각각의 클론에 대한 2 mL의 상청액을 수집한 후 세포를 보관용으로 냉동하였다. 표 3은 인간 재조합 플렉틴-1 섹션 8로 코팅된 플레이트 상에서 성장된 세포주에 대한 OD<sub>450nm</sub>를 나타낸다.

##### <표 3>

[0155]

실험 세포주에 대한 OD<sub>450</sub> 결과

세포주	OD 450		숙주 계통
	A	B	
PAb3	2.647	0.084	마우스
PAb2	2.428	0.082	
PAb1	2.323	0.117	
PAb6	2.484	0.093	
PAb7	2.400	0.109	
PAb8	2.257	0.085	
PAb9	2.616	0.113	
PAb4	2.484	0.118	
PAb10	2.326	0.132	
PAb11	2.418	0.110	
PC (항혈청 1:1k)	2.254	0.215	
PAb12	2.422	0.107	
PAb13	2.223	0.093	
PAb14	2.292	0.084	
PAb15	2.498	0.086	
PAb16	2.223	0.087	
PAb5	2.453	0.097	
PAb17	2.546	0.086	
PAb18	2.589	0.098	
PAb19	2.552	0.081	
PAb20	2.558	0.073	
NC (배지)	0.068	0.073	

[0156]

[0157]

2가지 융합으로부터의 양성 1차 클론을 제한 희석에 의해 서브클로닝하여, 서브클론들이 단일 모세포로부터 유래되었음을 확실하게 하였다. 클론을 3세대 동안 성장시켰다. 서브클론을 ELISA에 의해 추가로 스크리닝하였다. ELISA 결과를 기초로, 각각의 1차 클론의 안정적인 서브클론 세포주 2개를 냉동보존하였다.

[0158]

클론 PAb1 및 PAb2가 가장 높은 특이적 플렉틴 결합 잠재력을 나타냈다 (도 1). 클론 PAb3, PAb4, 및 PAb5 또한 암 세포를 사멸시키는 능력이 실연되었다 (도 2).

[0159]

롤러 병을 사용하여 약 15 mg/L 농도의 항체를 생산하였다. 단백질 A/G 친화성 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 항체 단백질을 추가로 정제하고, 저장을 위해 PBS 완충제 내로 투석하였다. 품질 제어를 위해, 항체에 SDS-PAGE에 의한 품질 테스트, OD<sub>280nm</sub>에서의 흡광에 의한 농도 결정, 및 ELISA에 의한 항원 반응성을 진행하였다.

[0160]

선별된 항체를 표준 전장 항체 시퀀싱에 적용하였다. 항체에 전체 RNA 추출, RT-PCR, 및 5' RACE 및 3' RACE PCR을 진행하였다. 가변 및 불변 영역의 표적 PCR 단편을 겔-정제하고, 시퀀싱 백터 내로 클로닝하였다. 컨센서스 서열을 추론하기 위해, 각각의 쇄의 적어도 5개의 독립적인 양성 클론을 시퀀싱하였다.

[0161]

PAb1 및 PAb2의 모노클로날 항체 시퀀싱

[0162]

PAb1 및 PAb2를 하기 절차를 사용하여 시퀀싱하였다. TRIzol® 시약 (엠비온(Ambion), 카탈로그 번호: 15596-026) 및 TRIzol® 시약의 기술 안내서로부터의 절차를 사용하여 진스크립트에 의해 회수된 하이브리도마 세포로부터 전체 RNA를 단리하였다. 그 후, 전체 RNA를 아가로스 겔 전기영동에 의해 분석하였다. 아이소타입-특이적 안티센스 프라이머 또는 범용 프라이머를 프라임스크립트(PrimeScript)™ 제1 가닥 cDNA 합성 키트로 제조사의 프로토콜을 사용하여 전체 RNA를 cDNA로 역전사시키는데 사용하였다. V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub>, C<sub>H</sub>, 및 C<sub>L</sub>의 항체 단편을 증폭

시켰다. 그 후, 증폭된 항체 단편을 표준 분자 클로닝 절차를 사용하여 별개로 표준 클로닝 백터 내로 클로닝 하였다. 콜로니 PCR을 수행하여, 올바른 크기의 삽입물이 있는 클론을 확인하였다. 올바른 크기의 삽입물이 있는 5개를 초과하는 단일 콜로니를 각각의 항체 단편에 대해 시퀀싱하였다.

[0163] 궁극적으로, 올바른  $V_H$ ,  $V_L$ ,  $C_H$ , 및  $C_L$  삽입물 크기의 단일 콜로니 5개를 시퀀싱으로 보냈다. 5개의 상이한 클론의  $V_H$ ,  $V_L$ ,  $C_H$ , 및  $C_L$  유전자가 거의 동일한 것으로 밝혀졌다. 하기의 서열 목록에 열거된 PAb1 및 PAb2 컨센서스 서열은 PAb1 및 PAb2 항체의 서열을 나타낸다.

[0164] *PAb1을 사용한 시험관내 검정법*

[0165] 시험관내 결합 검정법을 수행하였다. 도 3a는 PAb1이 플렉틴-1 단백질의 재조합 인간 C-말단 부분에 특이적으로 결합한다는 것을 나타낸다. 데이터는 PAb1이 재조합 인간 Sec8-His 단백질에 높은 친화력 (예를 들어,  $K_d < 1 \text{ nM}$ )으로 선택적으로 결합한다는 것을 나타낸다. 도 3b는 플렉틴-1 양성 L3.6p1 암 세포 상에서의 PAb1 결합 특이성을 나타낸다; PAb1은 플렉틴-1 음성 LNCaP 세포에 결합하지 않았다.

[0166] 도 4a-4g는 L3.6p1 플렉틴-1 양성 암 세포에서의 PAb1의 내재화를 나타낸다. 엔도솜 마커 LAMP-1과 병합된, PAb1 (도 4a) 또는 IgG 대조군 (도 4b)으로의 L3.6p1 세포의 염색을 실연하는 대표적인 공초점 현미경검사 영상이 제시된다. PAb1 및 LAMP-1의 공동-국소화가 관찰되었다 (도 4c-4e). 정량 검정법은 PAb1의 유의한 부분이 LAMP-1과 병합된 반면 IgG 대조군은 그렇지 않았음을 나타낸다. 도 4g에 나타난 바와 같이, L3.6p1 세포에서의 37°C에서, 4°C에서, 또는 콜드 PAb1과 조합하여 인큐베이션한 후의 내재화된  $^{125}\text{I}$ -PAb1 방사능의 측정은 4°C 대 37 4°C에서의 양쪽 모두의 세포주에서의 방사능 감소를 나타낸 반면, 콜드 PAb1와의 경쟁 (Comp.) 동안에는 L3.6p1 세포에서만 내재화 활성이 감소하였다.

[0167] 도 5a-5d는 PAb1 처리 후의 아폽토시스에 의한 암 세포 사멸 유도에 관한 데이터를 나타낸다. 도 5a는 유동 세포측정법에 의한 L3.6p1 세포의 형광 마이너스 원 대조군 실험을 나타낸다. 도 5b는 대조군 IgG 처리 72시간 후의 L3.6p1 아넥신 V-양성 세포를 나타낸다. 도 5c는 PAb1 처리 72시간 후의 L3.6p1 아넥신 V-양성 세포를 나타낸다. 데이터는 PAb1-처리 L3.6p1 세포가 대조군 IgG-처리 세포에 비교하여 유의하게 더 많은 아폽토시스 (아넥신 V에 의해 평가된 바와 같음)를 겪었음을 나타낸다 (도 5d).

[0168] 암 세포 유형 및 건강한 세포 유형의 생존을 PAb1 또는 IgG 대조군 처리 72시간 후에 측정하였다. 로지스틱 비선형 회귀에 의해 EC50을 계산하였고, 이는 세포 생육성을 50% 만큼 감소시킨 mAb의 농도 (nM)로서 보고되었다. 데이터가 표 4 (하기)에서 제시된다.

[0169] <표 4>

세포명	기원	표현형	조직 유형	플렉틴-1 mAb			IgG 세포 생존 최소 (%)
				플렉틴-1mAb EC50 (nM)	세포 생존 최소 (%)	IgG EC50 (nM)	
각질 세포	인간	정상	피부	500	80	피팅되지 않음	90
HPOE	인간	정상	췌장	300	80	330	64
RL14	인간	정상	심장	4020	55	345	82
MEK293T	인간	정상	신장	324	32	65	95
L3.6p1	인간	암	췌장	34	23	5049	9
YapC	인간	암	췌장	43	19	225	38
OVCAR8	인간	암	난소	63	16	피팅되지 않음	100
SKOV3	인간	암	난소	53	6	피팅되지 않음	83

[0170]

[0171] YapC 암 세포의 튜불린 비등방성에 대한 PAb1 처리의 효과를 공초점 현미경검사에 의해 조사하였다. 도 6a는 PAb1로 처리되지 않은 YapC 세포에서의 튜불린 염색을 나타낸다. 도 6b는 모노메틸 오리스타틴 E (MMAE) 처리 10분 후의 튜불린 염색을 나타낸다; MMAE는 튜불린 중합을 차단한다. 도 6c는 PAb1 처리 24시간 후의 튜불린 염색을 나타낸다. 데이터는 미처리 대조군 세포에 비교하여 PAb1로 처리된 세포에서의 비등방성 감소를 나타낸다 (도 6d).

[0172]

YapC 암 세포에서의 PAb1과 튜불린의 공동-국소화를 또한 연구하였다. 튜불린 염색 (도 7a) 및 PAb1 염색 (도 7b) 후의 YapC의 대표적인 공초점 현미경검사 영상이 제시된다. 데이터는 죽어가는 세포의 표면 상에서 튜불린 및 PAb1이 공동-국소화된다는 것을 나타낸다 (도 7c; 화살표). 커플 세포 상에서 PAb1 염색 증가가 또한 관찰되었다.

[0173] *PAb1*을 사용한 시험관내 검정법

[0174] 피하 *YapC* 종양을 보유하는 면역손상 마우스에게 PAb1 또는 IgG 대조군을 투여하였다. 데이터는 11일 후, 3 mg/kg PAb1로 처리된 마우스가 IgG 대조군으로 처리된 마우스와 비교하여 종양 부피가 유의하게 더 작았다는 것을 나타낸다 (도 8a). 데이터는 1 mg/kg PAb1의 마우스가 제14일에 종양 부피의 유의한 감소를 도출하였음을 또한 나타냈다. 0.3 mg/kg PAb1로 처리된 마우스에 비교하여 2개의 더 높은 용량 (1 mg/kg 및 3 mg/kg)의 PAb1가 유의하게 더 낮은 종양 부피를 초래하였고 (도 8a), 이는 용량-의존적 효과를 나타낸다. 데이터는 PAb1로 처리된 동물이 전체 치료 기간 동안 체중이 감소되지 않았음을 또한 나타냈다 (도 8b). 제0일, 제14일 및 제25일의 3 mg/kg PAb1로 처리된 마우스의 사진이 또한 제시된다 (도 8c-8e).

[0175] 서열

[0176] >서열식별번호: 1 - 플렉틴 (헤미데스모솜 단백질 1), 호모 사피엔스(*Homo sapiens*); 표적 단백질에 밀줄이 그어짐

MVAGMLMPRDQLRAIYEVLFREGVMVAKKDRRPRSLHPHVPGVTNLQVMRAMASLRARG  
 LVRETFAWCHFYWYLNEGIAHLRQYLHLPPEIVPASLQRVRRPVAMVMPARRTPHVQAVQ  
 GPLGSPPKRGPPLPTEEQRVYRRKELEEVSPETPVVPATTQRTLARPGPEPAPATDERDRVQKK  
 TFTKWVNKHЛИAQRHISDLYEDLRDGHNLSLLEVLSGDSLPREKGRMRFHKLQNQIALD  
 YLRHRQVKLVNIRNDDIADGNPKLTGLIWTIILHFQISDIQVSGQSEDMTAKEKLLLWSQRM  
 VEGYQGLRCNDNFTSSWRDGRLFNAIIRHKPLLIDMNKVYRQTNLENLDQAFSVAERDLGVT  
 RLLDPEDVDVPQPDEKSIITYVSSLYDAMPRVPDVQDGVRANELQLRWQEYRELVLLLLQW  
 MRHHTAAFEERRFPSSFEEIEILWSQFLKFEMELPAKEADKNRSKGIVQSLEGAVQAGQLKV  
 PPGYHPLDVEKEWGKLHVAILEREKQLRSEFERLECLQRIVTKLQMEAGLCEEQLNQADALL  
 QSDVRLLAAGKVPQRAGEVERLDKDADSMIRLLFNDVQTLKDGRHPQGEQMYRRVYRLHE  
 RLVAIRTEYNRLKAGVAAPATQVAQVTLQSVQRRPELEDSTLRYLQDLLAWVEENQHRVD  
 GAEWGVDLPSVEAQLGSHRGLHQSEEFRAKIERARSDEGQLSPATRGAYRDCLGRDLQYA  
 KLLNSSKARLRSLESLHSVAAATKELMWLNEKEEEEVGFDWSDRNTNMTAKKESYSALMR  
 EELKEKKIKEQNAGDRLLREDHPARPTVESFQAALQTQWSWMLQLCCCIEAHLKENAAY  
 FQFFSDVREAEGQLQKLQEALRRKYSYCDRSAVTVTRLEDLLQDAQDEKEQLNEYKGHLSGLA  
 KRAKAVVQLKPRHPAHPMRGRPLLAVCDYKQVEVTVHKGDECQLVGPAQPSHWKVLSSS  
 GSEAAVPSVCFLVPPPQEAQEA VTRLEAQHQALVTLWHQLHVDMKSLLAWQSLRRDVQLI  
 RSWSLATFRTLKPEEQRQALHSLELHYQAFLRDSQDAGGFGPEDRLMAEREYGSCSHHYQQ

[0177]

LLQSLEQGAQEESRCQRCISELKDIRLQLEACETRTVHRLRLPLDKEPARECAQRIAEQQQKAQ  
 AEVEGLGKGVARLSAEAEKVLALPEPSAAPTTLRSELELTGKLEQVRSLSAIYLEKLKTISLV  
 IRGTQGAEEVLRRAHEEQLKEAQAVPATLPELEATKASLKKLRAQAEAQQPTFDALRDELRGA  
 QEVEGLQQRHGERDVEVERWRERVAQLLERWQAVLAQTDRVQRELEQLGRQLRYYRESA  
 DPLGAWLQDARRQEIQAMPLADSQAVREQLRQEALLEEJERHGEKVEECQRFAKQYIN  
 AIKYDYEQLVTYKAQLEPVASPAKKPKVQSGSEVIQEYVDLRTHYSELTTLTSQYIKFISET  
 RRMEEEERLAEQQRAEERERLAEVEAALEKQRQLAEAHQAQAKAQAEREAKELQQRMQEEV  
 VRREEAAVDAQQQKRSIQEELQQLRQSSAEIQAKARQAEAAERSRLRIEEEIRVTRLQLEAT  
 ERQRGGAEGELQALRARAEEAEAQKRQAQEEAERLRRQVQDESQRKRQAEVELASRVKAE  
 AEAAREKQRALQALEELRLQAAAERRLRQAEVERARQVQVALETAQRSAAELQSKRASF  
 AEKTAQLERSLQEEHVAVAQLREEAERRAQQQAEAERAREEAERELEWRQLKANEALRL  
 QAEVEAQKSLAQAEAEKQKEEAEREARRGKAEEQAVRQRELAEQLEKQRQLAEGETAQ  
 QRLAAEQUELIRLRAETEQGEQQRQLLEELARLQREAAAATQKRQELEAELAKVRAEMEV  
 LASKARAEEESRSTSEKSQRLAEAEAGRFRLEAAEALRRLAEEAKRQRQLAEEDAARQRA  
 EAERVLAEKLAAGIEATRLKTEAEIALKEKEAENERLRRLAEDEAFFQRRLEEQAQHKADI  
 EERLAQLRKASDSELERQKGLVEDTLRQRRQVEEEILALKASFEKAAGKAELELELGRIRSN  
 AEDETLRSKEQAELEAARQRQLAAEERRRREAERVKSLAAEAAAARQRKAALEEVERLK  
 AKVVEARRLRERAQESARQLQAAQKRLQAEKAHAFAVQQKEQELQQLQQEQSV  
 LDQLRGEAEAARRAEEAEEARVQAEREAAQSRRQVEEAERLKQSAEEQAQARAQAQAAA  
 EKLRKEAEQEAARRAQAEQAALRQKQAADAEMEKHKKFAEQTLRQKAQVEQELTTLRQL  
 EETDHQKNLLDEELQRLKAEATEAARQRSQVEEELFSVRVQMEELSKLKARIEAENRALILR  
 DKDNTQRFLQEEAKMKQVAEEARLSVAQEAARLRQLAEEDLAQQRALAEKMLKEKM  
 QAQVEATRLKAEAEELLQQQKELAQEQARRLQEDKEQMAQQLAEETQGFQRTLEAERQRQL  
 EMSAEAERLKLRAEMSRAQARAEEADQRFRKQAEIGEKLHRTELATQEKVTLVQTLEIQR  
 QQSDHDAERLREIAELEKEKLQQEAKLLQLKSEEMQTVQQEQLLQETQALQQSFLSEKD  
 SLLQRERFIEQEAKLEQLFDEVAKAQQLREEQQRQQQMEQERQRLVASMEEARRRQHE  
 AEEGVRRKQEELQQLEQRRQQEELAEEENQRLREQLLQEEQHRAALAHSEEVTASQVA  
 TKTLPNGRDALDGPAAEAEPEHSFDGLRRKVSQRLQEAGILSAEELQRLAQGHTTVDELAR  
 REDVRHYLQGRSSIAGLLKATNEKLSVYAAQRQLLSPGTALILLEAQAASGFLLDPVRNRR  
 LTVNEAVKEGVVGPELHHKLLSAERAUTGYKDPTGQQISLFQAMQKGLIVREHGIRLLEAQ  
 IATGGVIDPVHSHRPVDVAYRRGYFDEEMNRVLADPSDDTKGFFDPNTHENLTYLQLLERC  
 VEDPETGLCLLPLTDKAAGGELVYTDSearDVFEKATVSAPFGKFQGKTVTIWEINSEYFT  
 AEQRRDLLRFRTGRITVEKIIKIITVVEEQEKGRLCFEGLRSLVPAAELLESRVIDRELYQQ  
 LQRGERSVRDVAEVDTVRRALRGANVIAGVWLEEAGQKLSIYNALKDLLPSDMAVALLEA  
 QAGTGHIIDPATSAELTVDEAVRAGLVGPEFHEKLLSAEKAVTGYRDPYTQSVSLFQALKK

GLIPREQGLRLDAQLSTGGIVDPSKSHRVPLDVACARGCLDEETSRALSAAPRADAKEYSDPS  
 TGEPATYGELQQRCRDPQLTGLSLPLSEKAARARQEELYSELQARETFEKTPVEVPVGGFK  
 GRTVTWELISSEYFTAEQRQELLRFRTGKVTEVKVILITIVEEVETLRQERLSFGLRAPV  
 PASELLASGVLSRAQFEQLKDGKTTVKDLSELSVRTLLQSGCLAGIYLEDTKEKVSIEAM  
 RRGLLRATTAALLLEAQAAATGFLVDPVRNQRLYVHEAVKAGVVGPELHEQLLSAEKAVTGY  
 RDPSGSTISLFQAMQKGLVLRQHGIRLEAQIATGGIIDPVHSHRPVVDVAYQRGYFSEEMN  
 RVLADPSDDTKGFFDPNTHENLTYRQLLERCVDPETGLRLLPLKGAEKAEVVETTQVYTEE  
 ETRRAFEETQIDIPGGGSHGGSTMSLWEVMQSDLIPEEQRAQLMADFQAGRVTKERMIIIIII  
 EKTEIIRQQGLASYDYVRRRLTAEDLFEARIISLETYNLLREGTRSLREALEAESAWCYLYGTG  
 SVAGVYLPGRQTLISIYQALKGLLSAEVARLLLEAQAAATGFLDPVKGERLTVDEAVRKGL  
 VGPELHDRLLSAERAVTGYRDPTEQTISLFQAMKKELIPTEEALRLLDAQLATGGIVDPRLG  
 FHLPLEVAYQRGYNKDHLDQLSEPSEVRSYVDPSTDERSYTQLRRCRRDDGTGQLLPL  
 SDARKLTFRGLRKQITMEELVRSQVMDEATALQLREGLTSIEEVTKNLQKFLEGTCIAGVFV  
 DATKERLSVYQAMKKIIRPGTAFELLEAQAAATGYVIDPIKGLKTVEEARMGIVGPEFKD  
 KLLSAERAVTGYKDPSGKLISLFQAMKKGLIKDHGIRLEAQIATGGIIDPEESHRLPVEVA  
 YKRGLFDEEMNEILDPSDDTKGFFDPNTEENLTYLQLMERCITDPQTGLCLPLKEKKRERK  
 TSSKSSVRKRRVVIVDPETGKEMSVYEAYRKGLIDHQTYLELSEQCEWEEITISSDGVVKS  
MIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGLTSITEFADMLSGNAGGFRSRSSVGSSSSY  
PISPAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTELEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQACTG  
GIIDPSTGERFPVTDAVNGLVDKIMVDRINLAQKAFCFGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWL  
YEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKLRDVGAYSKYLCPKTK  
LKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGYYSPPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRR  
GSFDATGSGFSMTFSSSYSSSGYGRYYASGSSASLGGPESAVA

[0179]

[0180]

>서열식별번호: 2 - pET-10NC-P1ec C 말단: His 태그-EK 절단 부위-인간 플렉틴 1 (섹션 8)-정지 코돈 (344개)  
 의 아미노산; MW=36959.2; 예상 pI=8.80)

MRSHHHHHHHHHRSGTGDDDKAMADIGSEFELRRQACGFRSRSSVGSSSSYPIS  
PAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTELEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQAC  
TGGIIDPSTGERFPVTDAVNGLVDKIMVDRINLAQKAFCFGFEDPRTKTKMSAAQAL  
KKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKLRDVG  
AYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGYYSPPYSVSGSGST  
AGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDATGSGFSMTFSSSYSSSGYGRYYASGSSLGGPESA  
VA.

[0181]

[0182]

>서열식별번호: 3 - pGEX2t-섹션 8: GST 태그-트롬빈 절단 부위-인간 플렉틴 1 (섹션 8)-정지 코돈 (540개의 아  
 미노산; MW=59809.3; 예상 pI=8.15)

MSPILGYWKGLVOPTRLLEYEELYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYIDGDVKLT  
OSMAIIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRAYSKDFETLKVDLFLSKPEMLKMF  
EDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYI  
AWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRGSEFELRRQACGFRSRSSVGSSSSYPISPASRTQLA  
SWSDPTEETGPVAGILDTELEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQACTGGIIDPSTGERFPV  
TDAVNGLVDKIMVDRINLAQKAFCFGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEAGQRFLEVQY  
LTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKLRDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSM  
VEEGTGLRLLEAAAQSTKGYYSPPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDATGSGFSMT  
FSSSSYSSSGYGRYYASGSSLGGPESAVA.

[0183]

[0184]

Pab2 서열

명칭	서열	서열 식별 번호
Pab2 중쇄	ATGAACCTCGGGCTCAGCTGATTTCCCTGCCCTCATTTA AAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGACTTGGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCCTG GCAGCCTCTGGATTCACTTCAGTAGGTATGGCATGTCTTG GGTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGTCGCA ACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAG TATGAAGGGCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATGCCAAG AACACCCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGG ACACAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGGGGTATGGTAA CTACTCTTACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCT CACTCACCGTCTCCTCAGC AAAACGACACCCCCATCTGTC TATCCACTGGCCCCTGGATCTGCTGCCAAACTAATCCAT GGTACCCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTCCTGAGC CAGTGACAGTGACCTGGAACCTCTGGATCCCTGTCCAGCGGT GTGACACCTTCCCAGCTGCTGCAGTCTGACCTCTACAC TCTGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCCTCCAGCACCTGGCCA GCGAGACCGTCACCTGCAACGTTGCCCAACCGGGCAGCAG CACCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCCAAGGGATTGTGGT TGTAAAGCCTTGCAATATGTACAGTCCCAGAAGTATCATCTGT CTTCATCTCCCCCAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATT CTCTGACTCCTAAGGTACAGTGTGTTGTGGTAGACATCAGC AAGGATGATCCCAGGGTCCAGTTCAGCTGGTTGTAGATGA TGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCCGGGAGGAG	4

[0185]

	CAGTTAACAGCACTTCCGCTCAGTCAGTGAACCTCCCAT CATGCACCAGGACTGGCTAATGGCAAGGAGTCAAATGC AGGGTCAACAGTCAGCTTCCCTGCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAACCAAGGCAGACCGAAGGCTCACAGGT GTACACCATTCCACCTCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGAT AAAGTCAGTCTGACCTGATGATAACAGACTTCTCCCTGA AGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGATGGCAGGCCAGCG GAGAACTACAAGAACACTCAGCCCACATGGACACAGATG GCTCTACTTCGTCTACAGCAAGCTCAATGTGAGAAGAGC AACTGGGAGGCAGGAAATACTTACCTGCTGTGTTACA TGAGGGCCTGCACAACCACCATCTGAGAAGAGCCTCTCC CACTCTCCTGGTAAATGA	
Pab2 중쇄 리더	ATGAACCTCGGGCTCAGCTTGATTTCCCTGCCCTCATTTTA AAAGGTGTCCAGTGT	5
Pab2 중쇄 FR1	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGC CTGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT ACTTCACT	6
Pab2 중쇄 CDR1	AGGTATGGCATGTCT	7
Pab2 중쇄 FR2	TGGGTTGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGTCG CA	8
Pab2 중쇄 CDR2	ACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAG TATGAAGGGG	9
Pab2 중쇄 FR 3	CGATTCAACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCCTGT ACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCAT GTATTACTGTGCAAGA	10
Pab2 중쇄 CDR3	CGGGGGTATGGTAACTAACCTTACTATGGTATGGACTAC	11
Pab2 중쇄 FR 4	TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	12
Pab2 중쇄 가변 영역	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGC CTGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT ACTTCACTAGGTATGGCATGTCTGGTTGCCAGACTCC AGACAAGAGGCTGGAGTGGTCGCAACCATTAGTATTGGT GGTACTTACACCTACTATCCAGACAGTATGAAGGGGCGATT CACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCCTGTACCTG CAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATT ACTGTGCAAGACGGGGTATGGTAACTAACCTTACTATGGT ATGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTC A	13
Pab2 중쇄 불변 영역	GCCAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCTGG ATCTGCTGCCCAAACAACTCATGGTGACCCCTGGATGCC TGGTCAAGGGCTATTCCTGAGCCAGTGCACAGTGCACCTGG AACTCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTCCAGC TGTCCCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGA CTGCCCCCTCCAGCACCTGGCCAGCGAGACCGTCACCTGC AACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAGA AAATTGTGCCACGGGATTGTGGTTGAAGCCTGATATGT ACAGTCCCAGAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCCAA GCCCAAGGATGTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCA CGTGTGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCGAGGT CCAGTTCAGCTGGTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAG CTCAGACGCAACCCGGGAGGAGCAGITCAACAGCACTTT CCGCTCAGTCAGTGAACCTCCCATCATGCACCAAGGACTGGC TCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGC	14

	TTTCCCTGCCCCATCGAGAAAACCCTCTCCAAAACCAAAG GCAGACCGAAGGCTCACAGGTGTACACCATTCCACCTCCC AAGGAGCAGATGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCA TGATAACAGACTTCTCCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGG CAGTGGATGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTC AGCCCACATGAGACACAGATGGCTCTACTTCGCTACAGC AACTCAATGTGAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATA CTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAAACAC CATACTGAGAAGAGCCTCTCCACTCTCCTGGTAAA	
Pab2 중쇄	MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAA SGFTFSRYGMSWVRQTPDKRLEWVATISIGGTYTYYPDSMKG RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARRGYGNYSYY GMDYWQGQTSVTSSAKTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLG CLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPALVQSD	15
Pab2 중쇄 리더	MNFGLSLIFLALILKGVQCE	16
Pab2 중쇄 FR1	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	17
Pab2 중쇄 CDR1	RYGMS	18
Pab2 중쇄 FR2	WVRQTPDKRLEWVA	19
Pab2 중쇄 CDR2	TISIGGTYTYYPDSMKG	20
Pab2 중쇄 FR 3	RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	21
Pab2 중쇄 CDR3	RGYGNYSYYGMDY	22
Pab2 중쇄 FR 4	WGQGTSVTVSS	23
Pab2 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSRYGMSWVRQTPD KRLEWVATISIGGTYTYYPDSMKGRTFISRDNAKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARRGYGNYSYYGMDYWGQGTSVTVSS	24
Pab2 중쇄 불변 영역	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVA HPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPESSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTVVVDISKDDPEVQFSWFVDVEVHTAQTPREEQ FNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTIKT KGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDVKSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMTDGSYFVYSKLNVQKSWEAGNTF TCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPKG	25
Pab2 경쇄	ATGAGGTTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGCTCTG GATCCCTGGATCCACTGCAGATATTGTGATGACCGAGGCTG CATTCTCCAATCCAGTCACTTGGAACATCAGCTTCCATC TCCAGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCAT CACTTATTGTATTGGTATCTGCAGAACGCCAGGCCAGTCTC CTCAGCTCTGATTTACAGATGTCAACCTTGCCCTAGGA GTCCCAGACAGGTTCAAGTAGCAGTGGGTCAAGGAACGTGATT TCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGG TGTTTATTACTGTGCTCAAATCTAGAACCTCCGCTCACGTT CGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCT GCACCAACTGTATCCATCTCCACCATCCAGTGGAGCAGTT AACATCTGGAGGTGCCTCAAGTGGCTGCTTCTGAACAAACT TCTACCCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAAGATTGATGG CAGTGAACGACAAAATGGCGTCTGAACAGTTGACTGAT CAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCC TCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTA TACCTGTGAGGCCACTACAAGACATCAACTCACCATTG TCAAGAGCTAACAGGAATGAGTGTAG	26

Pab2 경쇄 리더	ATGAGGTTCTGCTCAGCTTCTGGGCTGCTTGCTCTG GATCCCTGGATCCACTGCA	27
Pab2 경쇄 FR1	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCAC TCTTGGAACATCAGCTCATCTCCTGC	28
Pab2 경쇄 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTA TTTGAT	29
Pab2 경쇄 FR2	TGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCCTCAGCTCCTGAT TTAT	30
Pab2 경쇄 CDR2	CAGATGTCCAACCTTGCCTCA	31
Pab2 경쇄 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTCACTAGCAGTGGGTCAAGGAAC ATTTCACACTGAGAACATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGT GGGTGTTTATTACTGT	32
Pab2 경쇄 CDR3	GCTAAAATCTAGAACTTCCGCTCACCG	33
Pab2 경쇄 FR 4	TTCCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	34
Pab2 경쇄 가변 영역	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCAC TCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTC TAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTGT ATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCCTCAGCTCCTG ATTATCAGATGTCAAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAG GTTCACTAGCAGTGGGTCAAGGAACGTGATTTCACACTGAGA ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACT GTGCTAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCGGTGCTGGG ACCAAGCTGGAGCTGAAA	35
Pab2 경쇄 불변 영역	CTGTGCTAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTGGTGCTG GGACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAAC TGTATCCATCTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTG GAGGTGCCTCAGTCGTGCTTCTGAACAACCTTCTACCCCC AAAGACATCAATGTCAAGTGGAAAGATTGATGGCAGTGAAC GACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGAGCTGATCAGGACAG CAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCCTACGTTG ACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACTGTG AGGCCACTCACA AGACATCAACTCACCCATTGTCAAGAGCTAACAGGAAT GAGTGT	36
Pab2 경쇄	MRFSAQLGLLVWIPGSTADIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC RSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGV FSSSGSGTDFTLRISRVEADVGVYYCAQNLEPLTFGAGTKL ELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI WKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	37
Pab2 경쇄 리더	MRFSAQLGLLVWIPGSTA	38
Pab2 경쇄 FR1	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC	39
Pab2 경쇄 CDR1	RSSKSLLHSNGITYLY	40
Pab2 경쇄 FR2	WYLQKPGQSPQLLIY	41
Pab2 경쇄 CDR2	QMSNLAS	42
Pab2 경쇄 FR 3	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEADVGVYYC	43
Pab2 경쇄 CDR3	AQNLEPLT	44
Pab2 경쇄 FR 4	FGAGTKLELK	45
Pab2 경쇄	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC RSSKSLLHSNGITYLYWYLQ KPGQSPQLLIYQMSNLASGV PDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAED	46

[0188]

가변 영역	VGVYYCAQNLEPLTFGAGTKLELK	
Pab2 경쇄 불변 영역	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI VWKI DGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	47

[0189]

[0190]

Pab1 서열

명칭	서열	서열 식별 번호
Pab1 중쇄	ATGGCTTGGGTGACCTTGCTATTCCGTGGCAGCTGC CCAAAGTATCCAAGCACAGATCCAGTTGGTCAGTCTGGA CCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAGATCTCCT GCAAGGCTTCTGGTATACCTTCACAGACTATTCAATGCAC TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTAAAGTGGATGG GCTGGATAAACACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGA TGACTTCAAGGGACGGTTGCCTCTTGGAAACCTCTG CCAGCACTGCCTATTGCAGATCAACAACCTCAAAATGA GGACACGGCTAC ATATTCCTGTCCCCCGGAGGGTTGCTTACTGGGCCAAG GGACTCTGGTCACTGTCTGAGCCAAAACAACACCCCCA TCAGTCTATCCACTGGCCCCCTGGGTGTGGAGATAACTGG TTCCTCCGTGACTCTGGATGCCTGGTCAAGGGCTACTTCC CTGAGTCAGTGAUTGACTTGAUTGGAACTCTGGATCCCTGTCC AGCAGTGTGCACACCTTCCCAGCTCTCCTGCAGTCTGGACT CTCAACTATGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCCTCCAGCACCT GGCCAAGTCAGACCGTCACCTGCAGCGTTGCTCACCCAGCC AGCAGCACCCAGGTGGACAAAAACTTGAGCCCAGCGGGC CCATTCAACATCAACCCCCCTGTCCCTCATGCAAGGAGTGT CACAAATGCCAGCTCTAACCTCGAGGGTGGACCATCCGT CTTCATCTCCCTCAAATATCAAGGATGTACTCATGATCT CCCTGACACCCAAGGTACAGTGACTGTGGTGGATGTGAG CGAGGATGACCCAGACGTCAGATCAGCTGGTTGTGAAC AACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAACCATAGAG AGGATTACAACAGTACTATCCGGGTGGTCAGCACCCCTCCCC ATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAAT GCAAGGTCAACACAAAGACCTCCCATCACCCATCGAGAG AACCATCTCAAAATTAAGGGTAGTCAGAGCTCCACAA GTATACATCTTGCCGCCACCGAGCAGCAGTTGTCAGGA AAGATGTCAGTCTCACTTGCTGGTGGACCAGCAATGGGCATACAG GGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCATACAG AGGAGAACTACAAGGACACCGCACCAGTCCTGGACTCTGA CGTTCTTACTTCATATAGCAAGCTCAATATGAAAACAA GCAAGTGGAGAAAACAGATTCTCTCATG CAACGTGAGACACGAGGGTGTGAAAATTACTACCTGAAG AAGACCATCTCCGGTCTCGGGTAAATGA	48
Pab1 중쇄 리더	ATGGCTTGGGTGACCTTGCTATTCCGTGGCAGCTGC CCAAAGTATCCAAGCA	49
Pab1 중쇄 FR1	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGC CTGGAGAGACAGTCAGATCTCCTGCAAGGCTTGTGTTAT	50

[0191]

	ACCTTCACA	
Pab1 중쇄 CDR1	GACTATTCAATGCAC	51
Pab1 중쇄 FR2	TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTAAAGTGGATGG GC	52
Pab1 중쇄 CDR2	TGGATAAACACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATG ACTTCAAGGGA	53
Pab1 중쇄 FR 3	CGGTTGCCTCTCTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTAT TTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACAT ATTCTGTGCC	54
Pab1 중쇄 CDR3	GGAGGGTTTGCTTAC	55
Pab1 중쇄 FR 4	TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCCTTGCA	56
Pab1 중쇄 가변 영역	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGC CTGGAGAGACAGTCAGATCTCCTGCAAGGCTCTGGTTAT ACCTTCACAGACTATTCAATGCACTGGGTGAAGCAGGCTCC AGGAAAGGGTTAAAGTGGATGGCTGGATAAAACACTGAG ACTGGTGAGCCAACATATGCACTGACTTCAAGGGACGGT TTGCCTTCTCTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTG AGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATT CTGTGCCCGGAGGGTTGCTTACTGGGCAAGGGACTC TGGCACTGTCTGCA	57
Pab1 중쇄 불변 영역	GCCAAAACAACACCCCCATCAGTCTATCCACTGGCCCCTGG GTGTGGAGATACAACACTGGTCCCTCCGTGACTCTGGGATGCC TGGTCAGGGCTACTTCCCTGAGTCAGTCACTGACTGTGACTTGG AACTCTGGATCCTGTCCAGCAGTGTGCACACCTCCAGC TCTCCTGCAGTGTGACTTACACTATGAGCAGCTCAGTGA CTGCCCCCTCCAGCACCTGGCCAAGTCAGACCGTCACCTGC AGCGTTGCTCACCCAGCAGCAGCACCGTGACAAAAA AACTTGAGCCCAGCGGGCCCATTCAACAATCAACACCCCTGT CCTCCATGCAAGGAGTGTACAATGCCAGCTCCTAACCT CGAGGGTGGACCACCGTCTTCATCTCCCTCCAAATATCA AGGATGTAECTCATGATCTCCCTGACACCCAAGGTCACTGT GTGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCCAGA TCAGCTGGTTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCA GACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTATCCGG GTGGTCAGCACCCCTCCCATCCAGCACAGGACTGGATGA GTGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAAGACCT CCCATCACCCATCGAGAGAACCATCTCAAAAATTAAAGGG CTAGTCAGAGCTCCACAAGTATACTACATCTGCCGCCACCAGC AGAGCAGTT GTCCAGGAAAGATGTCAGTCTCACTTGCCTGGTCGTGGGCT TCAACCCCTGGAGACATCACTGTTGGAGTGGACCAGCAATGG GCATACAGAGGAGAACTACAAGGACACCGCACAGCTCTG GAECTGACGGTTCTTACTTCATATAGCAAGCTCAATAT GAAAACAAGCAAGTGGAGAAAACAGATTCCCTCTCATGC AACGTGAGACAGCAGGGTCTGAAAAATTACTACCTGAAGA AGACCATCTCCCGGTCTCCGGTAAA	58
Pab1 중쇄	MAWWWTLLFLMAAQSIQAIQLVQSGPELKPGETVKISCK ASGYTFDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADD FKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAPGGFAYWG QGTLTVTWSAAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYF PESVTVTWNSSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVPSSTWP SQTVTCVVAHPASSTVDKKLEPSGPISTINPCPPKECHKCPA	59

	PNLEGGPSVFIFPPNIKVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQI SWFVNNEVHTAQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSR KDVSLLTCLVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDG SYFIYSKLNMKTSKWEKTDSFCNVRHEGLKNYYLKKTISRSP GK	
Pab1 중쇄 리더	MAWWWTLLFLMAAAQSIQA	60
Pab1 중쇄 FR1	QIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYTFT	61
Pab1 중쇄 CDR1	DYSMH	62
Pab1 중쇄 FR2	WVKQAPGKGLKWMG	63
Pab1 중쇄 CDR2	WINTETGEPTYADDFKG	64
Pab1 중쇄 FR 3	RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCAP	65
Pab1 중쇄 CDR3	GGFAY	66
Pab1 중쇄 FR 4	WGQGTLTVSA	67
Pab1 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKPKGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPG KGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQIN NLKNEDTATYFCAPGGFAYWGQGTLTVSA	68
Pab1 중쇄 불변 영역	AKTPPSVYPLAAGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWN SGSLSVVHTFPALLQSGLYTMSSSVTPSSTWPSQTVCVA HPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSV FIFPPNIKVLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVE VHTAQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVN NKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLLC VGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLN MKTSKWEKTDSFCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPKG	69
Pab1 경쇄	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTG GATCCCTGGAGCCATTGGGGATATTGTGATGACTCAGGCTG CACCCCTCTGTACCTGTCACCTCTGGAGAGTCAGTATCCATC TCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCCTCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTC CTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCAAACCTTGCTCAGGA GTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGCAGGAACGTGCTT CACACTGAGAACATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGT GTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACGTT CGGTGCTGGGACAAGCTGGAGCTGAAACAGGGCTGATGCT GCACCAACTGTATCCATCTCCCACCATCCAGTGAGCAGTT AACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGCTTCTTGAACAACT TCTACCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAAGATTGATGG CAGTGAACGACAAAATGGCGCTCTGAACAGTTGACTGAT CAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCC TCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTA TACCTGTGAGGCCACTCACAAAGACATCAACTTCACCCATTG TCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTAG	70
Pab1 경쇄 리더	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTG GATCCCTGGAGCCATTGGG	71
Pab1 경쇄 FR1	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCCTCTGTACCTGTCAC TCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC	72
Pab1 경쇄 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCCTCTGCATAGTAATGGCAACACTTA CTTGAT	73
Pab1 경쇄 FR2	TGGTTCCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGAT ATAT	74

PAb1 경쇄 CDR2	CGGATGTCCAACCTTGCCTCA	75
PAb1 경쇄 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTCACTGGCACTGGTCAGGAACGT CTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGAGGCTGAGGATGT GGGTGTTATTACTGT	76
PAb1 경쇄 CDR3	ATGCAACATCTAGAACATATCCGCTCACG	77
PAb1 경쇄 FR 4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	78
PAb1 경쇄 가변 영역	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCCTCTGTACCTGTCAC TCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCTGCAGGTCTAGTAAGA GTCTCCTGCATAGTAATGCCAACACTTACTTGTATTGGITC CTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCG GATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCACAGCAGGTTAGT GCAGTGGGTCAAGGAACGTCTTCACACTGAGAACATCAGTAG AGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTATTACTGTATGCAAC ATCTAGAACATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	79
PAb1 경쇄 불변 영역	CGGGCTGATGTCGACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATC CACTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCT TCTTGAACAACCTCTACCCAAAGACATCAATGTCAGTGG AAGATTGATGGCAGTGAACGACAAATGGCGTCTGAACA GTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCAT GAGCAGCACCCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAAACGA CATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAA CTTCACCCATTGTCAAGAGCTAACAGGAATGAGTGT	80
PAb1 경쇄	MRCLAEFLGLLVWIPGAIGDIVMTQAPSVPVTPGESVISC RSSKSLLHSNGNTLYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPD RFSGSLSGTAFTRISRVEADVGVYYCMQHLEYPLTFGAGT KLELRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASAVVCFLNNFPKDINV KWKIDGSERQNGLNSWTQDSKDSTYSMSSTLTKEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFRNREC	81
PAb1 경쇄 리더	MRCLAEFLGLLVWIPGAIG	82
PAb1 경쇄 FR1	DIVMTQAAPSVPVTPGESVISC	83
PAb1 경쇄 CDR1	RSSKSLLHSNGNTLY	84
PAb1 경쇄 FR2	WFLQRPGQSPQLIY	85
PAb1 경쇄 CDR2	RMSNLAS	86
PAb1 경쇄 FR 3	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEADVGVYYC	87
PAb1 경쇄 CDR3	MQHILEYPLT	88
PAb1 경쇄 FR 4	FGAGTKLELR	89
PAb1 경쇄 가변 영역	DIVMTQAAPSVPVTPGESVISCRRSSKSLLHSNGNTLYWFLQ RPGQSPQLIYRMSNLASGVPDRTSGSGSGTAFTLRISRVEAD VGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELR	90
PAb1 경쇄 불변 영역	ADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASAVVCFLNNFPKDINVWKID GSERQNGLNSWTQDSKDSTYSMSSTLTKEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFRNREC	91

[0194]

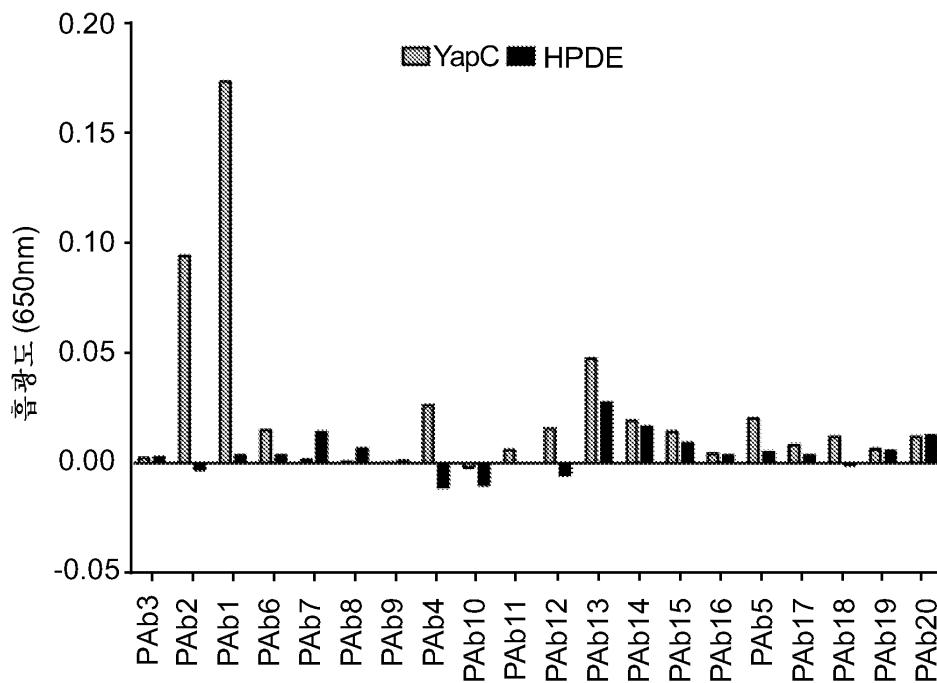
>서열식별번호: 92 - 플렉틴 (헤미데스모솜 단백질 1), 호모 사피엔스; 표적 단백질에 밀줄이 그어짐

SSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGTLSITEADMILSGNAGGFRSR  
 SSSVGSSSSYPISPASRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTEITLEKVSITEAMHRNLVDNITGQR  
 LLEAQACTGGIIDPSTGERFPVTDAVNKGVLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQ  
 ALKKGWLYYEAGQRFLEVQYLTLGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKL RDVGAYS  
 YLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAQSTKGYYSPYSVSGSGSTAGSRTGSRT  
 GSRAGSRRGSFDATGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPESAVA

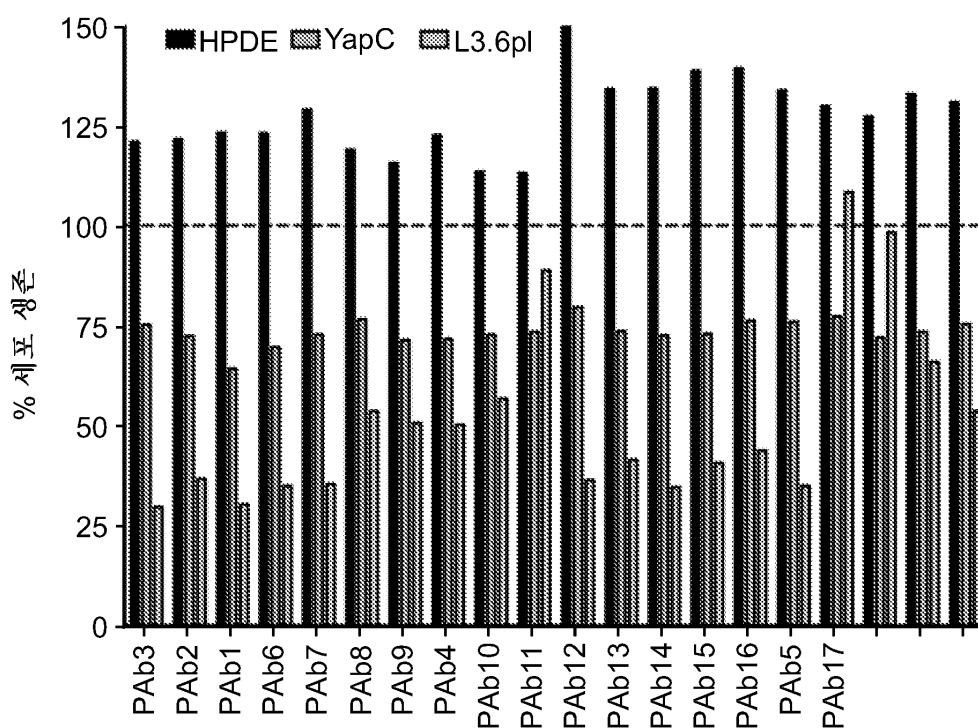
[0196]

## 도면

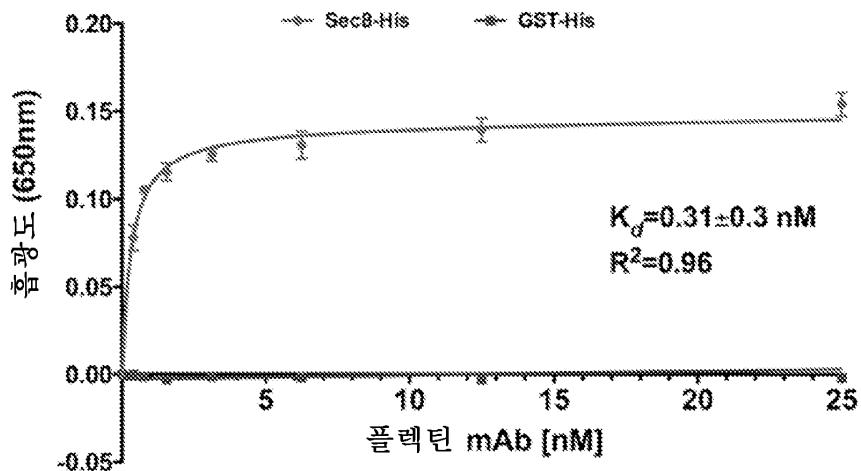
## 도면1



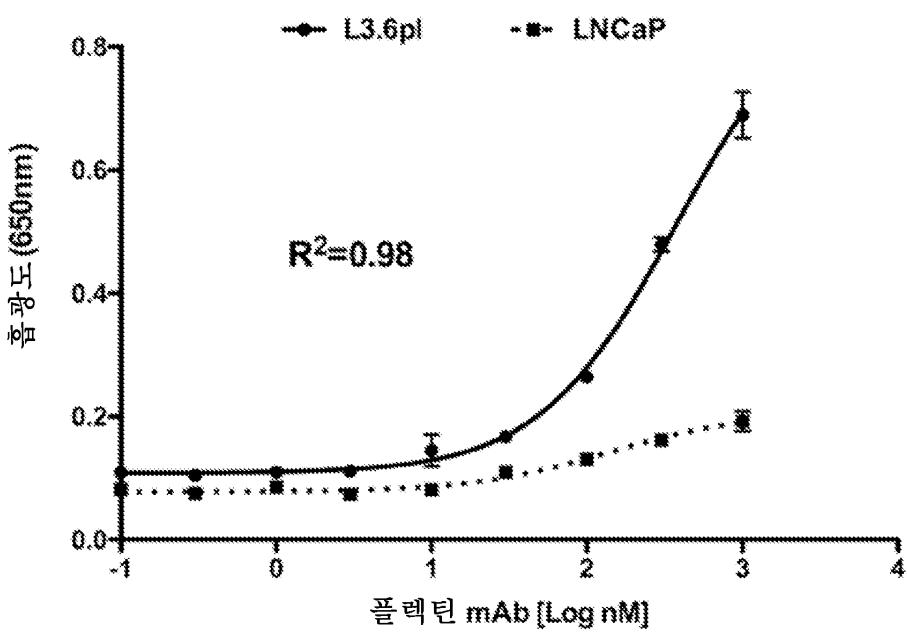
## 도면2



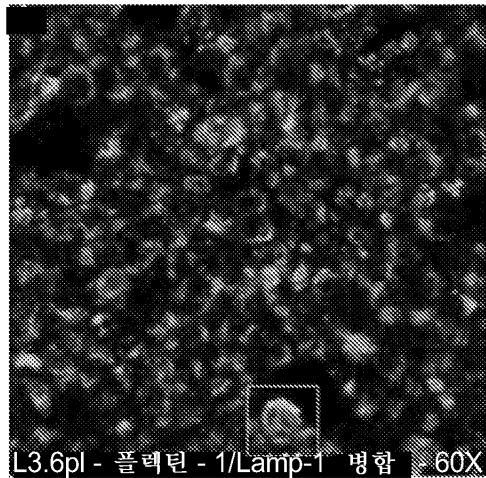
도면3a



도면3b

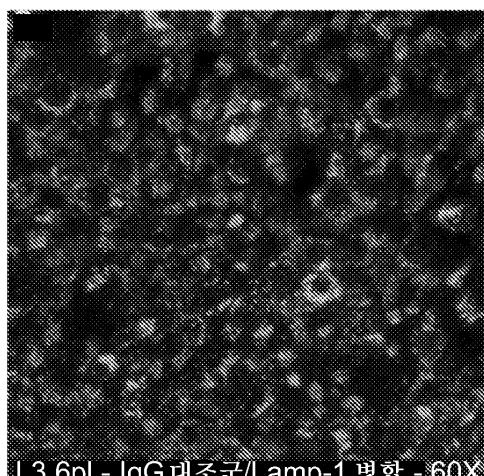


도면4a



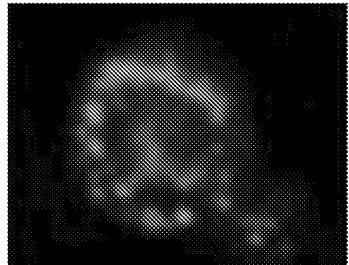
L3.6pl - 플렉틴 - 1/Lamp-1 병합 - 60X

도면4b



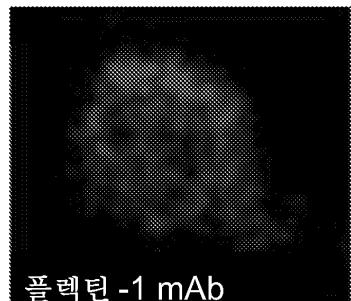
L3.6pl - IgG 대조군/Lamp-1 병합 - 60X

도면4c



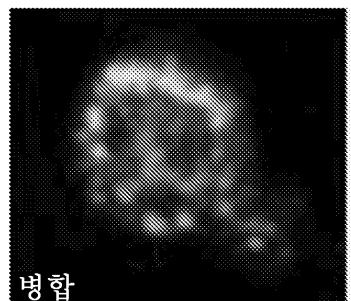
Lamp-1 (엔도솜)

도면4d



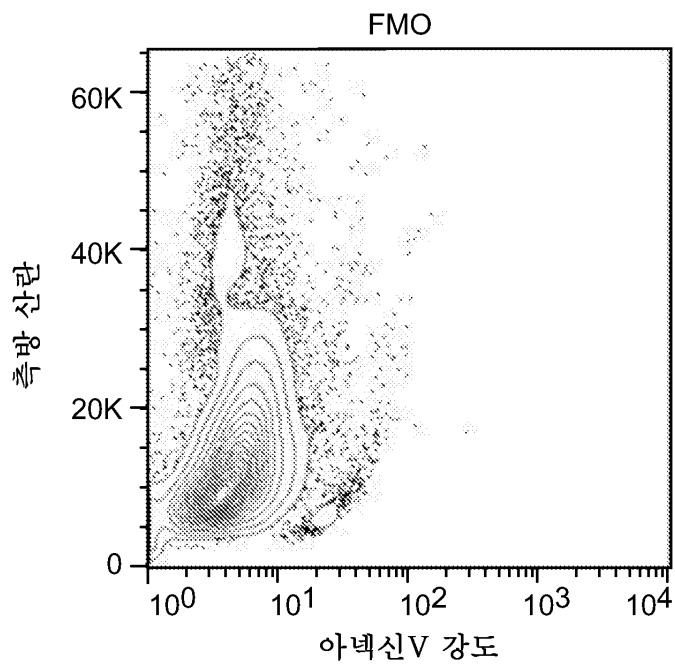
플렉틴 -1 mAb

도면4e

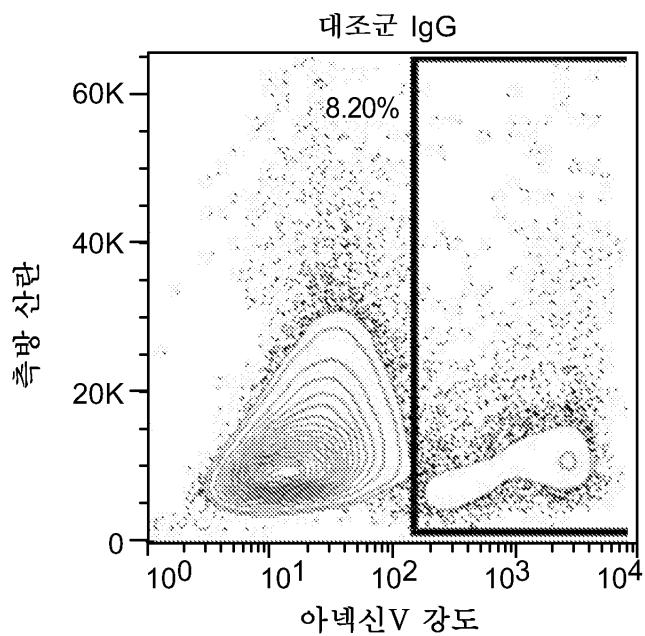


병합

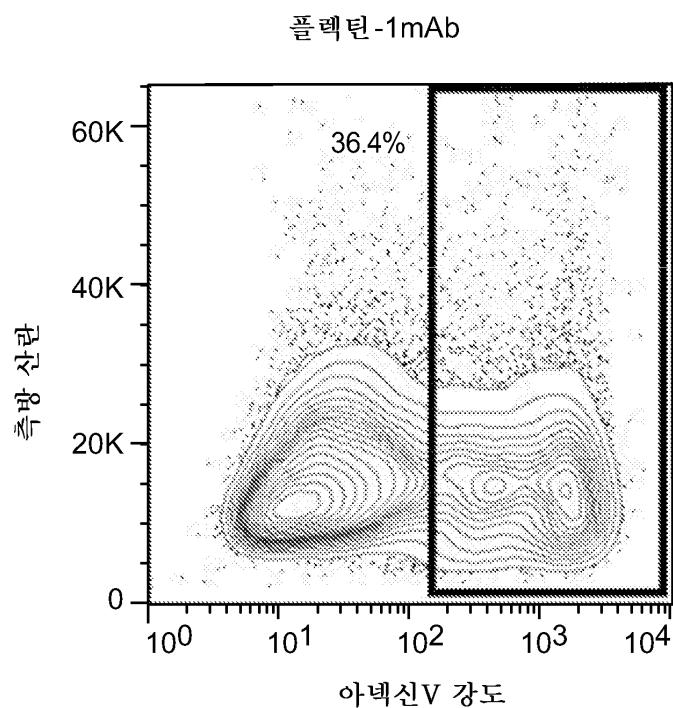
도면5a



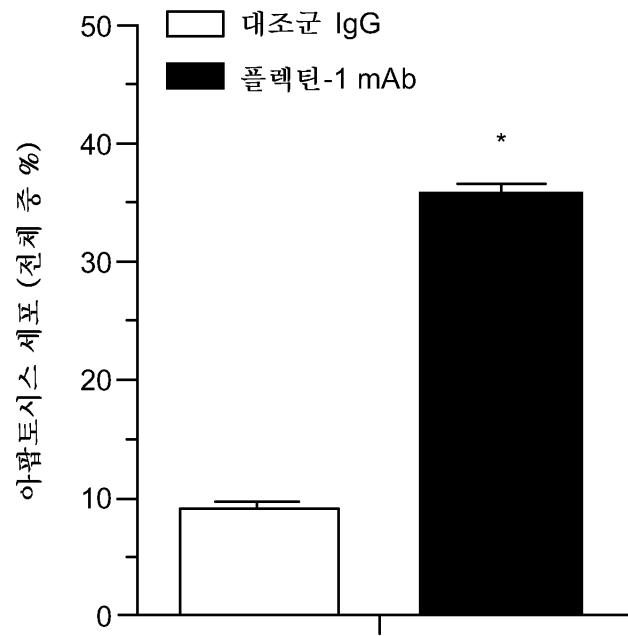
도면5b



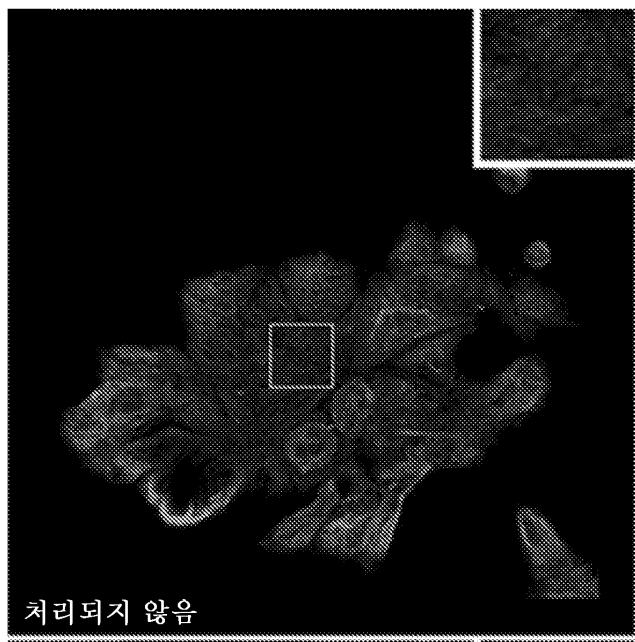
도면5c



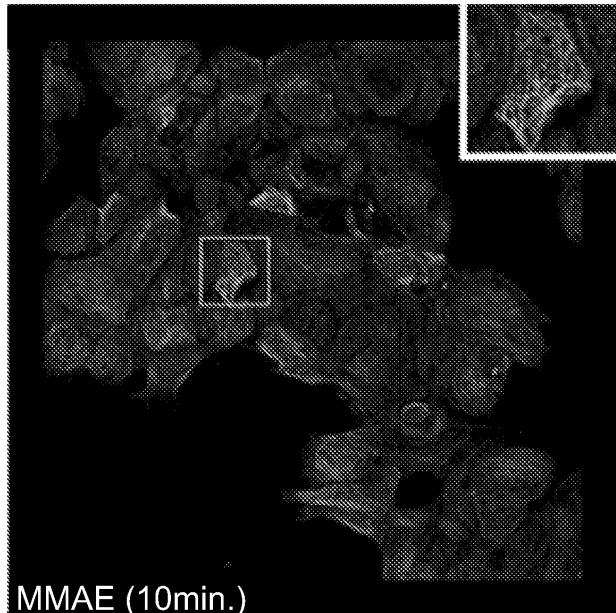
도면5d



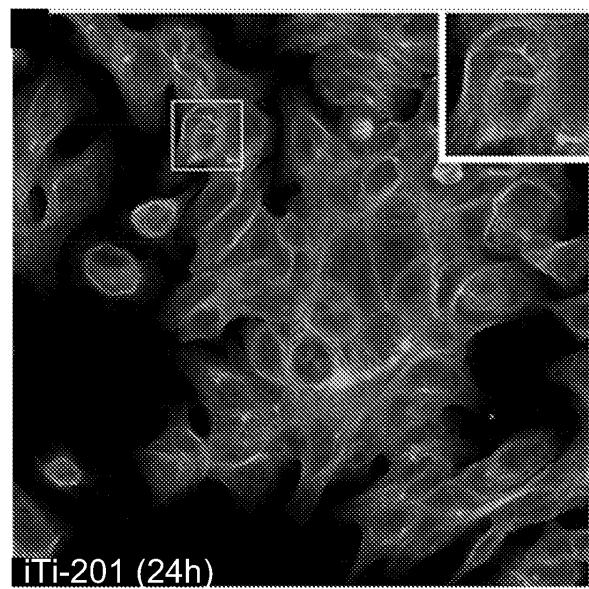
도면6a



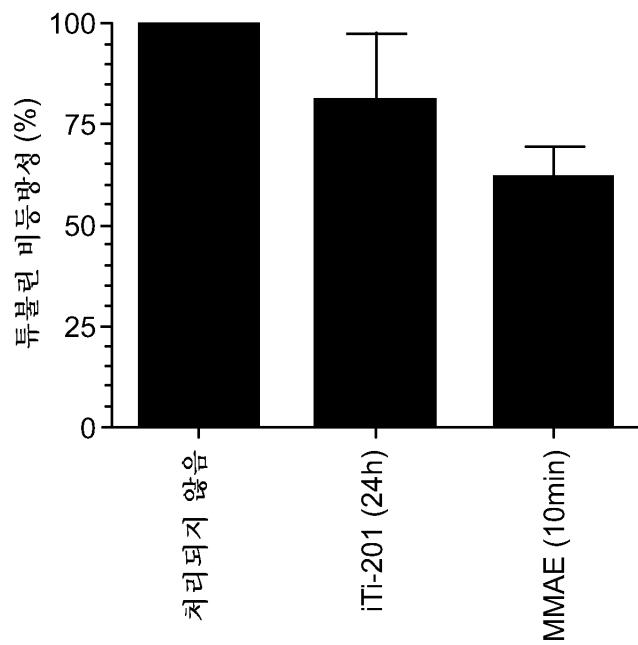
도면6b



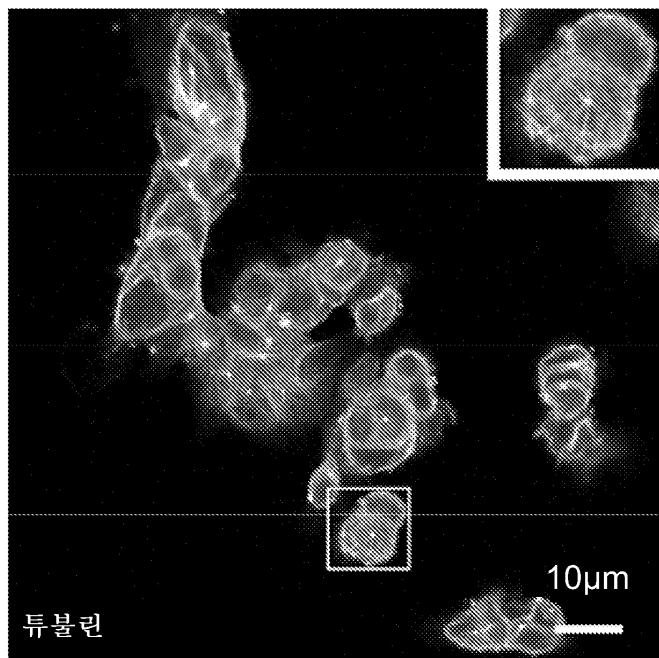
도면6c



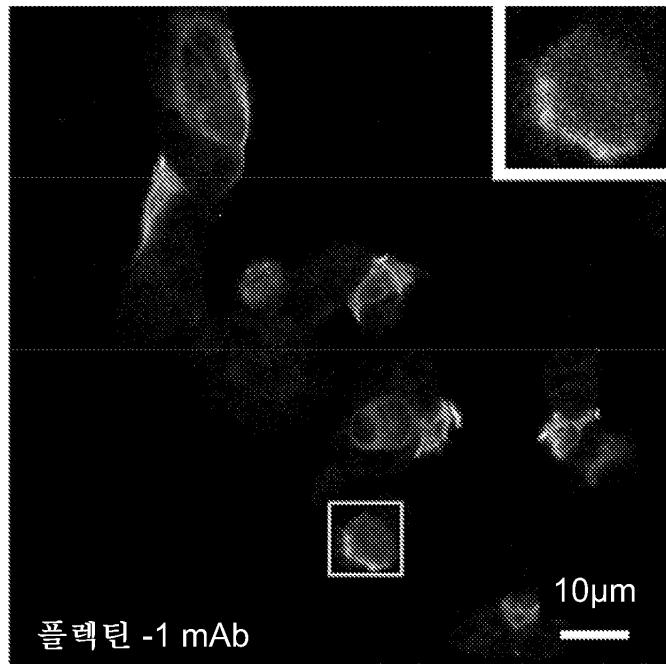
도면6d



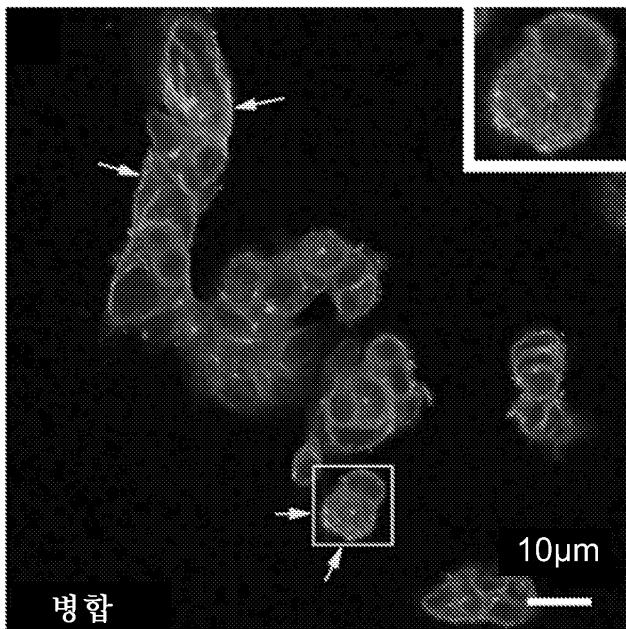
도면7a



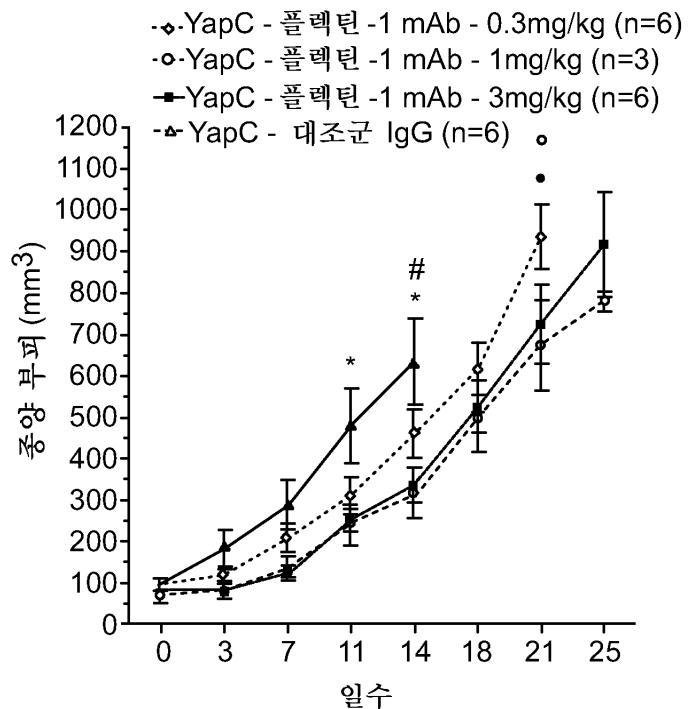
도면7b



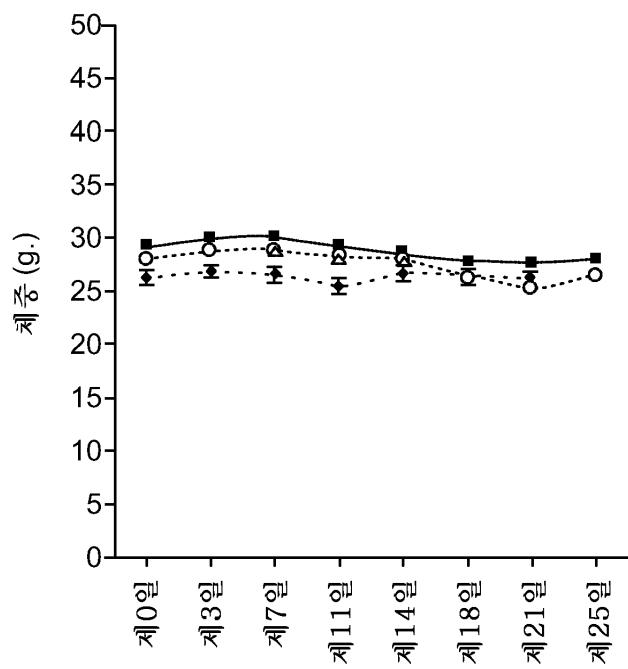
도면7c



도면8a



도면8b



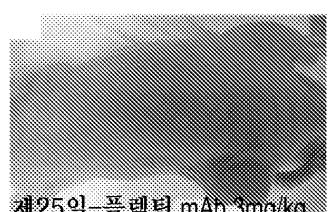
도면8c



도면8d



도면8e



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> iTi Health, Inc.

<120> PLECTIN-1 BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> I0447.70002W000

<140> Not Yet Assigned

<141> 2017-04-07

<150> US 62/320,117

<151> 2016-04-08

<160> 93

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4684

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

245	250	255
Ile Arg Asn Asp Asp Ile Ala Asp Gly Asn Pro Lys Leu Thr Leu Gly		
260	265	270
Leu Ile Trp Thr Ile Ile Leu His Phe Gln Ile Ser Asp Ile Gln Val		
275	280	285
Ser Gly Gln Ser Glu Asp Met Thr Ala Lys Glu Lys Leu Leu Leu Trp		
290	295	300
Ser Gln Arg Met Val Glu Gly Tyr Gln Gly Leu Arg Cys Asp Asn Phe		
305	310	315
Thr Ser Ser Trp Arg Asp Gly Arg Leu Phe Asn Ala Ile Ile His Arg		
325	330	335
His Lys Pro Leu Leu Ile Asp Met Asn Lys Val Tyr Arg Gln Thr Asn		
340	345	350
Leu Glu Asn Leu Asp Gln Ala Phe Ser Val Ala Glu Arg Asp Leu Gly		
355	360	365
Val Thr Arg Leu Leu Asp Pro Glu Asp Val Asp Val Pro Gln Pro Asp		
370	375	380
Glu Lys Ser Ile Ile Thr Tyr Val Ser Ser Leu Tyr Asp Ala Met Pro		
385	390	395
Arg Val Pro Asp Val Gln Asp Gly Val Arg Ala Asn Glu Leu Gln Leu		
405	410	415
Arg Trp Gln Glu Tyr Arg Glu Leu Val Leu Leu Leu Gln Trp Met		
420	425	430
Arg His His Thr Ala Ala Phe Glu Glu Arg Arg Phe Pro Ser Ser Phe		
435	440	445
Glu Glu Ile Glu Ile Leu Trp Ser Gln Phe Leu Lys Phe Lys Glu Met		
450	455	460
Glu Leu Pro Ala Lys Glu Ala Asp Lys Asn Arg Ser Lys Gly Ile Tyr		
465	470	475
Gln Ser Leu Glu Gly Ala Val Gln Ala Gly Gln Leu Lys Val Pro Pro		
485	490	495

Gly Tyr His Pro Leu Asp Val Glu Lys Glu Trp Gly Lys Leu His Val  
 500 505 510  
 Ala Ile Leu Glu Arg Glu Lys Gln Leu Arg Ser Glu Phe Glu Arg Leu  
 515 520 525  
 Glu Cys Leu Gln Arg Ile Val Thr Lys Leu Gln Met Glu Ala Gly Leu  
 530 535 540  
 Cys Glu Glu Gln Leu Asn Gln Ala Asp Ala Leu Leu Gln Ser Asp Val  
 545 550 555 560  
 Arg Leu Leu Ala Ala Gly Lys Val Pro Gln Arg Ala Gly Glu Val Glu  
 565 570 575  
 Arg Asp Leu Asp Lys Ala Asp Ser Met Ile Arg Leu Leu Phe Asn Asp  
 580 585 590  
 Val Gln Thr Leu Lys Asp Gly Arg His Pro Gln Gly Glu Gln Met Tyr  
 595 600 605  
 Arg Arg Val Tyr Arg Leu His Glu Arg Leu Val Ala Ile Arg Thr Glu  
 610 615 620  
 Tyr Asn Leu Arg Leu Lys Ala Gly Val Ala Ala Pro Ala Thr Gln Val  
 625 630 635 640  
 Ala Gln Val Thr Leu Gln Ser Val Gln Arg Arg Pro Glu Leu Glu Asp  
 645 650 655  
 Ser Thr Leu Arg Tyr Leu Gln Asp Leu Leu Ala Trp Val Glu Glu Asn  
 660 665 670  
 Gln His Arg Val Asp Gly Ala Glu Trp Gly Val Asp Leu Pro Ser Val  
 675 680 685  
 Glu Ala Gln Leu Gly Ser His Arg Gly Leu His Gln Ser Ile Glu Glu  
 690 695 700  
 Phe Arg Ala Lys Ile Glu Arg Ala Arg Ser Asp Glu Gly Gln Leu Ser  
 705 710 715 720  
 Pro Ala Thr Arg Gly Ala Tyr Arg Asp Cys Leu Gly Arg Leu Asp Leu  
 725 730 735  
 Gln Tyr Ala Lys Leu Leu Asn Ser Ser Lys Ala Arg Leu Arg Ser Leu

740	745	750
Glu Ser Leu His Ser Phe Val Ala Ala Ala Thr Lys Glu Leu Met Trp		
755	760	765
Leu Asn Glu Lys Glu Glu Glu Val Gly Phe Asp Trp Ser Asp Arg		
770	775	780
Asn Thr Asn Met Thr Ala Lys Lys Glu Ser Tyr Ser Ala Leu Met Arg		
785	790	795
Glu Leu Glu Leu Lys Glu Lys Lys Ile Lys Glu Leu Gln Asn Ala Gly		
805	810	815
Asp Arg Leu Leu Arg Glu Asp His Pro Ala Arg Pro Thr Val Glu Ser		
820	825	830
Phe Gln Ala Ala Leu Gln Thr Gln Trp Ser Trp Met Leu Gln Leu Cys		
835	840	845
Cys Cys Ile Glu Ala His Leu Lys Glu Asn Ala Ala Tyr Phe Gln Phe		
850	855	860
Phe Ser Asp Val Arg Glu Ala Glu Gly Gln Leu Gln Lys Leu Gln Glu		
865	870	875
Ala Leu Arg Arg Lys Tyr Ser Cys Asp Arg Ser Ala Thr Val Thr Arg		
885	890	895
Leu Glu Asp Leu Leu Gln Asp Ala Gln Asp Glu Lys Glu Gln Leu Asn		
900	905	910
Glu Tyr Lys Gly His Leu Ser Gly Leu Ala Lys Arg Ala Lys Ala Val		
915	920	925
Val Gln Leu Lys Pro Arg His Pro Ala His Pro Met Arg Gly Arg Leu		
930	935	940
Pro Leu Leu Ala Val Cys Asp Tyr Lys Gln Val Glu Val Thr Val His		
945	950	955
Lys Gly Asp Glu Cys Gln Leu Val Gly Pro Ala Gln Pro Ser His Trp		
965	970	975
Lys Val Leu Ser Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Val Pro Ser Val Cys		
980	985	990

Phe Leu Val Pro Pro Asn Gln Glu Ala Gln Glu Ala Val Thr Arg  
 995 1000 1005  
 Leu Glu Ala Gln His Gln Ala Leu Val Thr Leu Trp His Gln Leu  
 1010 1015 1020  
 His Val Asp Met Lys Ser Leu Leu Ala Trp Gln Ser Leu Arg Arg  
 1025 1030 1035  
 Asp Val Gln Leu Ile Arg Ser Trp Ser Leu Ala Thr Phe Arg Thr  
  
 1040 1045 1050  
 Leu Lys Pro Glu Glu Gln Arg Gln Ala Leu His Ser Leu Glu Leu  
 1055 1060 1065  
 His Tyr Gln Ala Phe Leu Arg Asp Ser Gln Asp Ala Gly Gly Phe  
 1070 1075 1080  
 Gly Pro Glu Asp Arg Leu Met Ala Glu Arg Glu Tyr Gly Ser Cys  
 1085 1090 1095  
 Ser His His Tyr Gln Gln Leu Leu Gln Ser Leu Glu Gln Gly Ala  
  
 1100 1105 1110  
 Gln Glu Glu Ser Arg Cys Gln Arg Cys Ile Ser Glu Leu Lys Asp  
 1115 1120 1125  
 Ile Arg Leu Gln Leu Glu Ala Cys Glu Thr Arg Thr Val His Arg  
 1130 1135 1140  
 Leu Arg Leu Pro Leu Asp Lys Glu Pro Ala Arg Glu Cys Ala Gln  
 1145 1150 1155  
 Arg Ile Ala Glu Gln Gln Lys Ala Gln Ala Glu Val Glu Gly Leu  
  
 1160 1165 1170  
 Gly Lys Gly Val Ala Arg Leu Ser Ala Glu Ala Glu Lys Val Leu  
 1175 1180 1185  
 Ala Leu Pro Glu Pro Ser Pro Ala Ala Pro Thr Leu Arg Ser Glu  
 1190 1195 1200  
 Leu Glu Leu Thr Leu Gly Lys Leu Glu Gln Val Arg Ser Leu Ser  
 1205 1210 1215  
 Ala Ile Tyr Leu Glu Lys Leu Lys Thr Ile Ser Leu Val Ile Arg

1220	1225	1230
Gly Thr Gln Gly Ala Glu Glu Val Leu Arg Ala His	Glu Glu Gln	
1235	1240	1245
Leu Lys Glu Ala Gln Ala Val Pro Ala Thr Leu Pro	Glu Leu Glu	
1250	1255	1260
Ala Thr Lys Ala Ser Leu Lys Lys Leu Arg Ala Gln	Ala Glu Ala	
1265	1270	1275
Gln Gln Pro Thr Phe Asp Ala Leu Arg Asp Glu Leu	Arg Gly Ala	
1280	1285	1290
Gln Glu Val Gly Glu Arg Leu Gln Gln Arg His	Gly Glu Arg Asp	
1295	1300	1305
Val Glu Val Glu Arg Trp Arg Glu Arg Val Ala Gln	Leu Leu Glu	
1310	1315	1320
Arg Trp Gln Ala Val Leu Ala Gln Thr Asp Val Arg	Gln Arg Glu	
1325	1330	1335
Leu Glu Gln Leu Gly Arg Gln Leu Arg Tyr Tyr Arg	Glu Ser Ala	
1340	1345	1350
Asp Pro Leu Gly Ala Trp Leu Gln Asp Ala Arg Arg	Arg Gln Glu	
1355	1360	1365
Gln Ile Gln Ala Met Pro Leu Ala Asp Ser Gln Ala	Val Arg Glu	
1370	1375	1380
Gln Leu Arg Gln Glu Gln Ala Leu Leu Glu Glu Ile	Glu Arg His	
1385	1390	1395
Gly Glu Lys Val Glu Glu Cys Gln Arg Phe Ala Lys	Gln Tyr Ile	
1400	1405	1410
Asn Ala Ile Lys Asp Tyr Glu Leu Gln Leu Val Thr	Tyr Lys Ala	
1415	1420	1425
Gln Leu Glu Pro Val Ala Ser Pro Ala Lys Lys Pro	Lys Val Gln	
1430	1435	1440
Ser Gly Ser Glu Ser Val Ile Gln Glu Tyr Val Asp	Leu Arg Thr	
1445	1450	1455

His Tyr Ser Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ser Gln Tyr Ile Lys Phe

1460	1465	1470
Ile Ser Glu Thr Leu Arg Arg	Met Glu Glu Glu Arg	Leu Ala
1475	1480	1485
Glu Gln Gln Arg Ala Glu Glu Arg	Glu Arg Leu Ala	Glu Val Glu
1490	1495	1500
Ala Ala Leu Glu Lys Gln Arg	Gln Leu Ala Glu Ala	His Ala Gln
1505	1510	1515
Ala Lys Ala Gln Ala Glu Arg	Glu Ala Lys Glu Leu	Gln Gln Arg

1520	1525	1530
Met Gln Glu Glu Val Val Arg	Arg Glu Glu Ala Ala	Val Asp Ala
1535	1540	1545
Gln Gln Gln Lys Arg Ser Ile	Gln Glu Glu Leu Gln	Gln Leu Arg
1550	1555	1560
Gln Ser Ser Glu Ala Glu Ile	Gln Ala Lys Ala Arg	Gln Ala Glu
1565	1570	1575
Ala Ala Glu Arg Ser Arg Leu	Arg Ile Glu Glu Glu	Ile Arg Val

1580	1585	1590
Val Arg Leu Gln Leu Glu Ala	Thr Glu Arg Gln Arg	Gly Gly Ala
1595	1600	1605
Glu Gly Glu Leu Gln Ala Leu	Arg Ala Arg Ala Glu	Glu Ala Glu
1610	1615	1620
Ala Gln Lys Arg Gln Ala Gln	Glu Glu Ala Glu Arg	Leu Arg Arg
1625	1630	1635
Gln Val Gln Asp Glu Ser Gln	Arg Lys Arg Gln Ala	Glu Val Glu

1640	1645	1650
Leu Ala Ser Arg Val Lys Ala	Glu Ala Glu Ala Ala	Arg Glu Lys
1655	1660	1665
Gln Arg Ala Leu Gln Ala Leu	Glu Glu Leu Arg Leu	Gln Ala Glu
1670	1675	1680
Glu Ala Glu Arg Arg Leu Arg	Gln Ala Glu Val Glu	Arg Ala Arg

1685	1690	1695
Gln Val Gln Val Ala Leu Glu Thr Ala Gln Arg Ser Ala Glu Ala		
1700	1705	1710
Glu Leu Gln Ser Lys Arg Ala Ser Phe Ala Glu Lys Thr Ala Gln		
1715	1720	1725
Leu Glu Arg Ser Leu Gln Glu Glu His Val Ala Val Ala Gln Leu		
1730	1735	1740
Arg Glu Glu Ala Glu Arg Arg Ala Gln Gln Gln Ala Glu Ala Glu		
1745	1750	1755
Arg Ala Arg Glu Glu Ala Glu Arg Glu Leu Glu Arg Trp Gln Leu		
1760	1765	1770
Lys Ala Asn Glu Ala Leu Arg Leu Arg Leu Gln Ala Glu Glu Val		
1775	1780	1785
Ala Gln Gln Lys Ser Leu Ala Gln Ala Glu Ala Glu Lys Gln Lys		
1790	1795	1800
Glu Glu Ala Glu Arg Glu Ala Arg Arg Arg Gly Lys Ala Glu Glu		
1805	1810	1815
Gln Ala Val Arg Gln Arg Glu Leu Ala Glu Gln Glu Leu Glu Lys		
1820	1825	1830
Gln Arg Gln Leu Ala Glu Gly Thr Ala Gln Gln Arg Leu Ala Ala		
1835	1840	1845
Glu Gln Glu Leu Ile Arg Leu Arg Ala Glu Thr Glu Gln Gly Glu		
1850	1855	1860
Gln Gln Arg Gln Leu Leu Glu Glu Glu Leu Ala Arg Leu Gln Arg		
1865	1870	1875
Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gln Lys Arg Gln Glu Leu Glu Ala Glu		
1880	1885	1890
Leu Ala Lys Val Arg Ala Glu Met Glu Val Leu Leu Ala Ser Lys		
1895	1900	1905
Ala Arg Ala Glu Glu Glu Ser Arg Ser Thr Ser Glu Lys Ser Lys		
1910	1915	1920

Gln Arg Leu Glu Ala Glu Ala Gly Arg Phe Arg Glu Leu Ala Glu  
 1925 1930 1935  
 Glu Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Ala Glu Glu Ala Lys Arg Gln  
  
 1940 1945 1950  
 Arg Gln Leu Ala Glu Glu Asp Ala Ala Arg Gln Arg Ala Glu Ala  
 1955 1960 1965  
 Glu Arg Val Leu Ala Glu Lys Leu Ala Ala Ile Gly Glu Ala Thr  
 1970 1975 1980  
 Arg Leu Lys Thr Glu Ala Glu Ile Ala Leu Lys Glu Lys Glu Ala  
 1985 1990 1995  
 Glu Asn Glu Arg Leu Arg Arg Leu Ala Glu Asp Glu Ala Phe Gln  
  
 2000 2005 2010  
 Arg Arg Arg Leu Glu Glu Gln Ala Ala Gln His Lys Ala Asp Ile  
 2015 2020 2025  
 Glu Glu Arg Leu Ala Gln Leu Arg Lys Ala Ser Asp Ser Glu Leu  
 2030 2035 2040  
 Glu Arg Gln Lys Gly Leu Val Glu Asp Thr Leu Arg Gln Arg Arg  
 2045 2050 2055  
 Gln Val Glu Glu Glu Ile Leu Ala Leu Lys Ala Ser Phe Glu Lys  
  
 2060 2065 2070  
 Ala Ala Ala Gly Lys Ala Glu Leu Glu Leu Glu Leu Gly Arg Ile  
 2075 2080 2085  
 Arg Ser Asn Ala Glu Asp Thr Leu Arg Ser Lys Glu Gln Ala Glu  
 2090 2095 2100  
 Leu Glu Ala Ala Arg Gln Arg Gln Leu Ala Ala Glu Glu Glu Arg  
 2105 2110 2115  
 Arg Arg Arg Glu Ala Glu Glu Arg Val Gln Lys Ser Leu Ala Ala  
  
 2120 2125 2130  
 Glu Glu Glu Ala Ala Arg Gln Arg Lys Ala Ala Leu Glu Glu Val  
 2135 2140 2145  
 Glu Arg Leu Lys Ala Lys Val Glu Glu Ala Arg Arg Leu Arg Glu

2150	2155	2160
Arg Ala	Glu Gln Glu Ser Ala	Arg Gln Leu Gln Leu Ala Gln Glu
2165	2170	2175
Ala Ala	Gln Lys Arg Leu Gln Ala	Glu Glu Lys Ala His Ala Phe
2180	2185	2190
Ala Val	Gln Gln Lys Glu Gln Glu Leu Gln Gln Thr	Leu Gln Gln
2195	2200	2205
Glu Gln	Ser Val Leu Asp Gln Leu Arg Gly Glu Ala	Glu Ala Ala
2210	2215	2220
Arg Arg	Ala Ala Glu Glu Ala Glu Glu Ala Arg Val	Gln Ala Glu
2225	2230	2235
Arg Glu	Ala Ala Gln Ser Arg Arg Gln Val Glu Glu	Ala Glu Arg
2240	2245	2250
Leu Lys	Gln Ser Ala Glu Glu Gln Ala Gln Ala Arg	Ala Gln Ala
2255	2260	2265
Gln Ala	Ala Ala Glu Lys Leu Arg Lys Glu Ala Glu	Gln Glu Ala
2270	2275	2280
Ala Arg	Arg Ala Gln Ala Glu Gln Ala Ala Leu Arg	Gln Lys Gln
2285	2290	2295
Ala Ala	Asp Ala Glu Met Glu Lys His Lys Lys Phe	Ala Glu Gln
2300	2305	2310
Thr Leu	Arg Gln Lys Ala Gln Val Glu Gln Glu Leu	Thr Thr Leu
2315	2320	2325
Arg Leu	Gln Leu Glu Glu Thr Asp His Gln Lys Asn	Leu Leu Asp
2330	2335	2340
Glu Glu	Leu Gln Arg Leu Lys Ala Glu Ala Thr Glu	Ala Ala Arg
2345	2350	2355
Gln Arg	Ser Gln Val Glu Glu Glu Leu Phe Ser Val	Arg Val Gln
2360	2365	2370
Met Glu	Glu Leu Ser Lys Leu Lys Ala Arg Ile Glu	Ala Glu Asn
2375	2380	2385

Arg Ala Leu Ile Leu Arg Asp Lys Asp Asn Thr Gln Arg Phe Leu  
 2390 2395 2400  
 Gln Glu Glu Ala Glu Lys Met Lys Gln Val Ala Glu Glu Ala Ala  
 2405 2410 2415  
 Arg Leu Ser Val Ala Ala Gln Glu Ala Ala Arg Leu Arg Gln Leu  
  
 2420 2425 2430  
 Ala Glu Glu Asp Leu Ala Gln Gln Arg Ala Leu Ala Glu Lys Met  
 2435 2440 2445  
 Leu Lys Glu Lys Met Gln Ala Val Gln Glu Ala Thr Arg Leu Lys  
 2450 2455 2460  
 Ala Glu Ala Glu Leu Leu Gln Gln Gln Lys Glu Leu Ala Gln Glu  
 2465 2470 2475  
 Gln Ala Arg Arg Leu Gln Glu Asp Lys Glu Gln Met Ala Gln Gln  
  
 2480 2485 2490  
 Leu Ala Glu Glu Thr Gln Gly Phe Gln Arg Thr Leu Glu Ala Glu  
 2495 2500 2505  
 Arg Gln Arg Gln Leu Glu Met Ser Ala Glu Ala Glu Arg Leu Lys  
 2510 2515 2520  
 Leu Arg Val Ala Glu Met Ser Arg Ala Gln Ala Arg Ala Glu Glu  
 2525 2530 2535  
 Asp Ala Gln Arg Phe Arg Lys Gln Ala Glu Glu Ile Gly Glu Lys  
  
 2540 2545 2550  
 Leu His Arg Thr Glu Leu Ala Thr Gln Glu Lys Val Thr Leu Val  
 2555 2560 2565  
 Gln Thr Leu Glu Ile Gln Arg Gln Gln Ser Asp His Asp Ala Glu  
 2570 2575 2580  
 Arg Leu Arg Glu Ala Ile Ala Glu Leu Glu Arg Glu Lys Glu Lys  
 2585 2590 2595  
 Leu Gln Gln Glu Ala Lys Leu Leu Gln Leu Lys Ser Glu Glu Met  
  
 2600 2605 2610  
 Gln Thr Val Gln Gln Glu Gln Leu Leu Gln Glu Thr Gln Ala Leu

2615	2620	2625
Gln Gln Ser Phe Leu Ser Glu Lys Asp Ser Leu Leu Gln Arg Glu		
2630	2635	2640
Arg Phe Ile Glu Gln Glu Lys Ala Lys Leu Glu Gln Leu Phe Gln		
2645	2650	2655
Asp Glu Val Ala Lys Ala Gln Gln Leu Arg Glu Glu Gln Gln Arg		
2660	2665	2670
Gln Gln Gln Gln Met Glu Gln Glu Arg Gln Arg Leu Val Ala Ser		
2675	2680	2685
Met Glu Glu Ala Arg Arg Gln His Glu Ala Glu Glu Gly Val		
2690	2695	2700
Arg Arg Lys Gln Glu Glu Leu Gln Gln Leu Glu Gln Gln Arg Arg		
2705	2710	2715
Gln Gln Glu Glu Leu Leu Ala Glu Glu Asn Gln Arg Leu Arg Glu		
2720	2725	2730
Gln Leu Gln Leu Leu Glu Glu Gln His Arg Ala Ala Leu Ala His		
2735	2740	2745
Ser Glu Glu Val Thr Ala Ser Gln Val Ala Ala Thr Lys Thr Leu		
2750	2755	2760
Pro Asn Gly Arg Asp Ala Leu Asp Gly Pro Ala Ala Glu Ala Glu		
2765	2770	2775
Pro Glu His Ser Phe Asp Gly Leu Arg Arg Lys Val Ser Ala Gln		
2780	2785	2790
Arg Leu Gln Glu Ala Gly Ile Leu Ser Ala Glu Glu Leu Gln Arg		
2795	2800	2805
Leu Ala Gln Gly His Thr Thr Val Asp Glu Leu Ala Arg Arg Glu		
2810	2815	2820
Asp Val Arg His Tyr Leu Gln Gly Arg Ser Ser Ile Ala Gly Leu		
2825	2830	2835
Leu Leu Lys Ala Thr Asn Glu Lys Leu Ser Val Tyr Ala Ala Leu		
2840	2845	2850

Gln Arg Gln Leu Leu Ser Pro Gly Thr Ala Leu Ile Leu Leu Glu  
 2855 2860 2865  
 Ala Gln Ala Ala Ser Gly Phe Leu Leu Asp Pro Val Arg Asn Arg  
 2870 2875 2880  
 Arg Leu Thr Val Asn Glu Ala Val Lys Glu Gly Val Val Gly Pro  
 2885 2890 2895  
 Glu Leu His His Lys Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly  
  
 2900 2905 2910  
 Tyr Lys Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln Ala  
 2915 2920 2925  
 Met Gln Lys Gly Leu Ile Val Arg Glu His Gly Ile Arg Leu Leu  
 2930 2935 2940  
 Glu Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly Val Ile Asp Pro Val His Ser  
 2945 2950 2955  
 His Arg Val Pro Val Asp Val Ala Tyr Arg Arg Gly Tyr Phe Asp  
  
 2960 2965 2970  
 Glu Glu Met Asn Arg Val Leu Ala Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys  
 2975 2980 2985  
 Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr Leu Gln  
 2990 2995 3000  
 Leu Leu Glu Arg Cys Val Glu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Cys Leu  
 3005 3010 3015  
 Leu Pro Leu Thr Asp Lys Ala Ala Lys Gly Gly Glu Leu Val Tyr  
  
 3020 3025 3030  
 Thr Asp Ser Glu Ala Arg Asp Val Phe Glu Lys Ala Thr Val Ser  
 3035 3040 3045  
 Ala Pro Phe Gly Lys Phe Gln Gly Lys Thr Val Thr Ile Trp Glu  
 3050 3055 3060  
 Ile Ile Asn Ser Glu Tyr Phe Thr Ala Glu Gln Arg Arg Asp Leu  
 3065 3070 3075  
 Leu Arg Gln Phe Arg Thr Gly Arg Ile Thr Val Glu Lys Ile Ile

3080	3085	3090
Lys Ile Ile Thr Val Val Glu Glu Gln Glu Gln Lys Gly Arg		
3095	3100	3105
Leu Cys Phe Glu Gly Leu Arg Ser Leu Val Pro Ala Ala Glu Leu		
3110	3115	3120
Leu Glu Ser Arg Val Ile Asp Arg Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Gln		
3125	3130	3135
Arg Gly Glu Arg Ser Val Arg Asp Val Ala Glu Val Asp Thr Val		

3140	3145	3150
Arg Arg Ala Leu Arg Gly Ala Asn Val Ile Ala Gly Val Trp Leu		
3155	3160	3165
Glu Glu Ala Gly Gln Lys Leu Ser Ile Tyr Asn Ala Leu Lys Lys		
3170	3175	3180
Asp Leu Leu Pro Ser Asp Met Ala Val Ala Leu Leu Glu Ala Gln		
3185	3190	3195
Ala Gly Thr Gly His Ile Ile Asp Pro Ala Thr Ser Ala Arg Leu		

3200	3205	3210
Thr Val Asp Glu Ala Val Arg Ala Gly Leu Val Gly Pro Glu Phe		
3215	3220	3225
His Glu Lys Leu Leu Ser Ala Glu Lys Ala Val Thr Gly Tyr Arg		
3230	3235	3240
Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Ser Val Ser Leu Phe Gln Ala Leu Lys		
3245	3250	3255
Lys Gly Leu Ile Pro Arg Glu Gln Gly Leu Arg Leu Leu Asp Ala		

3260	3265	3270
Gln Leu Ser Thr Gly Gly Ile Val Asp Pro Ser Lys Ser His Arg		
3275	3280	3285
Val Pro Leu Asp Val Ala Cys Ala Arg Gly Cys Leu Asp Glu Glu		
3290	3295	3300
Thr Ser Arg Ala Leu Ser Ala Pro Arg Ala Asp Ala Lys Ala Tyr		
3305	3310	3315

Ser Asp Pro Ser Thr Gly Glu Pro Ala Thr Tyr Gly Glu Leu Gln

3320	3325	3330
Gln Arg Cys Arg Pro Asp Gln Leu Thr Gly Leu Ser Leu Leu Pro		
3335	3340	3345
Leu Ser Glu Lys Ala Ala Arg Ala Arg Gln Glu Glu Leu Tyr Ser		
3350	3355	3360
Glu Leu Gln Ala Arg Glu Thr Phe Glu Lys Thr Pro Val Glu Val		
3365	3370	3375
Pro Val Gly Gly Phe Lys Gly Arg Thr Val Thr Val Trp Glu Leu		

3380	3385	3390
Ile Ser Ser Glu Tyr Phe Thr Ala Glu Gln Arg Gln Glu Leu Leu		
3395	3400	3405
Arg Gln Phe Arg Thr Gly Lys Val Thr Val Glu Lys Val Ile Lys		
3410	3415	3420
Ile Leu Ile Thr Ile Val Glu Glu Val Glu Thr Leu Arg Gln Glu		
3425	3430	3435
Arg Leu Ser Phe Ser Gly Leu Arg Ala Pro Val Pro Ala Ser Glu		

3440	3445	3450
Leu Leu Ala Ser Gly Val Leu Ser Arg Ala Gln Phe Glu Gln Leu		
3455	3460	3465
Lys Asp Gly Lys Thr Thr Val Lys Asp Leu Ser Glu Leu Gly Ser		
3470	3475	3480
Val Arg Thr Leu Leu Gln Gly Ser Gly Cys Leu Ala Gly Ile Tyr		
3485	3490	3495
Leu Glu Asp Thr Lys Glu Lys Val Ser Ile Tyr Glu Ala Met Arg		

3500	3505	3510
Arg Gly Leu Leu Arg Ala Thr Thr Ala Ala Leu Leu Leu Glu Ala		
3515	3520	3525
Gln Ala Ala Thr Gly Phe Leu Val Asp Pro Val Arg Asn Gln Arg		
3530	3535	3540
Leu Tyr Val His Glu Ala Val Lys Ala Gly Val Val Gly Pro Glu		

3545	3550	3555
Leu His Glu Gln Leu Leu Ser Ala Glu Lys Ala Val Thr Gly Tyr		
3560	3565	3570
Arg Asp Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met		
3575	3580	3585
Gln Lys Gly Leu Val Leu Arg Gln His Gly Ile Arg Leu Leu Glu		
3590	3595	3600
Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly Ile Ile Asp Pro Val His Ser His		
3605	3610	3615
Arg Val Pro Val Asp Val Ala Tyr Gln Arg Gly Tyr Phe Ser Glu		
3620	3625	3630
Glu Met Asn Arg Val Leu Ala Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys Gly		
3635	3640	3645
Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr Arg Gln Leu		
3650	3655	3660
Leu Glu Arg Cys Val Glu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Arg Leu Leu		
3665	3670	3675
Pro Leu Lys Gly Ala Glu Lys Ala Glu Val Val Glu Thr Thr Gln		
3680	3685	3690
Val Tyr Thr Glu Glu Glu Thr Arg Arg Ala Phe Glu Glu Thr Gln		
3695	3700	3705
Ile Asp Ile Pro Gly Gly Ser His Gly Gly Ser Thr Met Ser		
3710	3715	3720
Leu Trp Glu Val Met Gln Ser Asp Leu Ile Pro Glu Glu Gln Arg		
3725	3730	3735
Ala Gln Leu Met Ala Asp Phe Gln Ala Gly Arg Val Thr Lys Glu		
3740	3745	3750
Arg Met Ile Ile Ile Ile Glu Ile Ile Glu Lys Thr Glu Ile		
3755	3760	3765
Ile Arg Gln Gln Gly Leu Ala Ser Tyr Asp Tyr Val Arg Arg Arg		
3770	3775	3780

Leu Thr Ala Glu Asp Leu Phe Glu Ala Arg Ile Ile Ser Leu Glu  
 3785 3790 3795  
 Thr Tyr Asn Leu Leu Arg Glu Gly Thr Arg Ser Leu Arg Glu Ala  
  
 3800 3805 3810  
 Leu Glu Ala Glu Ser Ala Trp Cys Tyr Leu Tyr Gly Thr Gly Ser  
 3815 3820 3825  
 Val Ala Gly Val Tyr Leu Pro Gly Ser Arg Gln Thr Leu Ser Ile  
 3830 3835 3840  
 Tyr Gln Ala Leu Lys Lys Gly Leu Leu Ser Ala Glu Val Ala Arg  
 3845 3850 3855  
 Leu Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Phe Leu Leu Asp Pro  
  
 3860 3865 3870  
 Val Lys Gly Glu Arg Leu Thr Val Asp Glu Ala Val Arg Lys Gly  
 3875 3880 3885  
 Leu Val Gly Pro Glu Leu His Asp Arg Leu Leu Ser Ala Glu Arg  
 3890 3895 3900  
 Ala Val Thr Gly Tyr Arg Asp Pro Tyr Thr Glu Gln Thr Ile Ser  
 3905 3910 3915  
 Leu Phe Gln Ala Met Lys Lys Glu Leu Ile Pro Thr Glu Glu Ala  
  
 3920 3925 3930  
 Leu Arg Leu Leu Asp Ala Gln Leu Ala Thr Gly Gly Ile Val Asp  
 3935 3940 3945  
 Pro Arg Leu Gly Phe His Leu Pro Leu Glu Val Ala Tyr Gln Arg  
 3950 3955 3960  
 Gly Tyr Leu Asn Lys Asp Thr His Asp Gln Leu Ser Glu Pro Ser  
 3965 3970 3975  
 Glu Val Arg Ser Tyr Val Asp Pro Ser Thr Asp Glu Arg Leu Ser  
  
 3980 3985 3990  
 Tyr Thr Gln Leu Leu Arg Arg Cys Arg Arg Asp Asp Gly Thr Gly  
 3995 4000 4005  
 Gln Leu Leu Leu Pro Leu Ser Asp Ala Arg Lys Leu Thr Phe Arg

4010	4015	4020
Gly Leu Arg Lys Gln Ile Thr Met Glu Glu Leu Val Arg Ser Gln		
4025	4030	4035
Val Met Asp Glu Ala Thr Ala Leu Gln Leu Arg Glu Gly Leu Thr		
4040	4045	4050
Ser Ile Glu Glu Val Thr Lys Asn Leu Gln Lys Phe Leu Glu Gly		
4055	4060	4065
Thr Ser Cys Ile Ala Gly Val Phe Val Asp Ala Thr Lys Glu Arg		
4070	4075	4080
Leu Ser Val Tyr Gln Ala Met Lys Lys Gly Ile Ile Arg Pro Gly		
4085	4090	4095
Thr Ala Phe Glu Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Tyr Val		
4100	4105	4110
Ile Asp Pro Ile Lys Gly Leu Lys Leu Thr Val Glu Glu Ala Val		
4115	4120	4125
Arg Met Gly Ile Val Gly Pro Glu Phe Lys Asp Lys Leu Leu Ser		
4130	4135	4140
Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly Tyr Lys Asp Pro Tyr Ser Gly Lys		
4145	4150	4155
Leu Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met Lys Lys Gly Leu Ile Leu Lys		
4160	4165	4170
Asp His Gly Ile Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly		
4175	4180	4185
Ile Ile Asp Pro Glu Glu Ser His Arg Leu Pro Val Glu Val Ala		
4190	4195	4200
Tyr Lys Arg Gly Leu Phe Asp Glu Glu Met Asn Glu Ile Leu Thr		
4205	4210	4215
Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr Glu		
4220	4225	4230
Glu Asn Leu Thr Tyr Leu Gln Leu Met Glu Arg Cys Ile Thr Asp		
4235	4240	4245

Pro Gln Thr Gly Leu Cys Leu Leu Pro Leu Lys Glu Lys Lys Arg  
 4250 4255 4260  
 Glu Arg Lys Thr Ser Ser Lys Ser Ser Val Arg Lys Arg Arg Val  
 4265 4270 4275  
 Val Ile Val Asp Pro Glu Thr Gly Lys Glu Met Ser Val Tyr Glu  
  
 4280 4285 4290  
 Ala Tyr Arg Lys Gly Leu Ile Asp His Gln Thr Tyr Leu Glu Leu  
 4295 4300 4305  
 Ser Glu Gln Glu Cys Glu Trp Glu Glu Ile Thr Ile Ser Ser Ser  
 4310 4315 4320  
 Asp Gly Val Val Lys Ser Met Ile Ile Asp Arg Arg Ser Gly Arg  
 4325 4330 4335  
 Gln Tyr Asp Ile Asp Asp Ala Ile Ala Lys Asn Leu Ile Asp Arg  
  
 4340 4345 4350  
 Ser Ala Leu Asp Gln Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Ser Ile Thr Glu  
 4355 4360 4365  
 Phe Ala Asp Met Leu Ser Gly Asn Ala Gly Gly Phe Arg Ser Arg  
 4370 4375 4380  
 Ser Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Pro Ala  
 4385 4390 4395  
 Val Ser Arg Thr Gln Leu Ala Ser Trp Ser Asp Pro Thr Glu Glu  
  
 4400 4405 4410  
 Thr Gly Pro Val Ala Gly Ile Leu Asp Thr Glu Thr Leu Glu Lys  
 4415 4420 4425  
 Val Ser Ile Thr Glu Ala Met His Arg Asn Leu Val Asp Asn Ile  
 4430 4435 4440  
 Thr Gly Gln Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ala Cys Thr Gly Gly Ile  
 4445 4450 4455  
 Ile Asp Pro Ser Thr Gly Glu Arg Phe Pro Val Thr Asp Ala Val  
  
 4460 4465 4470  
 Asn Lys Gly Leu Val Asp Lys Ile Met Val Asp Arg Ile Asn Leu

4475	4480	4485
Ala Gln Lys Ala Phe Cys Gly Phe Glu Asp Pro Arg Thr Lys Thr		
4490	4495	4500
Lys Met Ser Ala Ala Gln Ala Leu Lys Lys Gly Trp Leu Tyr Tyr		
4505	4510	4515
Glu Ala Gly Gln Arg Phe Leu Glu Val Gln Tyr Leu Thr Gly Gly		
4520	4525	4530
Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val Pro Leu Asp Glu Ala		
4535	4540	4545
Leu Gln Arg Gly Thr Val Asp Ala Arg Thr Ala Gln Lys Leu Arg		
4550	4555	4560
Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro Lys Thr Lys		
4565	4570	4575
Leu Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met Val Glu		
4580	4585	4590
Glu Gly Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Ala Gln Ser Thr		
4595	4600	4605
Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr		
4610	4615	4620
Ala Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser		
4625	4630	4635
Arg Arg Gly Ser Phe Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr		
4640	4645	4650
Phe Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr		
4655	4660	4665
Ala Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val		
4670	4675	4680
Ala		

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 344

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 2

Met Arg Ser His His His His His His His His His Arg Ser Gly

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

Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro Lys Thr Lys Leu  
 225 230 235 240  
 Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met Val Glu Glu Gly  
 245 250 255  
 Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Gln Ser Thr Lys Gly Tyr

260 265 270  
 Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ala Gly Ser Arg  
 275 280 285  
 Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser Arg Arg Gly Ser Phe  
 290 295 300  
 Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr Phe Ser Ser Ser Tyr  
 305 310 315 320  
 Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr Ala Ser Gly Ser Ser Ser Leu

325 330 335  
 Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala  
 340

<210> 3  
 <211> 540  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 3

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

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

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu

115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn

130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp

145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Thr Phe Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Pro Ala Val

245 250 255

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

260 265 270

Pro Val Ala Gly Ile Leu Asp Thr Glu Thr Leu Glu Lys Val Ser Ile

275 280 285

Thr Glu Ala Met His Arg Asn Leu Val Asp Asn Ile Thr Gly Gln Arg

290 295 300

Leu Leu Glu Ala Gln Ala Cys Thr Gly Gly Ile Ile Asp Pro Ser Thr

305 310 315 320

Gly Glu Arg Phe Pro Val Thr Asp Ala Val Asn Lys Gly Leu Val Asp

325	330	335
Lys Ile Met Val Asp Arg Ile Asn Leu Ala Gln Lys Ala Phe Cys Gly		
340	345	350
Phe Glu Asp Pro Arg Thr Lys Thr Lys Met Ser Ala Ala Gln Ala Leu		
355	360	365
Lys Lys Gly Trp Leu Tyr Tyr Glu Ala Gly Gln Arg Phe Leu Glu Val		
370	375	380
Gln Tyr Leu Thr Gly Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val		
385	390	395
Pro Leu Asp Glu Ala Leu Gln Arg Gly Thr Val Asp Ala Arg Thr Ala		
405	410	415
Gln Lys Leu Arg Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro		
420	425	430
Lys Thr Lys Leu Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met		
435	440	445
Val Glu Glu Gly Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Gln Ser		
450	455	460
Thr Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr		
465	470	475
Arg Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser Arg		
485	490	495
Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr Ala Ser Gly		
500	505	510
Ser Ser Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala		
515	520	525
<210> 4		
<211		
> 1398		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 4

atgaacttcg ggctcagtt gatttcctt gccctcattt taaaagggtt ccagtgttag	60
gtgcacgtgg tggagtctgg gggagacttg gtgaaggctg gagggccctt gaaacttc	120
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtagg tatggcatgt ctgggttcg ccagactcca	180
gacaagaggc tgaggatgggt cgcaaccatt agtattggtg gtacttacac ctactatcca	240
gacagtatga agggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg	300
caaattgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acggggtat	360

ggtaactact cttaactatgg tatggactac tgggtcaag gaacctcagt caccgttcc	420
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	480
aactccatgg tgaccctggg atgcctggc aagggttatt tccctgagcc agtgcacatg	540
acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacaccc tccagctgt cctgcgtct	600
gaccttaca ctctgagcag ctcagtgact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc	660
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aatttgtgcc	720
aggattgtg ttgttaagcc ttgcataatgt acagtccctg aagtatcatc tgtttcatc	780

ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccataagg cacgtgtgtt	840
gtggtagaca tcagcaagga tggatcccgag gtccagttca gctgggttgc agatgtatgt	900
gagggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcgt tcaacagcac tttccgtca	960
gtcagtgaac ttccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	1020
gtcaacagtg cagtttccc tgccccatc gagaaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1080
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa	1140
gtcagtctga cctgcataatgt aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag	1200

tggaaatggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1260
tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actggggaggc aggaaatact	1320
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagccttcc	1380
cactctctg gtaaatga	1398

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 57

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 5

atgaacttcg ggctcagctt gatttcctt gccctcattt taaaagggtgt ccagtgt	57
<210> 6	
<211>	
> 90	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 6	
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtcagc cctctggatt cactttcagt	90
<210> 7	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 7	
aggatggca tgtct	15
<210> 8	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 8	
tgggtcgcc agactccaga caagaggctg gagtggtcg ca	42
<210> 9	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 9	
accattagta ttgggtgtac ttacacctac tatccagaca gtatgaagg g	51
<210> 10	
<211> 96	
<212> DNA	

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 10

cgattcacca tctccagaga caatgccaa	g a a c a c c t g t a c t g c a a a t g a g c a g t c t g	60
a a g t c t g a g g a c a c a g g c c a t g t a t t a c t g t a c a g a		96

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 39

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 11

c g g g g t a g g a c t a c t c t a c t a t g g t a t g g a c t a c	39
---	----

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 12

t g g g g t c a a g g a a c c t c a g t c a c c g t c t c c t c a	33
---	----

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 366

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 13

g a g g t g c a g c t g g a g t c t g g g a g a c t g g g a a g c t g g g t c c t g a a c t c	60
---	----

t c c t g t g c a g c t c t g g a t t c a c t t c a g t a g g t a t g g c a	120
---	-----

c c a g a c a a g a g g c t g g a g t g g t c g c a a c c t a t t g t a c t t a c a c t a t	180
---	-----

c c a g a c a g t a t g a a g g g c g a t t c a c c a t c t g c a g a g a c a t g c c a a g a a c a c c c t g t a c	240
---	-----

c t g c a a a t g a g c a g t c t g a a g t c t g a g g a c a c a g c c a t g t a c t a t g t g c a a g a c g g g g g	300
---	-----

t a t g t a a c t a c t t a c t a t g g a g t c t g a g g a c a c a g c c a t g t g c a a g a c g g g g g	360
---	-----

t c c t c a	366
-------------	-----

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 972

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 14

gccaaaacga caccccatc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac	60
tccatggta ccctggatg cctggtaag ggctattcc ctgagccagt gacagtgacc	120
tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtc cacaccccttcc cagctgtctt gcagtctgac	180
ctctacactc tgagcagctc agtgacttgtc ccctccagca cctggccag cgagaccgtc	240
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg	300
gattgtggtt gtaaggcttg catatgtaca gtccccagaag tatcatctgt cttcatcttc	360

cccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgt	420
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggatc cagttcagct ggttttaga ttagtggag	480
gtgcacacag ctcagacgca accccggag gagcagttca acagcacttt ccgcctcagtc	540
agtgaacctc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc	600
aacagtgcag ctccctgc cccatcgag aaaaccatct cccaaaccaa aggccagaccg	660
aaggctccac aggtgtacac cattccaccc cccaaaggagc agatggccaa ggataaaagt	720
agtctgaccc gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg	780

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct	840
tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc	900
acctgctctg ttttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac	960
tctcctggta aa	972

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 201

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 15

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys

20	25	30
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe		
35	40	45
Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu		
50	55	60
Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro		
65	70	75
Asp Ser Met Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
85	90	95
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Asn Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met		
115	120	125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr		
130	135	140
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr		
145	150	155
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu		
165	170	175
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His		
180	185	190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp		
195	200	
<210> 16		
<211> 19		
<212> PRT		
<		
213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 16		
Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly		
1	5	10
Val Gln Cys		

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 17

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 18

Arg Tyr Gly Met Ser

1 5

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 19

Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 20

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 21

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 22

Arg Gly Tyr Gly Asn Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 23

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 24

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 324

&lt;212

&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 25

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

1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His

305                    310                    315                    320

Ser Pro Gly Lys

<210> 26

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 26

atgagggtct ctgtcgact tctggggctg cttgtgcct ggatccctgg atccactgca	60
gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtc ctcttggAAC atcagcttcc	120
atctccctgca ggtcttagaa gagtctccata catagtaatg gcatcactta tttgtattgg	180
tatctgcaga agccaggcca gtctccctcag ctccctgattt atcagatgtc caacccttgcc	240

tcaggagtcc cagacagggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc	300
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaaatct agaacttccg	360
ctcacgttcg gtgctggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgctgc accaactgta	420
tccatcttcc caccatccag ttagcagttt acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc	480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtggaa agattgtatgg cagtgaacga	540
caaaaatggcg tcctgaacag ttggactgtatgg caggacagca aagacagcac ctacagcatg	600
agcagcacccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag	660

gccactcaca agacatcaac ttccacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag	720
--	-----

<210> 27

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 27

atgagggtct ctgtcgact tctggggctg cttgtgcct ggatccctgg atccactgca	60
---	----

<210> 28

<211> 69

<212> DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 28

gatatgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggAAC atcagcttcc	60
atctcctgc	69

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 48

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 29

aggtagtgc agagtctcct acatagtaat ggcatacatt atttgtat	48
---	----

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 45

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 30

tggtatctgc agaagccagg ccagtttcct cagtcctga ttat	45
---	----

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 31

cagatgtcca accttgccctc a	21
--------------------------	----

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 96

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 32

ggagtcccAG acaggTTcAG tagcAGTggg tcAGGAactG attcacACT gagaATcAGC	60
--	----

agagtggagg ctgaggatgt gggtgtttat tactgt	96
<210> 33	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 33	
gctcaaaaatc tagaacttcc gctcacg	27
<210> 34	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 34	
ttcggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa	30
<210> 35	
<211> 336	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 35	
gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtc a ctttggAAC atcAGCTCC	60
atctcctgca ggtcttagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg	120
tatctgcaga agccaggcca gtctccttag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc	180
tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgattcac actgagaatc	240
agcagagtg aggctgagga tgtgggttt tattactgtc ctcaaaaatct agaacttccg	300
ctcacgttcg gtgtgggac caagctggag ctgaaa	336
<210> 36	
<211> 382	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 36	

ctgtgctcaa aatctagaac ttccgctcac gttcggtgct gggaccaagc tggagctgaa	60
acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca tccagtgagc agttaacatc	120
tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttcaa caacttctac cccaaagaca tcaatgtcaa	180
gtgaaaggatt gaiggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg aacagtggaa ctgatcagga	240

cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg ttgaccaagg acgagtatga	300
acgacataac agctataacct gtgaggccac tcacaagaca tcaacttcac ccattgtcaa	360
gagcttcaac aggaatgagt gt	382

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 239

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 37

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

1 5 10 15

Gly Ser Thr Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro

20 25 30

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

35 40 45

Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys

50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

115 120 125

Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

130 135 140

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

145                    150                    155                    160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

195                    200                    205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

210                    215                    220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225                    230                    235

<210> 38

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 38

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

1                    5                    10                    15

Gly Ser Thr Ala

20

<210> 39

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 39

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

1                    5                    10                    15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys

20

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 40

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

1

5

10

15

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 41

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

1

5

10

15

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 42

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1

5

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 43

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

1

5

10

15

Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 44

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 45

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 46

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 46

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

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn  
 85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 47

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu  
 1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe  
 20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg  
 35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu  
 65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser  
 85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 100 105

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 1410

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 48

atggcttggg tggacatt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagcacag	60
atccagttgg tgcgtctgg acctgagctg aagaaggctg gagagacagt caagatctcc	120

tgcaaggctt ctggttatac cttcacagac tattcaatgc actgggtgaa gcaggctca  
gaaaagggtt taaagtggat gggctggata aacactgaga ctggtgagcc aacatatgca 180  
240

gatgacttca agggacggtt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg  
cagatcaaca acctaaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcccc cgagggttt 300  
360  
gcttactggc gc当地ggac tctggtaact gtctctgcag cccaaacaac accccatca  
gtctatccac tggccctgg gtgtggagat acaactggt cctccgtgac tctggatgc 420  
480  
ctggtaagg gctacttccc ttagtcagtg actgtgactt ggaactctgg atccctgtcc  
agcagtgtgc acacccccc agctctcctg cagtcggac tctacactat gagcagctca 540  
600  
gtgactgtcc cctccagcac ctggccaagt cagaccgtca cctgcagcgt tgctcacca 660

gccagcagca ccacggtgga caaaaaactt gagcccagcg ggcccatttc aacaatcaac  
ccctgtcctc catgcaagga gtgtcacaaa tgcccagctc ctaacctcga gggtggacca 720  
780  
tccgtcttca tctccctcc aaatatcaag gatgtactca tgcactccct gacacccaag  
gtcacgttg tggtggtgga tgtgagcag gatgaccag acgtccagat cagctggtt 840  
900  
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagcttag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt  
actatccggg tggtcagcac cctcccccattc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 960  
1020  
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagaccc ccatcacca tcgagagaac catctaaaa 1080

attaaaggc tagtcagagc tccacaagta tacatcttc cgcaccagc agagcagttg 1140  
tccagggaaag atgtcagttt cacttgctg gtctggct tcaaccctgg agacatcagt  
gtggagtgga ccagcaatgg gcatacagag gagaactaca aggacaccgc accagtctg 1200  
1260  
gactctgacg gttttactt catatatagc aagctcaata tggaaaacaag caagtggag  
aaaacagatt ctttcatg caacgtgaga cacgagggtc tggaaaatta ctacactgaag 1320  
1380  
aagaccatct cccggcttcc ggtaatga 1410

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 57

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 49

atggcttggg tggacattt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagca 57

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 90

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 50

cagatccagt tggcgacgtc tggaccttag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggta tacttcaca 90

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 51

gactattcaa tgcac 15

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 52

tgggtgaagc aggctccagg aaagggtta aagtggatgg gc 42

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 51

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 53

tggataaaca ctgagactgg tgagccaaca tatgcagatg acttcaaggg a 51

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 96

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 54

cggtttgcct tctttgga aacctctgcc agcactgcct attgcagat caacaacctc	60
aaaaatgagg acacggctac atatttctgt gcccccc	96
<210> 55	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 55	
 ggagggtttg cttac	 15
<210> 56	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 56	
 tggggccaag ggactctggc cactgtctc gca	 33
<210> 57	
<211> 342	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 57	
 cagatccagt tggcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	 60
tcctgcaagg cttctggta tacttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct	120
ccagggaaagg gttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggta gccaaatat	180
gcagatgact tcaaggacg gttgccttc tcttgaaa cctctgccag cactgcctat	240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat attctgtgc cccggaggg	300
 tttgcttact gggccaagg gactctggc actgtctcg ca	 342
<210> 58	
<211> 1008	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

&lt;400&gt; 58

gccaacaacaa caccatcactc agtctatcca ctggccctg ggtgtggaga tacaactggt	60
tcctccgtga ctctggatg cctggtaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact	120
tggaactctg gatccctgtc cagcagtgtg cacacccccc cagctctcc gcagtcgttga	180
ctctacacta tgaggcagtc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc	240
acctgcagcg ttgtcaccc agccagcagc accacgggtgg aaaaaaaaact tgagccccagc	300

gggccattt caacaatcaa cccctgtctt ccatgcaagg agtgtcacaa atgcccagct	360
cctaacctcg agggtggacc atccgtttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc	420
atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtggtggtgg atgtgagcga ggatgaccca	480
gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtag acacagctca gacacaaacc	540
catagagagg attacaacag tactatccgg gtggcagca ccctccccat ccagcaccag	600
gactggatga gtggcaagga gttcaatgc aaggtaacaaca acaaagacct cccatcaccc	660
atcgagagaa ccatctcaa aattaaaggg ctatcagag ctccacaagt atacattttgc	720

ccggccaccag cagagcagtt gtccagggaa gatgtcagtc tcacttgctt ggtcggtggc	780
ttcaaccctg gagacatcg tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac	840
aaggacaccg caccagtcct ggactctgac ggttttact tcataatatag caagctcaat	900
atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt	960
ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccggtctc cggtaaa	1008

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 469

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 59

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp Tyr Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala

65                    70                    75                    80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser

85                    90                    95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr

100                    105                    110

Tyr Phe Cys Ala Pro Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

115                    120                    125

Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu

130                    135                    140

Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

145                    150                    155                    160

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp

195                    200                    205

Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

210                    215                    220

Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn

225                    230                    235                    240

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu

245                    250                    255

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val

260                    265                    270

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

275                    280                    285

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val

290                    295                    300

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser

305                    310                    315                    320  
 Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met  
  
 325                    330                    335  
 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser  
 340                    345                    350  
 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro  
 355                    360                    365  
 Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp  
 370                    375                    380  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser  
  
 385                    390                    395                    400  
 Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr  
 405                    410                    415  
 Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu  
 420                    425                    430  
 Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn  
 435                    440                    445  
 Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser  
  
 450                    455                    460  
 Arg Ser Pro Gly Lys  
 465  
 <210> 60  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 60  
 Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Ile Gln Ala  
  
 <210> 61

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 62

Asp Tyr Ser Met His

1 5

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 63

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly

1 5 10

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 64

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 65

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Pro

20 25 30

&lt;210&gt; 66

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 66

Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5

&lt;210&gt; 67

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 67

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 68

&lt;211

&gt; 114

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 68

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

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 336

&lt;

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 69

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

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val

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

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

325 330 335

<210> 70

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 70

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg ctgtgcctct ggatccctgg agccattggg	60
gatatttgta tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcttgaga gtcagtatcc	120
atctccctgca ggtcttagaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg	180

ttcctgcaga gcccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcgatgtc caacccgtgcc	240
tcaggagtcc cagacagggtt cagttggcagt gggtcaggaa ctgcattcac actgagaatc	300
agttagatgg aggctgagga tgtgggtttt tattactgtt tgcaacatct agaatatccg	360
ctcacgttcg gtgctggac caagctggag ctgaaaacggg ctgtatgtc accaactgtt	420
tccatcttcc caccatccag tgagcagttt acatctggag gtgcctcagt cgtgtgttc	480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtggaa agattgtatgg cagtgaacgaa	540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgtt caggacagca aagacagcac ctacagcatg	600

agcagcaccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag	660
gccactcaca agacatcaac ttacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag	720

<210> 71

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 71

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg ctgtgcctct ggatccctgg agccattggg	60
---	----

<210> 72

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 72

gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctccctggaga gtcagtatcc	60
atctcctgc	69
<210> 73	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 73	
aggcttagta agagtctcct gcatacgtaat ggcaaacatt acttgtat	48
<210> 74	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 74	
tggttcctgc agaggccagg ccagtcctc cagtcctga tata	45
<210> 75	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 75	
cggatgtcca acttgcctc a	21
<210> 76	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 76	
ggagtcccag acaggttcag tggcagtggg tcaggaactg cttcacact gagaatcagt	60
agagtggagg ctgaggatgt ggggtttat tactgt	96
<210> 77	
<211> 27	

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 77

atgcaacatc tagaatatcc gtcacg 27

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 78

ttcggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa 30

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 336

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 79

gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctccctggaga gtcagtatcc 60

atctccctgca ggtctagtaa gagtctccctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga gcccaggcca gtctcctcag ctccctgatat atcgatgtc caacccgtcc 180

tcaggagtc cagacaggtt cagtcggcagt gggtcaggaa ctgcattcac actgagaatc 240

agttagatgg aggctgagga tgtgggttt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 300

ctcacgttcg gtgtggac caagctggag ctgaaa 336

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 80

cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttccccaccat ccagtggaca gttacatct 60

ggagggtgcct cagtcgtgtc ctttttgcac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag 120

tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggcgtctga acagttggac tgatcaggac 180  
 agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa 240  
 cgacataaca gctataccgt tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag 300  
 agcttcaaca ggaatgagtg t 321

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 239

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 81

Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser

35 40 45

Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg

50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr

100 105 110

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

115 120 125

Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp  
 180 185 190  
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys  
 195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys  
 210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 82

Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro  
 1 5 10 15  
 Gly Ala Ile Gly

20

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 83

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

20

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 84

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 85

Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 86

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 87

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

1 5 10 15

Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 88

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 89

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

1 5 10

<210> 90

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 90

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

Arg

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 106

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 91

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

1 5 10 15

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

20 25 30

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

65 70 75 80

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

85 90 95

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

100 105

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 364

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 92

Ser Ser Ser Asp Gly Val Val Lys Ser Met Ile Ile Asp Arg Arg Ser

1 5 10 15

Gly Arg Gln Tyr Asp Ile Asp Asp Ala Ile Ala Lys Asn Leu Ile Asp

20 25 30

Arg Ser Ala Leu Asp Gln Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Ser Ile Thr Glu

35	40	45
----	----	----

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

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

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

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

Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ala  
290 295 300

Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser Arg Arg  
305 310 315 320

Gly Ser Phe Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr Phe Ser Ser  
325 330 335

Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr Ala Ser Gly Ser  
340 345 350

Ser Ala Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala  
355 360

<210> 93

<211

> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 93

Gly Gly Gly Ser

1