



(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) 선행기술조사문헌

JP2011521897 A

US20150151010 A1

(73) 특허권자

아이티아이 헬스, 인크.

미국 22903 버지니아주 살러츠빌 # 301 올드 아이  
비 웨이 315

(72) 발명자

캘리, 김벌리, 에이.

미국 23063 버지니아주 구치랜드 베이베리 레인  
3272

디마스트로마테오, 줄리앙

미국 22901 버지니아주 살러츠빌 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

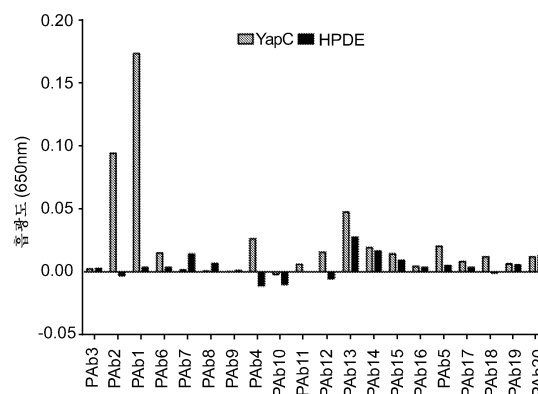
## (57) 요약

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

대표도 - 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 면역조절 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')<sub>2</sub> 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 결합된 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**

## 기술분야

### 관련 출원

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.

## 배경기술

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)).

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)).

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)).

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

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 브렌투시맙 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, 아포토시스를 촉발한다).

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 서열식별번호: 92로 기재된 아미노산 서열에 특이적으로 결합한다.

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')<sub>2</sub> 단편, 어피바디, 또는 Fv 단편이다.

- [0023] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 플렉틴-1에 대해 표적화된 항체-약물 집합체에 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 면역조절 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 시험관내 확인을 나타낸다.

도 2는 세포 사멸 검정법을 사용한 세포주의 추가적인 시험관내 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 아팍토시스에 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 아팍토시스를 겪었음을 나타낸다. \*, p<0.05.

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

도 7a-7c는 YapC 암 세포에서의 PAb1과 튜블린의 공동-국소화를 나타낸다. 도 7a는 튜블린 염색 후의 YapC 세포의 공초점 현미경검사 영상을 나타낸다. 도 7b는 PAb1 염색 후의 YapC 세포의 공초점 현미경검사 영상을 나타낸다. 도 7c는 튜블린 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 PAb1이 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 무린(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 형성 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 신생물발암 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, 이들 중 몇몇은 서브클래스 (아이스타입), 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 힌지 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 추가변 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 추가변 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 추가변 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] <표 1>

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

<표 2>

항체	중쇄 가변 영역	경쇄 가변 영역
PAb2		
아미노산:	서열식별번호: 24	서열식별번호: 46
핵산:	서열식별번호: 13	서열식별번호: 35
PAb1		
아미노산:	서열식별번호: 68	서열식별번호: 90
핵산:	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  $C_k$  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 무린 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 겹, 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, 바람직하게는 적어도 90% 동일성, 더욱 바람직하게는 97% 초과와 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 것은 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')<sub>2</sub>, 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 디설피드 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 펩티드 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 디설피드 결합이 있는 Fv를 지칭하도록 본원에서 사용된다.
- [0064] F(ab')<sub>2</sub> 단편은 pH 4.0-4.5에서 펩신 효소로 소화시킴으로써 면역글로불린 (전형적으로 IgG)으로부터 수득되는 것과 본질적으로 등가인 항원 결합 단편이다. 이러한 단편은 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0065] Fab 단편은 F(ab')<sub>2</sub> 단편 내의 2개의 중쇄 조각을 연결하는 디설피드 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 분리할 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 펩티드 (예를 들어, 입체형상 에피토프로서 스캐폴드 내에 있거나 또는 선형 에피토프로서인 본원에 기술된 에피토프 중 임의의 것)가 면역원으로 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(Cabilly) 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, 캘리포니아주 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, 사카로마이세스(*Saccharomyces*)) 속의 것, 특히 에스. 세레비시아에(*S. cerevisiae*) 종의 것이다. "원핵생물"이라는 용어는 항체 또는 상응하는 면역글로불린쇄의 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 면역글로불린쇄는 글리코실화될 수 있거나 또는 글리코실화되지 않을 수 있다. 항체 또는 상응하는 면역글로불린쇄는 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 및 중쇄, 기타 면역글로불린 형태, 또는 항원 결합 단편을 황산암모늄 침전, 친화성 칼럼, 칼럼 크로마토그래피, 겔 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 역가가 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 표지제의 활성을 측정함으로써, 항혈청 내의 항체 역가의 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 사용된 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℃ 내지 약 40℃, 바람직하게는 약 30℃ 내지 약 37℃에서 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% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI 1640 배지, 1% 내지 10% 소 태아 혈청을 함유하는 GIT 배지, 하이브리도마 배양용 무혈청 배지 (SFM-101, 닛스이 세이야쿠(Nissui Seiyaku)) 등을 사용할 수 있다. 일반적으로, 배양은 20℃ 내지 40℃, 바람직하게는 37℃에서 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 분리함으로써 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 이중성인 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 육종 바이러스), 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 세포의 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 펩티드를 포함하는 융합 단백질을 코딩하는 이중성 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)을 함유하는 벡터가 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.
- [0089] 변형
- [0090] 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 피옥시다제, 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, 움벨리페론, 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 ( $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), 탈륨 ( $^{201}\text{Tl}$ ), 갈륨 ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ), 팔라듐 ( $^{103}\text{Pd}$ ), 몰리브데넘 ( $^{99}\text{Mo}$ ), 제논 ( $^{133}\text{Xe}$ ), 불소 ( $^{18}\text{F}$ ),  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{140}\text{La}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{54}\text{Mn}$ ,  $^{75}\text{Se}$ , 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, 시클리무스 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 반데르발스힘에 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 펩티드 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, 펩티드 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, GGGG; 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)다이리딘 (PTD)을 포함한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 표적화된 작용제는 생리학상 불활성인 나노입자를 포함한다. 암 세포를 영상화하기 위해 개발되어 사용되는 나노입자의 예는 단리된 펩티드 리간드 및 파지 디스플레이 펩티드와 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.

[0095] 제약 조성물

[0096] 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, 향균 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 비혼화성이 지 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 중점, 화합물의 약역학, 치료되는 질환 (예를 들어, 플렉틴-1의 표면 발현을 특징으로 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 조성물 내에 포함될 치료적 유효량은, 각각의 경우에, 여러 요인, 예를 들어, 치료될 환자의 유형, 체격 및 상태, 의도되는 투여 방식, 의도되는 투여 형태가 혼합될 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 처치 체계를 계획할 수 있고, 이는 실질적인 독성을 야기하지 않지만 특정 대상체를 치료하는데 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 벡터로서 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); 에멀썸(Emulsome); ISCOM; 리포솜; 생박테리아 벡터 (예를 들어, 살모넬라(*Salmonella*), 에셰리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 바실루스 칼메트-게린(*Bacillus Calmette-Guerin*), 시겔라(*Shigella*), 락토바실루스(*Lactobacillus*)); 생바이러스 벡터 (예를 들어, 우두, 아데노바이러스, 헤르페스 심플렉스); 마이크로소피어; 핵산 백신; 중합체 (예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 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 겔, 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 겔 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 제약 제제 형태는, 예를 들어, 흡입용 수성 또는 염수 용액이거나, 마이크로캡슐화되거나, 코클리에이트화되거나, 미세 금 입자 상에 코팅되거나, 리포솜에 함유되거나, 분무되거나, 에어로졸이거나, 피부 내로 이식하기 위한 펠릿이거나, 또는 피부 내로 금을 날카로운 물체 상에 건조된다. 제약 조성물은 과립, 분말, 정제, 코팅 정제, (마이크로)캡슐, 좌약, 시럽, 에멀션, 현탁액, 크림, 점적제, 또는 활성 화합물이 지연 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); 붕산 및 염 (0.5-2.5% w/v); 및 인산 및 염 (0.8-2% w/v)을 포함한다. 적절한 보존제는 벤즈알코늄 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 앰플이다. 고체 투약 단위는 정제, 캡슐 및 좌약이다.
- [0114] *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, 아파토시스를 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, 림프종 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, 림프종, 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 네블라이저를 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, 현탁액 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 현탁될 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, 네블라이저 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 기재 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 현탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있고, 제형제 예컨대 현탁, 안정화 및/또는 분산 작용제를 함유할 수 있다.

[0125] 비경구 투여용 제약 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수성 용액을 포함한다. 추가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 적합한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의적으로, 현탁액은 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 기재 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 예를 들어 함유하는, 직장 또는 질 조성물 예컨대 좌약 또는 정제 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, 펌프-기반 하드웨어 전달 시스템을 사용할 수 있고, 이들 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 핵산은 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.

[0131] **면역감정법**

[0132] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 세포, 예를 들어, 암 세포의 표면 상의 플렉틴-1을 원위치에서 또는 시험관 내에서 검출하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체로부터 획득된 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 항원 상의 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 블롯 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 현탁될 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, 림프액), 또는 조직 샘플 (예를 들어, 체장 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, 체장 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 디플루오라이드 (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 방식으로든 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.

[0146] 실시예

[0147] *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 익스프레스-레디(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 β-D-1-티오갈락토피라노사이드 (IPTG)의 농도.

[0149] 원심분리로 세포를 수확하였다. 초음파처리로 세포 펠렛을 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 블롯에 의해 단백질을 분석하였다. 소 혈청 알부민 (BSA)을 표준물로 사용하여, 브래드포드(Bradford) 단백질 검정법으로 단백질 농도를 결정하였다.

[0150] *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 플레이트하였다. 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.

[0154] <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 회석에 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 벡터 내로 클로닝하였다. 컨센서스 서열을 추론하기 위해, 각각의 쇄의 적어도 5개의 독립적인 양성 클론을 시퀀싱하였다.

[0161] *PAb1* 및 *PAb2*의 모노클로날 항체 시퀀싱

[0162] PAb1 및 PAb2를 하기 절차를 사용하여 시퀀싱하였다. TRIzol® 시약 (앰비온(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)<sup>TM</sup> 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 벡터 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 시퀀싱용으로 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,  $K_d < 1$  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 나타냈다. 도 4g에 나타난 바와 같이, L3.6p1 세포에서의 37°C에서, 4°C에서, 또는 콜드 PAb1과 조합하여 인큐베이션한 후의 내재화된  $^{125}$ I- PAb1 방사능의 측정은 4°C 대 37°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 아팍토시스에 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 아팍토시스 (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-1 mAb EC50 (nM)	세포 생존 최소 (%)	
각질세포	인간	정상	피부	500	80	피팅되지 않음
HFOE	인간	정상	췌장	300	80	330
Si14	인간	정상	심장	4020	55	345
MEK293T	인간	정상	신장	324	32	65
L3.6p1	인간	암	췌장	34	23	5049
YapC	인간	암	췌장	43	19	225
OVCA88	인간	암	난소	63	16	피팅되지 않음
SKOV3	인간	암	난소	53	6	피팅되지 않음

[0170]

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

[0172] YapC 암 세포에서의 PAb1과 튜블린의 공동-국소화를 또한 연구하였다. 튜블린 염색 (도 7a) 및 PAb1 염색 (도 7b) 후의 YapC의 대표적인 공초점 현미경검사 영상이 제시된다. 데이터는 죽어가는 세포의 표면 상에서 튜블린 및 PAb1이 공동-국소화된다는 것을 나타낸다 (도 7c; 화살표). 커플 세포 상에서 PAb1 염색 증가가 또한 관찰되었다.

[0173] PAb1을 사용한 시험관내 검증법

[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 밑줄이 그 어 쥬

MVAGMLMPRDQLRAIYEVLFREGVMVAKKDRRPRSLPHVPGVTNLQVMRAMASLRARG  
LVRETFAWCHFYWYLTNEGIAHLRQYLHLPPEIVPASLQVRVRPVAMVMPARRTPHVQAVQ  
GPLGSPPKRGPLPTEEQRVYRRKELEEVSPTVPVATTQRTLARPGPEPATDERDRVQKK  
TFTKWVNKHLIKAQRHISDLYEDLRDGHNLISLLEVLSGDSLPREKGRMRFHKLQNVQIALD  
YLRHRQVKLVNIRNDDIADGNPKLTLGLIWTIILHFQISDIQVSGQSEDMTAKEKLLWSQRM  
VEGYQGLRCDNFTSSWRDGRLFNAIIHRHKPLLDNMNKVYRQTNLENLDQAFSVAERDLGVT  
RLDPEDVDVPQPDEKSIITYVSSLYDAMPVPDVQDGV RANELQLRWQEYRELVLLLQW  
MRHHTAAFEERRFPSSFEEIEILWSQFLKFKEMELPAKEADKNRSKGIYQSLEGAVQAGQLKV  
PPGYHPLDVEKEWGKLVHVAILEREKQLRSEFERLECLQRIVTKLQMEAGLCEEQLNQADALL  
QSDVRLLAAGKVPQRAGEVERDLKADSMIRLLFNDVQTLKDGRHPQGEQMYRRVYRLHE  
RLVAIRTEYNLRLKAGVAAPATQVAQVTLQSVQRRPELEDSTLRYLQDLLAWVEENQHRVD  
GAEWGVDLPSVEAQLGSHRGLHQSIEEFRAKIERARSDEGQLSPATRGAYRDCLGRDLQYA  
KLLNSSKARLSLESLSHFVAAATKELMWLNEKEEEEVGFWDSDRNTNMTAKKESYSALMR  
ELELKEKKIKELQNAGDRLLREDHPTPTVESFQAALQTQWSWMLQLCCCIEAHLKENAAY  
FQFFSDVREAEGQLKQLQEALRRKYSCDRSATVTRLEDLLQDAQDEKEQLNEYKGHLSGLA  
KRAKAVVQLKPRHPAHPMRGRLPLLAVCDYKQVEVTVHKGDECQLVGPAQPSHWKVLSSS  
GSEAAVPSVCFLVPPPNQEAQEAVTRLEAQHQALVTLWHQLHVDMMKSLLAWSLRRDVQLI  
RSWSLATFRTLKPEEQRQALHSLELHYQAFLRDSQDAGGFGPEDRLMAEREYGSCHHYQQ

[0177]



LLQSLEQGAQEESSRCQRCISELKDIRLQLEACETRTRVHRLRLPLDKEPARECAQRIAEQQKAQ  
 AEVEGLGKGVARLSAEAEKVLAALPEPSPAAPTLRSELELTGKLEQVRSLSAIYLEKLTISLV  
 IRGTQGAEEVLAHHEEQLKEAQAVPATLPELEATKASLKKLRAQAEQQPTFDALRDELGA  
 QEVGERLQQRHGERDVEVERWRERVAQLLERWQAVLAQTDVQRRELEQLGRQLRYRESA  
 DPLGAWLQDARRRQEIQAMPLADSQAVREQLRQEALLEEIERHGEKVEECQRFQAKQYIN  
 AIKDYELQLVTYKAQLEPVASPAKKPKVQSGSESVIQEYVDLRTHYSELTTLSQYIKFISLTL  
 RRMEEEEERLAEQQRAEERERLAEVEAALEKQRQLAEAHQAQAQAEREAKELQQRMQEEV  
 VRREEAAVDAQQKRSIQEELQQLRQSSEAEIQAKARQAEAAERSRLRIEEIRVVRLQLEAT  
 ERQRGGAEGELQALRARAEAEQKRQAQEEAERLRRQVQDESQRKRQAEVELASRVKAE  
 AEAAAREKQRALQALEELRLQAEAAERRLRQAEVERARQVQVALETAQRSAAELQSKRAS  
 AEKTAQLERSLQEEHVAVQALREEAERRAQQAERAREEAERELERWQLKANEALRLRL  
 QAEEVAQQKSLAQAEAEKQKEEAEREARRRGKAEQAVRQRELAEQELEKQRQLAEGTAQ  
 QRLAAEQELIRLRAETEQQEQQRQLLEEELARLQREAAAATQKRQELEAELAKVRAEMEV  
 LASKARAEESRSTSEKSKQRLEAEAGRFRELAEEAARLRALAEAAKRQRQLAEEDAARQRA  
 EAERVLAEKLAAGIATRLKTEAEIALKEKAENERLRLRAEDEAFQRRRLLEEQAQHKADI  
 EERLAQLRKASDSELERQKGLVEDTLRQRRQVEEELALKASFEKAAAGKAELELELGRIRSN  
 AEDTLRSKEQAELEAARQRQLAAEEERRRREAEERVQKSLAEAEAAARQRKAALAEEVERLK  
 AKVEEARRLRERAEQESARQLQLAQEAAQKRLQAEKKAHAFVQQKEQELQQTLLQEQSV  
 LDQLRGEAEAAARRAAEEAEARVQAEREAQSRQVEEAERLKQSAAEQARAQAQAAA  
 EKLKRAEQEAARRAQAEQAALRQKQAADAEMEKKHKKFAEQLTRQKAQVEQELTTLRLQL  
 EETHQKNNLDEELQRLKAEATEAARQRSQVEEELFSVRVQMEELSKLKARIEAENRALILR  
 DKDNTQRFLQEEAEKMKQVAEEAARLSVAAQEAARLRQLAEEDLAQQRALAEKMLKEKM  
 QAVQEATRLKAEAEELLQQQKELAQEQARRLQEDKEQMAQQLAEETQGFQRTLEAERQRQL  
 EMSAEERLKLRLVAEMSRAQARAEEDAQFRKQAEIEGKLRHTELATQEKVTLVQTLEIQR  
 QQSDHDAERLREAIAELEREKEKLQQEAKLLQLKSEEMQTVQEQQLQETQALQQSFLSEKD  
 SLLQRERFIEQEKAKLEQLFQDEVAKAQQQLREEQQRQQQQMEQERQRLVASMEEARRRQHE  
 AEEGVRRKQEELQQLEQQRQEQEELLAENQRLREQLLLEEQHRAALAHSEEVTAQVAA  
 TKTLPNGRDALDGPAAEAPEHSFDGLRRKVSAQRLQEAGILSAEELQRLAQGHITTVDELAR  
 REDVRHYLQGRSSIAGLLKATNEKLSVYAAALQRQLLSPGTALILLEAQAASGFLLDPVRNRR  
 LTVNEAVKEGVVGPGLHHKLLSAERAVTGYKDPYTQQISLFQAMQKGLIVREHGIRLLEAQ  
 IATGGVIDPVHSHRVPVDVAYRRGYFDEEMNRVLADPSDDTKGFFDPNTHENLTYLQLLERC  
 VEDPETGLCLPLTDKAAKGELVYTDSEARDVFEKATVSAPFGKFQGKTVTIWEIINSEYFT  
 AEQRDLRLRQFRTGRITVEKIIIIITVVEEQEQKGRLCFEGRLSLVPAAELLESVIDRELYQQ  
 LQRGERSVRDVAEVDTVRRALRGANVIAGVWLEEAGQKLSIYNALKKDLLPSDMAVALLEA  
 QAGTGHIIDPAT SARLTVDEAVRAGLVGPEFHEKLLSAEKAVTGYRDPYTGQSVSLFQALKK

[0178]

GLIPREQGLRLLLDAQLSTGGIVDPSKSHRVPLDVACARGCLDEETSRALSAPRADAKAYSDPS  
TGEPATYGELQQRCPDQLTGLSLLPLSEKAARARQEELYSELQARETFEKTPEVPVGGFK  
GRVTTVWELISSEYFTAEQRQELLRQFRTGKVTVEKVIKILITIVEEVETLRQERLSFSGLRAPV  
PASELLASGVLRAQFEQLKDGTTVKDLSELGSVRTLQGGSGCLAGIYLEDTKEKVSIEAM  
RRGLLRATTAALLLEAQAATGFLVDPVRNQRQLYVHEAVKAGVVGPPELHEQLLSAEKAVTGY  
RDPYSGSTISLFQAMQKGLVLRQHIGIRLLEAQIATGGIIPVHSHRVPVDVAYQRGYFSEEMN  
RVLADPSDDTKGFFDPNTHENLTYRQLLERCVEDPETGLRLLPLKGAEKAEEVETTQVYTEE  
ETRRAFEETQIDIPGGGSHGGSTMSLWEVMQSDLIPEEQRAQLMADFQAGRVTKERMIIIEII  
EKTEIIRQQGLASYDYVRRRLTAEDLFEARIISLETYNLLREGTRSLREALEAESAWCYLYGTG  
SVAGVYLPGSRQTLISYQALKKGLLSAEVARLLLEAQAATGFLDPVKGERLTVDEAVRKGL  
VGPELHDLRLLSAERAVTGYRDPYTEQTISLFQAMKKELIPTEEALRLLLDAQLATGGIVDPRLG  
FHLPLEVAYQRGYLNKDTHTDQLSEPSEVRSYVDPSTDERLSYTQLLRRRCRRDDGTGQLLLPL  
SDARKLTFRGLRKQITMEELVRSQVMDEATALQREGLTSIEEVTKNLQKFLEGTSCIAGVFV  
DATKERLSVYQAMKKGIIRPGTAFELLEAQAATGYVIDPIKGLKLTVEEAVRMGIVGPFEKD  
KLLSAERAVTGYKDPYSGKLISLFQAMKKGLILKDHGIRLLEAQIATGGIIPESHRLPVEVA  
YKRGLFDEEMNEILTDPSSDDTKGFFDPNTEENLTYLQLMERCITDPQTGLCLLPLKEKKRERK  
TSSKSSVRKRRVIVDPETGKEMSVYEAYRKGLIDHQTYLELSECEWEEITISSSDGVVKS  
MIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGTSLITEFADMLSGNAGGFRSRSSSVGSSSSY  
PISPAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQA  
CTGGIIPSTGERFPVTDVAVNKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLY  
YEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTGRVPLDEALQRGTVDARTAQKLRDVGAYSKYLTCPKTK  
LKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGYSPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRR  
GSFDTGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPESAVA

[0179]

[0180]

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

MRSHHHHHHHHHRSRGTD**DDDDK**AMADIGSEFELRRQACGFRSRSSSVGSSSSYPIS  
PAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQA  
CTGGIIPSTGERFPVTDVAVNKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQAL  
KKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTGRVPLDEALQRGTVDARTAQKLRDVG  
AYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGYSPYSVSGSGST  
AGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDTGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSSLGGPESA  
VA.

[0181]

[0182]

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

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLT  
QSMARIYIADKHNLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYGVSRISYKDFETLKVDFLSKLPEMLKMF  
EDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPOIDKYLKSSKYI  
AWPLOGWQATFGGGDHPPKSDLVPRGSEFELRRQACGFRSRSSSVGSSSSYPISPAVSRTQLA  
SWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQA  
CTGGIIPSTGERFPVTDVAVNKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEAGQRFLEVQY  
LTGGLIEPDTGRVPLDEALQRGTVDARTAQKLRDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSM  
VEEGTGLRLLEAAAQSTKGYSPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDTGSGFSMT  
FSSSSYSSSGYGRRYASGSSSLGGPESAVA.

[0183]

[0184] Pab2 서열

명칭	서열	서열 식별 번호
Pab2 중쇄	ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTA AAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGACTTGGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAACTCTCCTGT GCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAGGTATGGCATGTCTTG GGTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCA ACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAG TATGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAG AACACCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGG ACACAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGGGGGTATGGTAA CTACTCTTACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCT CAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCATCTGTC TATCCACTGGCCCCCTGGATCTGCTGCCAAACTAACTCCAT GGTGACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATTTCCTGAGC CAGTGACAGTGACCTGGAACCTCTGGATCCCTGTCCAGCGGT GTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACAC TCTGAGCAGCTCAGTGA CTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCA GCGAGACCGTCACCTGCAACGTTGCCACCCGCCAGCAG CACCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCAGGGATTGTGGT TGTAAGCCTTG CATATGTACAGTCCCAGAGTATCATCTGT CTTCATCTTCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTA CTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACATCAGC AAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGA TGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCGGGAGGAG	4

[0185]

	CAGTTCAACAGCACTTTCCGCTCAGTCAGTGAAC TTCCCAT CATGCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGC AGGGTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGT GTACACCATTTCCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGAT AAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTGA AGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAAATGGGCAGCCAGCG GAGAACTACAAGAACA CTAGCCCATCATGGACACAGATG GCTCTTACTTCGTCTACAGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGC AACTGGGAGGCAGGAAATACTTTACCTGCTCTGTGTTACA TGAGGGCCTGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCC CACTCTCTGGTAAATGA	
Pab2 중쇄 리더	ATGAAC TTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTA AAAGGTGTCCAGTGT	5
Pab2 중쇄 FR1	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGC CTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCT ACTTTCAGT	6
Pab2 중쇄 CDR1	AGGTATGGCATGTCT	7
Pab2 중쇄 FR2	TGGGTT CGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTGCG CA	8
Pab2 중쇄 CDR2	ACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAG TATGAAGGGG	9
Pab2 중쇄 FR 3	CGATTCAACATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGT ACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCAT GTATTACTGTGCAAGA	10
Pab2 중쇄 CDR3	CGGGGGTATGGTAACCTACTCTTACTATGGTATGGACTAC	11
Pab2 중쇄 FR 4	TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	12
Pab2 중쇄 가변 영역	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGC CTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCT ACTTTCAGTAGGTATGGCATGTCTTGGGTTCCGCCAGACTCC AGACAAGAGGCTGGAGTGGGTGCGCAACCATTAGTATTGGT GGTACTTACACCTACTATCCAGACAGTATGAAGGGGCGATT CACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTG CAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATT ACTGTGCAAGACGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGT ATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTC A	13
Pab2 중쇄 불변 영역	GCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCTGG ATCTGTGCCCCAACTAACTCCATGGTGACCTGGGATGCC TGGTCAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGG AACTCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCAGC TGTCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGA CTGTCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGTCACCTGC AACGTTGCCCACCCGGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAGA AAATTGTGCCCAGGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCAATGT ACAGTCCCAGAAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCC GCCAAGGATGTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCA CGTGTGTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGGT CCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAG CTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACTTT CCGCTCAGTCAGTGAAC TTCCCATCATGCACCAGGACTGGC TCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGC	14

[0186]

	TTTCCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAG GCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCACCTCCC AAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCA TGATAACAGACTTCTTCCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGG CAGTGGAAATGGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACA AGCCCCATATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGC AAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATA CTTTCACCTGCTCTGTGTACATGAGGGCCTGCACAACCAC CATACTGAGAAGAGCCTCTCCCACTCTCTCTGGTAAA	
Pab2 중쇄	MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVKPGGSLKLS SGFTFSRYGMSWVRQTPDKRLEWVATISIGGTYTYYPDS MKG RFTISRDNAKNTLYLQMSLSEDTAMYYCARRGYGNYS YY GMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQA TNSMVTGLG CLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPA VLQSD	15
Pab2 중쇄 리더	MNFGLSLIFLALILKGVQC	16
Pab2 중쇄 FR1	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFS	17
Pab2 중쇄 CDR1	RYGMS	18
Pab2 중쇄 FR2	WVRQTPDKRLEWVA	19
Pab2 중쇄 CDR2	TISIGGTYTYYPDSMKG	20
Pab2 중쇄 FR 3	RFTISRDNAKNTLYLQMSLSEDTAMYYCAR	21
Pab2 중쇄 CDR3	RGYGNYSYGM DY	22
Pab2 중쇄 FR 4	WGQGTSTVTVSS	23
Pab2 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSRYGMSWVRQ TPDKRLEWVATISIGGTYTYYPDSMKG RFTISRDNAKN TLYLQMS SLKSEDTAMYYCARRGYGNYSYGM DYWGQ GTSTVTVSS	24
Pab2 중쇄 불변 영역	AKTTPPSVYPLAPGSAQA TNSMVTGLGCLVKGYFPEP VTVTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSS TWPSETVTCNVA HPASSTKVDDKKIVPRDCGCKPCIC TVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPKVTCVVVDISKD DPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQ FNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAPAPIEKTISKTKGRPKA PQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPMIDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEA GNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGK	25
Pab2 경쇄	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCT CTG GATCCCTGGATCCACTGCAGATATTGTGATGACG CAGGCTG CATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATC AGCTTCCATC TCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTA CATAGTAATGGCAT CACTTATTGTATTGGTATCTGCAG AAGCCAGGCCAGTCTC CTCAGCTCCTGATTTATCAGAT GTCCAACCTGCTCAGGA GTCCCAGACAGGTTCACTAG CAGTGGGTCAGGAAGTATT TCACACTGAGAATCAGCAG AGTGGAGGCTGAGGATGTGGG TGTTTATTACTGTGCT CAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTT CGGTGCTGGG ACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCT GCACCAAC TGATCCATCTCCCACTCAGTGAGCAGTT AACATCTGG AGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACT TCTAC CCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGG CAGTGAACGACAAAAATGGCGTCTGAACAGTTGGACT GAT CAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAG CACCC TCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATA ACAGCTA TACCTGTGAGGCCACTACAAGACATCAACTT CACCCATTG TCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTAG	26

[0187]

Pab2 경쇄 리더	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTG GATCCCTGGATCCACTGCA	27
Pab2 경쇄 FR1	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCAC TCTTGGAAACATCAGCTTCCATCTCCTGC	28
Pab2 경쇄 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTA TTTGAT	29
Pab2 경쇄 FR2	TGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGAT TTAT	30
Pab2 경쇄 CDR2	CAGATGTCCAACCTTGCCTCA	31
Pab2 경쇄 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTG ATTTCACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGT GGGTGTTTATTACTGT	32
Pab2 경쇄 CDR3	GCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACG	33
Pab2 경쇄 FR 4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	34
Pab2 경쇄 가변 영역	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCAC TCTTGGAAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTC TAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGT ATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTG ATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAG GTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTCACTGAGA ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACT GTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGG ACCAAGCTGGAGCTGAAA	35
Pab2 경쇄 불변 영역	CTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTTCGGTGCTG GGACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAAC TGTATCCATCTTCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTG GAGGTGCCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCC AAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAAC GACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAG CAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCTCACGTTG ACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTG AGGCCACTCACA AGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAAT GAGTGT	36
Pab2 경쇄	MRFSAQLLGLLVLPWGSTADIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC RSSKSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDR FSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGYYCAQNLELPLTFGAGTKL ELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVK WKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNNEC	37
Pab2 경쇄 리더	MRFSAQLLGLLVLPWGSTA	38
Pab2 경쇄 FR1	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC	39
Pab2 경쇄 CDR1	RSSKSLHNSGITYLY	40
Pab2 경쇄 FR2	WYLQKPGQSPQLLIY	41
Pab2 경쇄 CDR2	QMSNLAG	42
Pab2 경쇄 FR 3	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGYYC	43
Pab2 경쇄 CDR3	AQNLELPLT	44
Pab2 경쇄 FR 4	FGAGTKLELK	45
Pab2 경쇄	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLHNSGITYLYWYLQ KPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAED	46

가변 영역	VGYYCAQNLELPLTFGAGTKLELK	
Pab2 경쇄 불변 영역	RADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI DGSRQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNS YTCEATHKTSTSPIVKSFNNEC	47

[0190] Pab1 서열

명칭	서열	서열 식별 번호
Pab1 중쇄	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGC CCAAAGTATCCAAGCACAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGA CCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCT GCAAGGCTTCTGTTTATACCTTCACAGACTATTCAATGCAC TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTAAAGTGGATGG GCTGGATAAACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGA TGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTGGAACCTCTG CCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGA GGACACGGCTAC ATATTTCTGTGCCCCCGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCAAAACACACCCCCA TCAGTCTATCCACTGGCCCCCTGGGTGTGGAGATACAAGTGG TTCTCCGTGACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTACTTCC CTGAGTCAGTGACTGTGACTTGAAGTCTGGATCCCTGTCC AGCAGTGTGCACACCTTCCAGCTCTCCTGCAGTCTGGACT CTACACTATGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCTCCAGCACCT GGCCAAGTCAGACCGTCACCTGCAGCGTTGCTACCCAGCC AGCAGCACCACGGTGGACAAAAAATTGAGCCAGCGGGC CCATTTCAACAATCAACCCCTGTCTCCATGCAAGGAGTGT CACAAATGCCAGCTCCTAACCTCGAGGGTGGACCATCCGT CTTTCATCTTCCCTCCAAATATCAAGGATGTACTCATGATCT CCCTGACACCCAAGGTACGTGTGTGGTGGTGGATGTGAG CGAGGATGACCCAGACGTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAAC AACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAG AGGATTACAACAGTACTATCCGGGTGGTCAGCACCCCTCCCC ATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAAT GCAAGGTCAACAACAAAGACCTCCCATCACCCATCGAGAG AACCATCTCAAAAATTAAGGGCTAGTCAGAGCTCCACAA GTATACATCTTGCCGCCACCAGCAGAGCAGTTGTCCAGGA AAGATGTCAGTCTCACTTGCCTGGTCGTGGGCTTCAACCCT GGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCATACAG AGGAGAACTACAAGGACACCGCACCAGTCTGGACTCTGA CGGTTCTTACTTCATATATAGCAAGCTCAATATGAAAACAA GCAAGTGGGAGAAAAACAGATTCCTTCTCATG CAACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAAATTACTACCTGAAG AAGACCATCTCCCGGTCTCCGGGTAAATGA	48
Pab1 중쇄 리더	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGC CCAAAGTATCCAAGCA	49
Pab1 중쇄 FR1	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGC CTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTAT	50

[0191]



	ACCTTCACA	
Pab1 중쇄 CDR1	GACTATTCAATGCAC	51
Pab1 중쇄 FR2	TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTAAAGTGGATGG GC	52
Pab1 중쇄 CDR2	TGGATAAACACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATG ACTTCAAGGGA	53
Pab1 중쇄 FR 3	CGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTAT TTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCCCCC	54
Pab1 중쇄 CDR3	GGAGGGTTTGCTTAC	55
Pab1 중쇄 FR 4	TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	56
Pab1 중쇄 가변 영역	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGC CTGGAGAGACAGTCAAGATCTCTGCAAGGCTTCTGGTTAT ACCTTCACAGACTATTCAATGCACTGGGTGAAGCAGGCTCC AGGAAAGGGTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACTGAG ACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGACGGT TTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGC AGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTT CTGTGCCCCCGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTC TGGTCACTGTCTCTGCA	57
Pab1 중쇄 불변 영역	GCCAAAACAACCCCCATCAGTCTATCCACTGGCCCTGG GTGTGGAGATACAACCTGGTTCCTCCGTGACTCTGGGATGCC TGGTCAAGGGCTACTTCCCTGAGTCACTGACTGTGACTTGG AACTCTGGATCCCTGTCCAGCAGTGTGCACACCTTCCAGC TCTCTGCAGTCTGGACTCTACACTATGAGCAGCTCAGTGA CTGTCCCTCCAGCACCTGGCCAAGTCAGACCGTCACTGC AGCGTTGCTCACCCAGCCAGCAGCACCACGGTGGACAAAA AACTTGAGCCCAGCGGGCCATTTCACAATCAACCCCTGT CCTCCATGCAAGGAGTGTCAAAAATGCCAGCTCCTAACCT CGAGGGTGGACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAATATCA AGGATGTACTCATGATCTCCCTGACACCCAAGGTCACTGT GTGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCCAGA TCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCA GACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTATCCGG GTGGTCAGCACCTCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGA GTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAAGACCT CCCATCACCCATCGAGAGAACCATCTCAAAAATTAAAGGG CTAGTCAGAGCTCCACAAGTATACATCTTGCCGCCACCAGC AGAGCAGTT GTCCAGGAAAGATGTCACTCTCACTTGCCTGGTCTGGGGCT TCAACCTGGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGG GCATACAGAGGAGAACTACAAGGACACCGCACCACTCTG GACTCTGACGGTTCTTACTTCATATATAGCAAGCTCAATAT GAAAACAAGCAAGTGGGAGAAAAACAGATTCTTCTCATGC AACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAAATTACTACCTGAAGA AGACCATCTCCCGGTCTCCGGGTAAA	58
Pab1 중쇄	MAWVWTLFLMAAAQSIQAQIQLVQSGPELKKPGETVKISCK ASGYTFTDYSMHVVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADD FKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCAPGGFAYWG QGTLVTVSAAKTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYF PESVTVTWNSGLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWP SQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECKCPA	59

[0192]



	PNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMSLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQI SWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMMSG KEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPAEQLSR KDVSLTCLVVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSGD SYFIYSKLNMKTSKWEKTDSEFCNVRHEGLKNYYLKKTISRSP GK	
Pab1 중쇄 리더	MAWVWTLFLMAAAQSIQA	60
Pab1 중쇄 FR1	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	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	WGQGLTVTSA	67
PAb1 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPG KGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQIN NLKNEDTATYFCAPGGFAYWGQGLTVTSA	68
PAb1 중쇄 불변 영역	AKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWN SGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCVA HPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECKCPAPNLEGGPSV FIFPPNIKDVLMSLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWVNNVE VHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMMSGKEFKCKVN NKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPAEQLSRKDVSLTCLV VGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSGDGYSYFIYSKLN MKTSKWEKTDSEFCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK	69
PAb1 경쇄	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGCTCTG GATCCCTGGAGCCATTGGGGATATTGTGATGACTCAGGCTG CACCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATC TCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAA CACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTC CTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCCTCAGGA GTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCAGGAAGTCTTT CACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGT GTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACGTT CGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCT GCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTT AACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACT TCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGG CAGTGAACGACAAAAATGGCGTCTGAAACAGTTGGACTGAT CAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCC TCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTA TACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCACCATTG TCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTAG	70
PAb1 경쇄 리더	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGCTCTG GATCCCTGGAGCCATTGGG	71
PAb1 경쇄 FR1	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTAC TCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC	72
PAb1 경쇄 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTA CTTGTAT	73
PAb1 경쇄 FR2	TGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGAT ATAT	74

[0193]

PAb1 경쇄 CDR2	CGGATGTCCAACCTTGCCTCA	75
PAb1 경쇄 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTG CTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGT GGGTGTTTATTACTGT	76
PAb1 경쇄 CDR3	ATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACG	77
PAb1 경쇄 FR 4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	78
PAb1 경쇄 가변 영역	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTAC TCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGA GTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTGTATTGGTTC CTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCG GATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCAGGAACTGCTTTCACACTGAGAATCAGTAG AGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAAC ATCTAGAATATCCGCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	79
PAb1 경쇄 불변 영역	CGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATC CAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCT TCTTGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGG AAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAAATGGCGTCTGAACA GTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCAT GAGCAGCACCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGA CATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAA CTTCAACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT	80
PAb1 경쇄	MRCLAFLGLLVLPWGAIGDIVMTQAAPSVPTPGESVSISC RSSKSLHNSNGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASGVPD RFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVIYCMQHLEYPLTFGAGT KLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINV KWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYE RHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRENC	81
PAb1 경쇄 리더	MRCLAFLGLLVLPWGAIG	82
PAb1 경쇄 FR1	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISC	83
PAb1 경쇄 CDR1	RSSKSLHNSNGNTYLY	84
PAb1 경쇄 FR2	WFLQRPQGSPQLLIY	85
PAb1 경쇄 CDR2	RMSNLAS	86
PAb1 경쇄 FR 3	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVIYCM	87
PAb1 경쇄 CDR3	MQHLEYPLT	88
PAb1 경쇄 FR 4	FGAGTKLELKR	89
PAb1 경쇄 가변 영역	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISC RSSKSLHNSNGNTYLYWFLQ RPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAED VGVIYCMQHLEYPLTFGAGTKLELKR	90
PAb1 경쇄 불변 영역	ADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKID GSRQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYT CEATHKTSTSPIVKSFNRENC	91

[0194]

[0195]

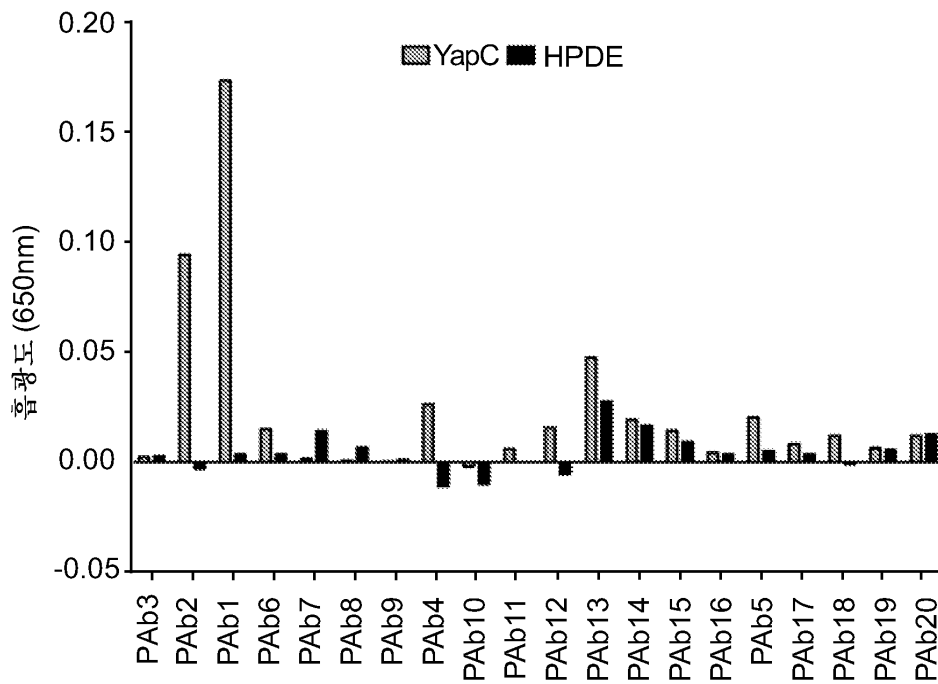
>서열식별번호: 92 - 플렉틴 (헤미데스모솜 단백질 1), 호모 사피엔스; 표적 단백질에 밑줄이 그어짐

SSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGTLSITEFADMLSGNAGGFRSR  
SSSVGSSSSYPISPAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQR  
LLEAQAQCTGGIIPSTGERFPVTDVANKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQ  
ALKKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKL RDVGAYSK  
YLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAQSTKGYYSYSPVSVSGSGSTAGSRTGSRT  
GSRAGSRRGSFDTGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPESAVA

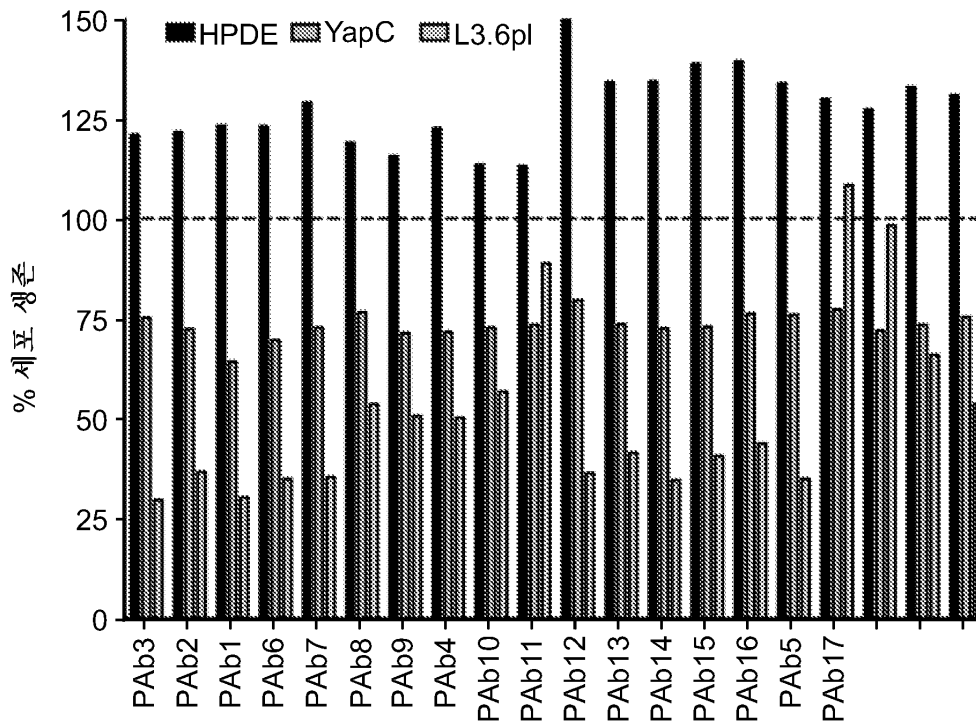
[0196]

도면

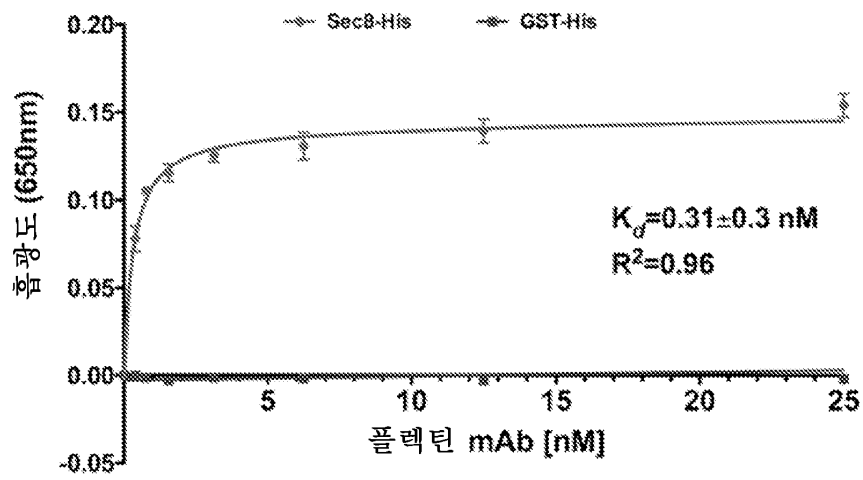
도면1



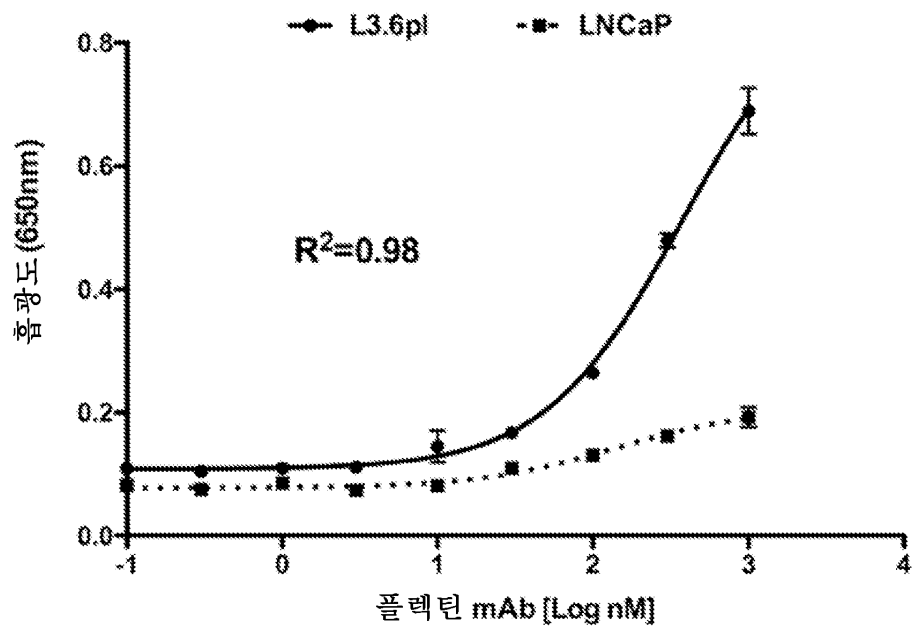
도면2



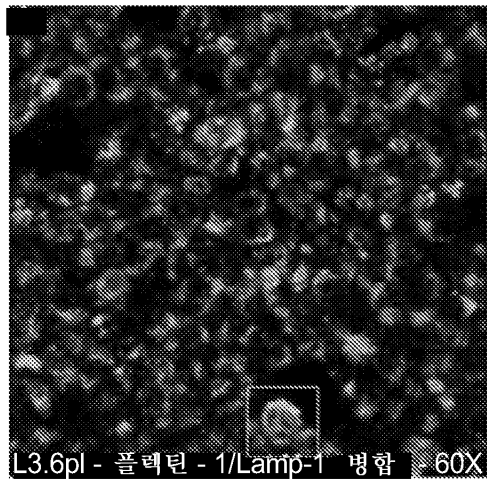
도면3a



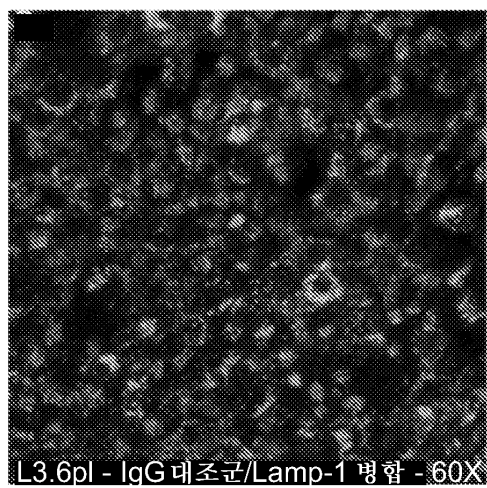
도면3b



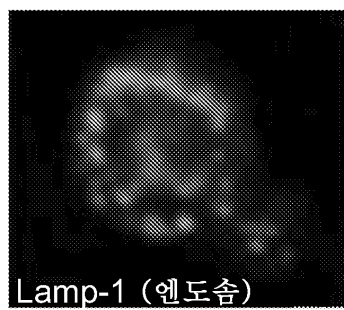
도면4a



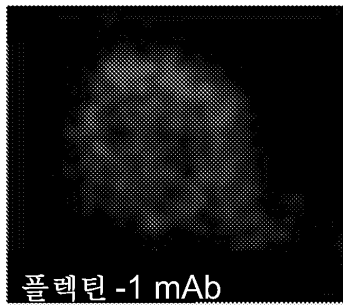
도면4b



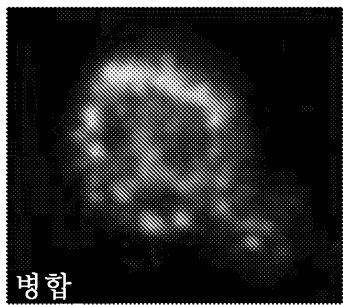
도면4c



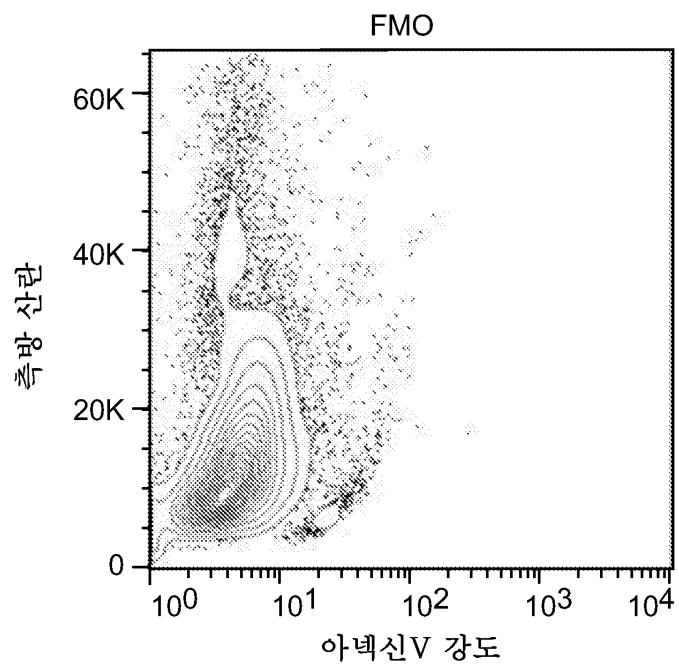
도면4d



도면4e

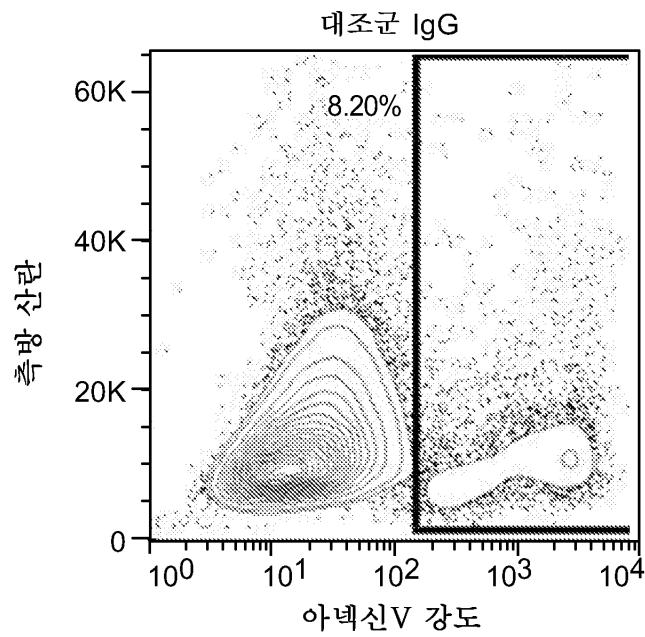


도면5a

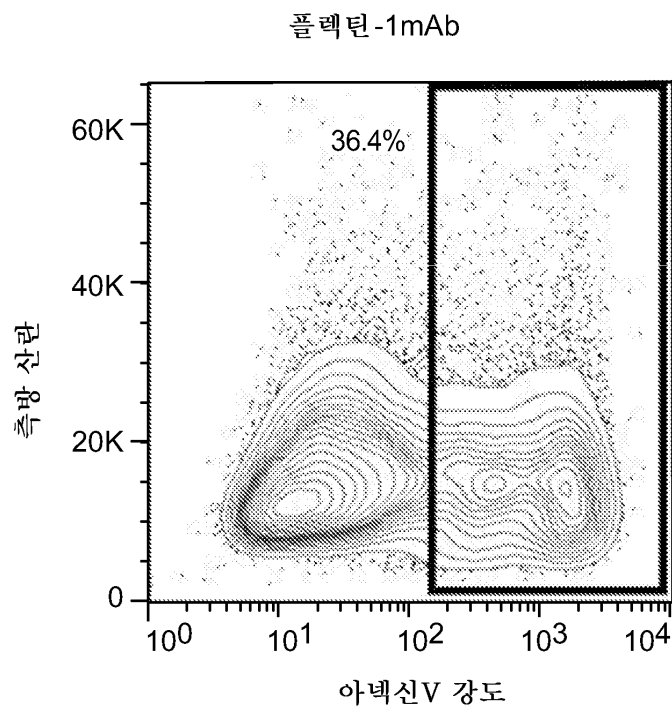




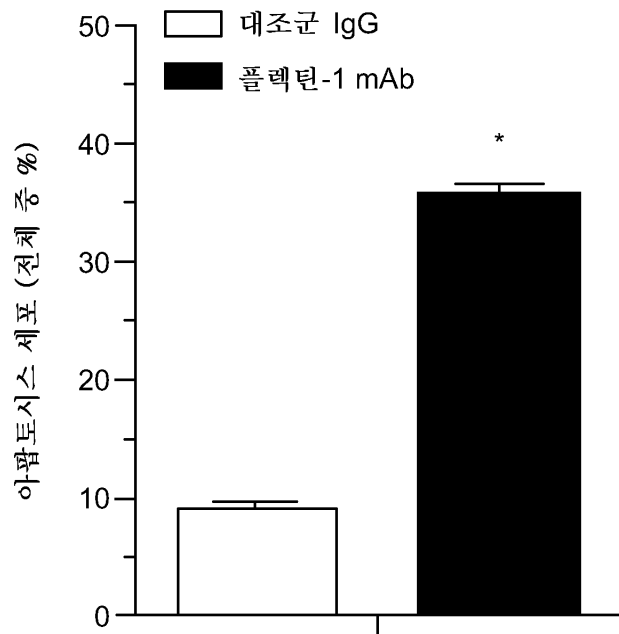
도면5b



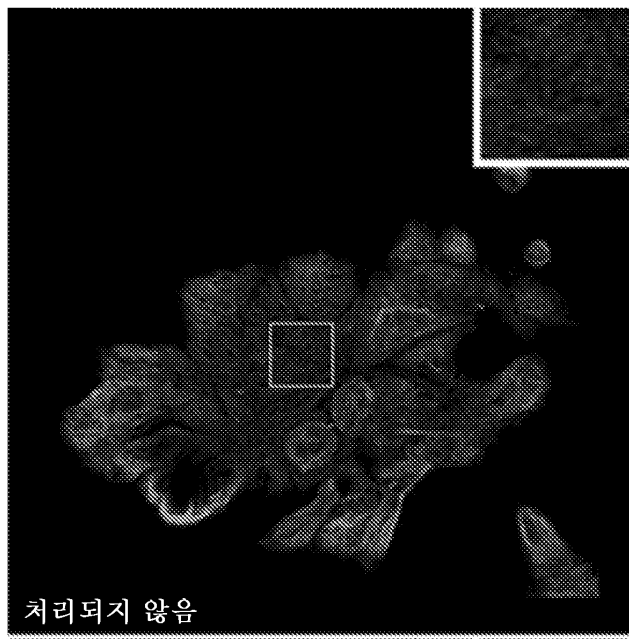
도면5c



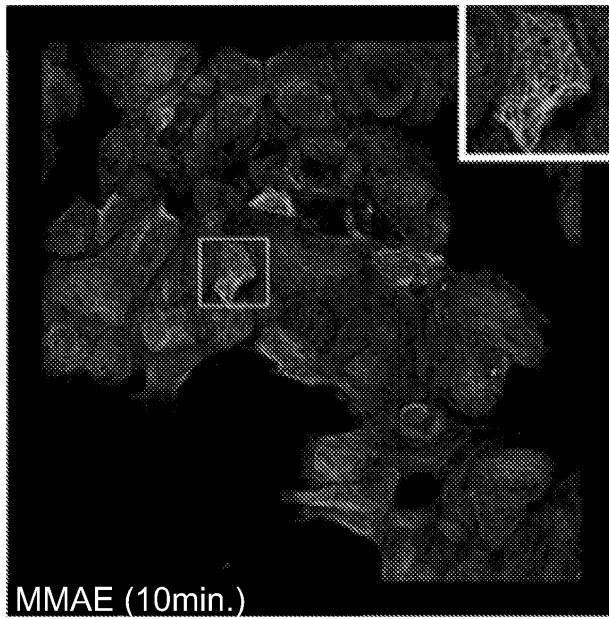
도면5d



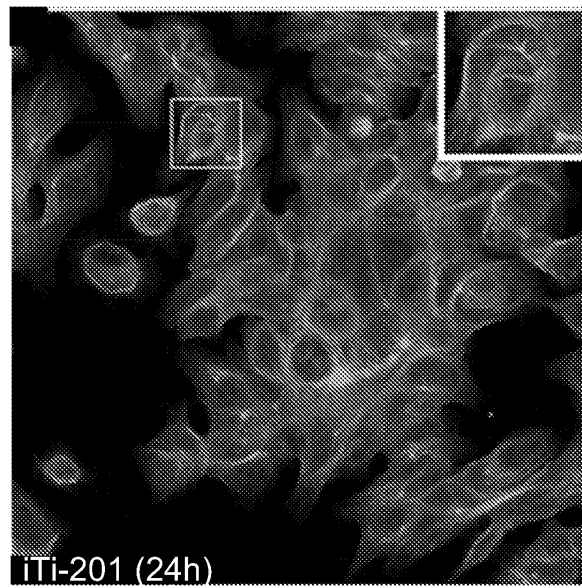
도면6a



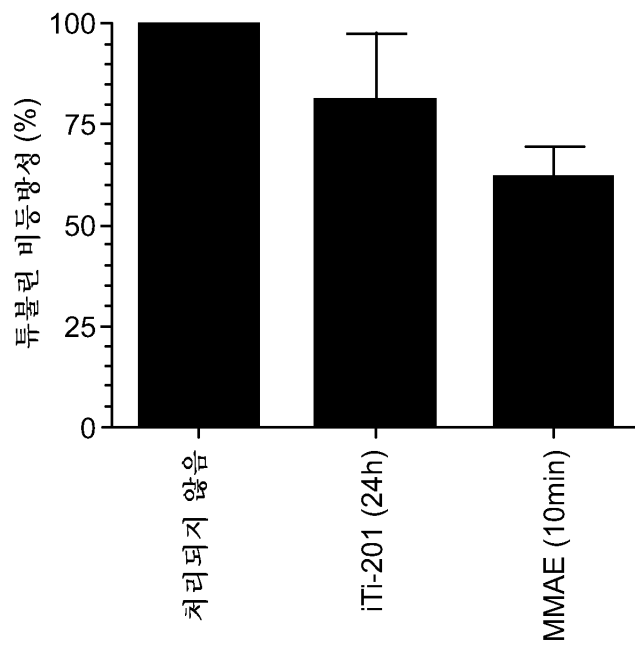
도면6b



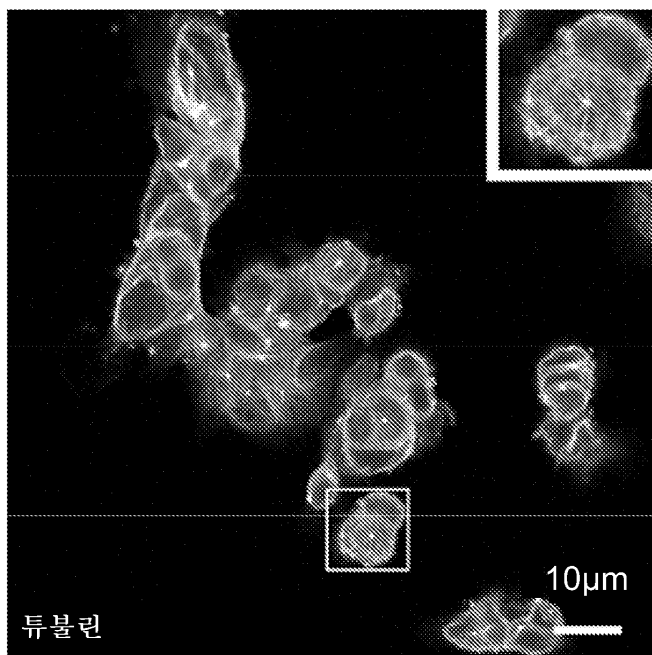
도면6c



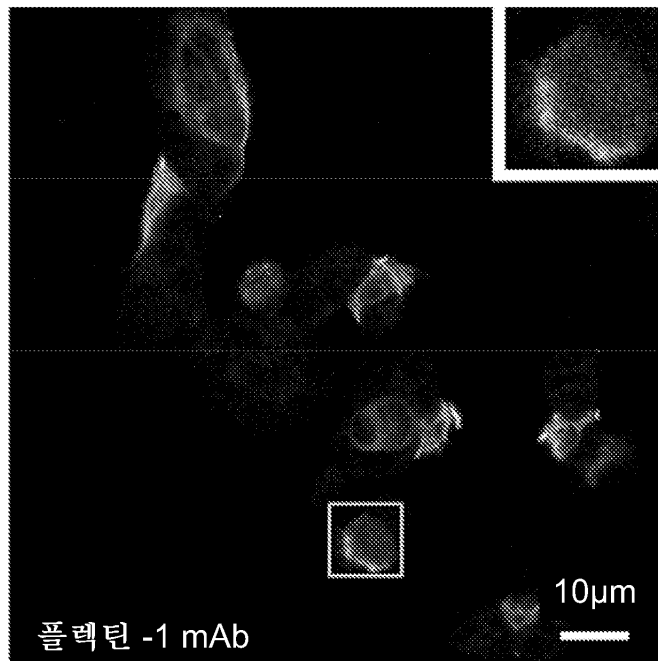
도면6d



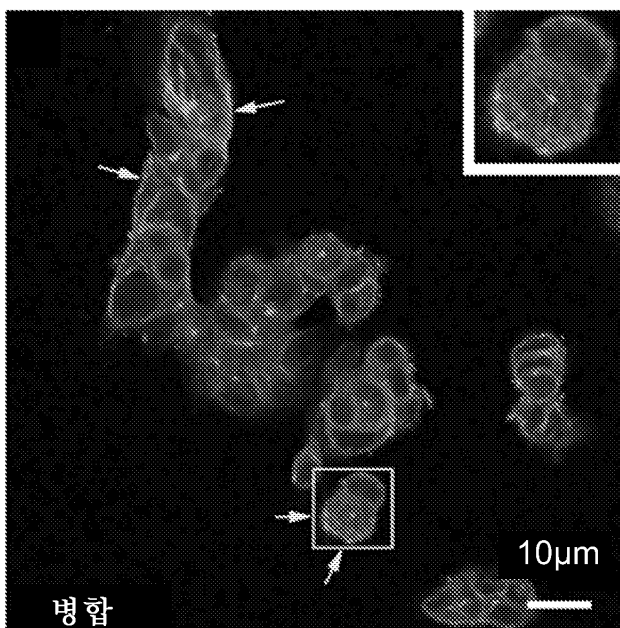
도면7a



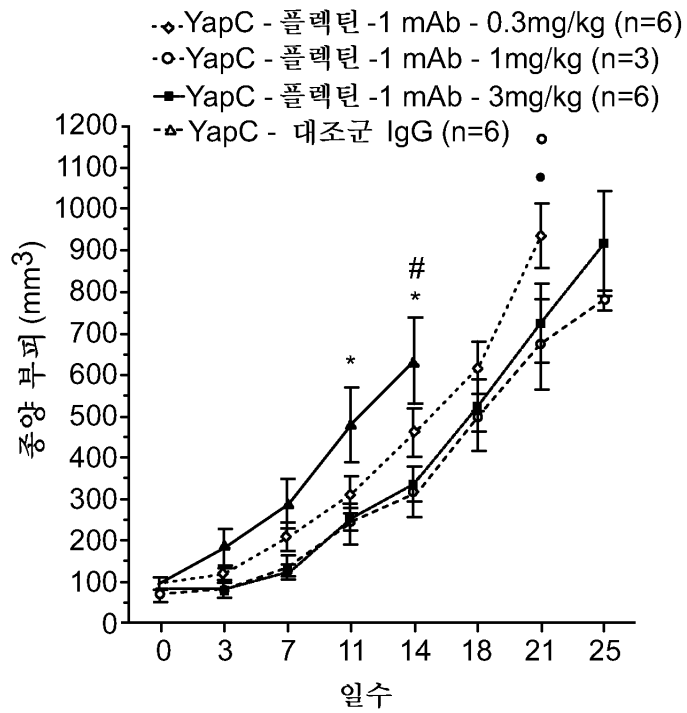
도면7b



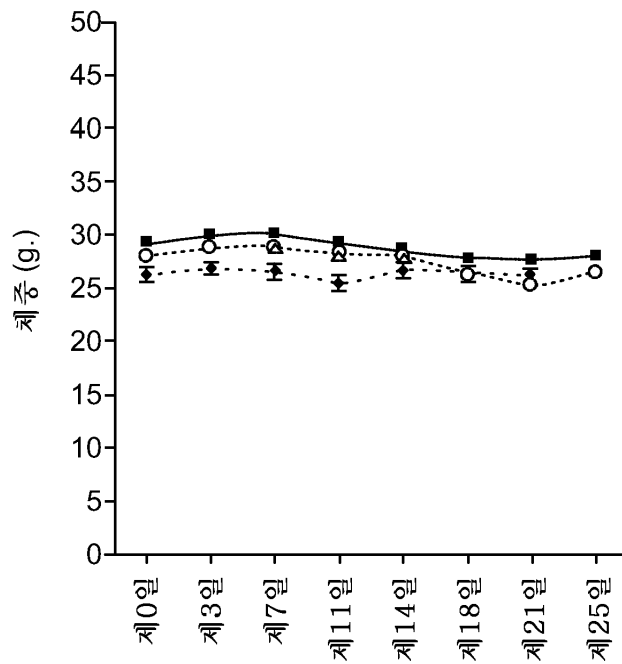
도면7c



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  
 305 310 315 320  
 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  
 385 390 395 400  
 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 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  
  
 465 470 475 480  
 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 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                      800  
 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                      880  
 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                      960  
 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	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 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 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 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 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 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 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

<210> 2

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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 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 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 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 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 Lys 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 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 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 Gly Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val  
385 390 395 400

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 Ala Gln Ser  
450 455 460

Thr Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr  
465 470 475 480

Ala Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser Arg  
485 490 495

Arg Gly Ser Phe Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr Phe Ser  
500 505 510

Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr Ala Ser Gly  
515 520 525

Ser Ser Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala  
530 535 540

<210> 4

<211

> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 4

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gccctcattt taaaaggtgt ccagtgtgag 60  
gtgcagctgg tggagtctgg gggagacttg gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc 120  
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtagg tatggcatgt cttgggttcg ccagactcca 180  
gacaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtattgggt gtacttacac ctactatcca 240  
gacagtatga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300  
caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acgggggtat 360

ggtaactact cttactatgg tatggactac tggggccaag gaacctcagt caccgtctcc 420  
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 480  
aactccatgg tgacctggg atgcctgggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 540  
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 600  
gacctctaca ctctgagcag ctcagtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc 660  
gtacctgca acgttgccc cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 720  
agggtattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 780

ttcccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctccaaagt cacgtgtgtt 840  
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 900  
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 960  
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 1020  
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1080  
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1140  
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag 1200

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1260  
tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1320  
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1380  
cactctctg gtaaatga 1398

<210> 5

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 5

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gccctcattt taaaaggtgt ccagtgt 57

<210> 6

<211

> 90

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 6

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt 90

<210> 7

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 7

aggtatggca tgtct 15

<210> 8

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 8

tgggttcgcc agactccaga caagaggctg gagtgggtcg ca 42

<210> 9

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 9

accattagta ttggtggtac ttacacctac tatccagaca gtatgaagg g 51

<210> 10

<211> 96

<212> DNA



<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 10

cgattcacca tctccagaga caatgccaag aacaccctgt acctgcaaat gagcagtctg 60

aagtctgagg acacagccat gtattactgt gcaaga 96

<210> 11

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 11

cgggggtatg gtaactactc ttactatggg atggactac 39

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 12

tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc tca 33

<210> 13

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 13

gaggtgcagc tggatggagtc tgggggagac ttggtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aggtatggca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtattg gtggtactta cacctactat 180

ccagacagta tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacggggg 300

tatggtaact actcttacta tggatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 14

<211> 972

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 14

```

gccaaaaaga cacccecatc tgtctateca ctggcccctg gatctgctgc caaaactaac      60
tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      120
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      180
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc      240
acctgcaacg ttgccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgccagg      300
gatttgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc      360

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg      420
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      480
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      540
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc      600
aacagtgcag ctttcctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg      660
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc      720
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg      780

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

```

<210> 15

<211> 201

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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 80

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  
145 150 155 160  
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 15  
Val Gln Cys

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

Arg Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 19

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 19

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

1 5 10

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 25

<211> 324

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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                      80  
 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                      160  
 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 Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe 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

atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgctct ggatccctgg atccactgca 60  
gatatgtga tgacgcaggc tgcatctctc aatccagtca ctcttgaac atcagcttcc 120  
atctcctgca ggtctagtaa gagtctcta catagtaatg gcacactta ttgtattgg 180  
tatctgcaga agccaggcca gtctctcag ctctgatit atcagatgtc caaccttgcc 240

tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 300  
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaatct agaacttccg 360  
ctcacgttcg gtgtgggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgctgc accaactgta 420  
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480  
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540  
caaaatggcg tctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600  
agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660

gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 27

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 27

atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgctct ggatccctgg atccactgca 60

<210> 28

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 28

gatattgtga tgacgcagge tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgc 69

<210> 29

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 29

aggtctagta agagtctcct acatagtaat ggcatcactt atttgtat 48

<210> 30

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 30

tggtatctgc agaagccagg ccagctctct cagctcctga tttat 45

<210> 31

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 31

cagatgtcca accttgctc a 21

<210> 32

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 32

ggagtccag acaggttcag tagcagtggg tcaggaactg atttcacact gagaatcagc 60

agagtggagg ctgaggatgt ggggtgtttat tactgt	96
<210> 33	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 33	
gctcaaaatc tagaacttcc gctcacg	27
<210> 34	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 34	
ttcgggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa	30
<210> 35	
<211> 336	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 35	
gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttgaac atcagcttcc	60
atctctgca ggctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta ttgtattgg	120
tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctctgattt atcagatgtc caaccttgcc	180
tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg	300
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa	336
<210> 36	
<211> 382	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 36	

ctgtgctcaa aaictagaac ttccgctcac gtccggtgct gggaccaagc tggagctgaa 60  
acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca tccagtgagc agttaacatc 120  
tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac cccaaagaca tcaatgtcaa 180  
gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg aacagttgga ctgatcagga 240

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

<210> 37

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

<210> 41

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 41

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

1 5 10 15

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 42

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 43

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 48

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 48

atggccttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagcacag 60  
atccagttgg tgcagtcctg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc 120



tgcaaggctt ctggttatac cttcacagac tattcaatgc actgggtgaa gcaggctcca	180
ggaaagggtt taaagtgat gggctggata aacctgaga ctggtgagcc aacatatgca	240
gatgacttca agggacggtt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg	300
cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcccc cggagggttt	360
gcttactggg gccaaaggac tctgttcact gtctctgcag ccaaaacaac acccccatca	420
gtctatccac tggccctcgg gtgtggagat acaactggtt cctccgtgac tctgggatgc	480
ctggtcaagg gctacttccc tgagtcagt actgtgactt ggaactctgg atccctgtcc	540
agcagtgtgc acaccttccc agctctcctg cagtctggac tctacactat gacgactca	600
gtgactgtcc cctccagcac ctggccaagt cagaccgtca cctgcagcgt tgctcaccca	660
gccagcagca ccacggtgga caaaaaactt gagcccagcg ggccatttc aacaatcaac	720
ccctgtctc catgcaagga gtgtcacaaa tgcccagctc ctaacctga gggtaggacca	780
tccgtcttca tcttccctcc aaatatcaag gatgtactca tgatctcct gacaccaag	840
gtcacgtgtg tggtaggtgga tgtgagcgag gatgaccag acgtccagat cagctggttt	900
gtgaacaacg tggaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt	960
actatccggg tggtagcac cctcccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag	1020
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagacctc ccatcaccca tcgagagaac catctcaaaa	1080
attaaagggc tagtcagagc tccacaagta tacatcttgc cgccaccagc agagcagttg	1140
tccaggaaag atgtcagct cacttgctg gtctgtgggt tcaacctgg agacatcagt	1200
gtggagtgga ccagcaatgg gcatacagag gagaactaca aggacaccgc accagtcctg	1260
gactctgacg gtcttactt catatatagc aagctcaata tgaaaacaag caagtgggag	1320
aaaacagatt ccttctcatg caacgtgaga cagagggtc tgaaaaatta ctacctgaag	1380
aagaccatct cccggtctcc gggtaaatga	1410
<210> 49	
<211> 57	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 49	
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagca	57
<210> 50	
<211> 90	

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide  
 <400> 50  
 cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60  
 tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca 90  
 <210> 51  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide  
 <400> 51  
  
 gactattcaa tgcac 15  
 <210> 52  
 <211> 42  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide  
 <400> 52  
 tgggtgaagc aggctccagg aaagggttta aagtggatgg gc 42  
 <210> 53  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide  
 <400> 53  
 tggataaaca ctgagactgg tgagccaaca tatgcagatg acttcaaggg a 51  
 <210> 54  
 <211> 96  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide  
 <400> 54

cggtttgcct tccttttga aacctctgcc agcactgcct atttcagat caacaacctc 60  
 aaaaatgagg acacggctac atatttctgt gcccc 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 ggactctggt cactgtctct gca 33  
 <210> 57  
 <211> 342  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide  
 <400> 57  
 cagatccagt tggcgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60  
 tcctgcaagg ctcttggtta tacctcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120  
 ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggtga gccaacatat 180  
 gcagatgact tcaagggacg gtttccttc tctttgaaa cctctgccag cactgcctat 240  
 ttgcagatca acaacctcaa aatgaggac acggctacat atttctgtgc ccccgagggg 300  
  
 ttgtcttact ggggccaagg gactctggtc actgtctctg ca 342  
 <210> 58  
 <211> 1008  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 58

gccaaaacaa cacccecatc agtctatcca ctggccctg ggtgtggaga tacaactggt	60
tcctccgtga ctctgggatg cctggtaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact	120
tggaaactctg gatccctgtc cagcagtggt cacaccttcc cagctctcct gcagctctga	180
ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggccaag tcagaccgtc	240
acctgcagcg ttgtcaccc agccagcagc accacggtgg aaaaaaact tgagcccagc	300
gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcaca atgccagct	360
cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc	420
atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgggt atgtgagcga ggatgaccca	480
gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc	540
catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagca cctcccat ccagcaccag	600
gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtcaaca acaaagacct cccatcaccc	660
atcgagagaa ccatctcaaa aattaaagg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg	720
ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaactgcct ggtcgtgggc	780
ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac	840
aaggacaccg caccagtcct ggactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat	900
atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt	960
ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccggtctc cgggtaaa	1008

<210> 59

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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 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

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 62

Asp Tyr Ser Met His

1 5

<210> 63

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 63

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

1 5 10

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 64

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

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 66

Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 67

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

1 5 10

<210> 68

<211>

> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide



<400> 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

<210> 69

<211> 336

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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 cttgtgctct ggatccctgg agccattggg 60  
gatatgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcttgaga gtcagtatcc 120  
atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 180

ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatat atcgatgtc caaccttgcc 240  
tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 300  
agtagagtgg aggtgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 360  
ctcacgttcg gtctgggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgtgc accaactgta 420  
tccatcttc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480  
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtga agattgatgg cagtgaacga 540  
caaaatggcg tctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600

agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660  
gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 71

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 71

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg 60

<210> 72

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 72

gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc	60
atctcctgc	69
<210> 73	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 73	
aggtctagta agagtctcct gcatagtaat ggcaacactt acttgat	48
<210> 74	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 74	
tggttcctgc agaggccagg ccagctcct cagctcctga tatat	45
<210> 75	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 75	
cggatgtcca acctgcctc a	21
<210> 76	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 76	
ggagtccag acaggttcag tggcagtggg tcaggaactg ctttcacact gagaatcagt	60
agagtggagg ctgaggatgt ggggtgttat tactgt	96
<210> 77	
<211> 27	

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 77	
atgcaacatc tagaatatcc gctcacg	27
<210> 78	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 78	
ttcgggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa	30
<210> 79	
<211> 336	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 79	
gatattgtga tgactcaggc tgcacctct gtacctgtca ctccctggaga gtcagtatcc	60
atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta ctgtattgg	120
ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcttgatat atcggtatgc caaccttgcc	180
tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc	240
agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg	300
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa	336
<210> 80	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 80	
cggtctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgagca gttaacatct	60
ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag	120

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

<210> 81

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 82

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 83

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 84

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 84

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

1 5 10 15

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 85

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

1 5 10 15

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 86

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 87

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> 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 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

<210> 91

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 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

<210> 92

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 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 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 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