



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년02월21일
(11) 등록번호 10-1235934
(24) 등록일자 2013년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7021297
(22) 출원일자(국제) 2009년03월17일
심사청구일자 2010년09월24일
(85) 번역문제출일자 2010년09월24일
(65) 공개번호 10-2010-0117130
(43) 공개일자 2010년11월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/037349
(87) 국제공개번호 WO 2009/120530
국제공개일자 2009년10월01일
(30) 우선권주장
61/039,907 2008년03월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Acta Crystallographica Section D Biological
Crystallography. 2000, D56, pp.573-580

(73) 특허권자
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터
(72) 발명자
밀리칸, 론, 리, 주니어
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 캄파니
코리트코, 앤드류, 이호르
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 캄파니
온데크, 브라이언, 존
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터 일라이 릴리 앤드 캄파니
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 이미옥

(54) 발명의 명칭 글루카곤 수용체 길항제

(57) 요약

본 발명은 글루카곤 호르몬이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 글루카곤 수용체 폴리펩티드 길항제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 글루카곤이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 고친화력 글루카곤 수용체 항체 또는 이의 Fab 단편, 및 포유류 중에서의 제2형 당뇨병(NIDDM) 및 관련 장애의 치료 또는 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

(i) CDRL1: S A S S S V S Y I H (서열 3);

CDRL2: T T S Y L A H (서열 5); 및

CDRL3: Q Q R S T L P P T (서열 6)

를 포함하는 경쇄; 및

(ii) CDRH1: G D D I T S G Y H D (서열 12);

CDRH2: Y I S Y S G S T X₈ Y X₉ P S L K S (서열 57); 및

CDRH3: P P G Y Y G F G P Y A L D Y (서열 21)

를 포함하는 중쇄

를 포함하고, 여기서, X₈은 Y 또는 Q이고, X₉는 S인, 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 결합을 억제하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, (i) 경쇄가 서열 3의 CDRL1, 서열 5의 CDRL2 및 서열 6의 CDRL3을 포함하고, (ii) 중쇄가 서열 12의 CDRH1, 서열 17의 CDRH2 및 서열 21의 CDRH3을 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 경쇄가 서열 45의 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 중쇄가 서열 47의 가변 영역 서열을 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 서열 65의 경쇄 2개 및 서열 67의 중쇄 2개를 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

청구항 5

유효량의 제1항 또는 제2항에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는, 인간에서 제1형 또는 제2형 당뇨병을 치료하거나 체중 감소를 달성하기 위한 제약 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 글루카곤 호르몬이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 글루카곤 수용체 폴리펩티드 길항제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 글루카곤이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 고친화력 글루카곤 수용체 항체 또는 이의 Fab 단편, 및 포유류 중에서의 제2형 당뇨병 (NIDDM) 및 관련 장애의 치료 또는 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 글루카곤은 낮은 혈당 수준에 응답하여 췌장 α -세포에 의해 생산되는 아미노산 29개의 펩티드 호르몬이다. 글루카곤은 간세포 표면 상의 막-회합형 글루카곤 수용체에 결합하고, 이는 G-단백질 신호 전달 캐스케이드를 촉발하여, 세포내 고리형 AMP를 활성화시키고 신생(denovo) 합성 (글루코스신합성) 및 글리코겐 파괴 (글리코겐분해)를 통한 글루코스의 방출에 이른다.
- [0003] 울슨(Unson) 등은 래트 수용체의 2개의 세포외 부분에 상응하는 합성 펩티드들에 대해 생성된 폴리클로날 항체를 개시하였다. 개시된 분석법에서, 아미노산 잔기 126-137 및 206-219에 대해 생성된 폴리클로날 항체가 래트 간 막 내의 수용체에 대한 글루카곤의 결합을 차단하는 것으로 발견되었다 ([Unson et al., PNAS Vol. 93, pp. 310-315, Jan 1996]).
- [0004] 버기(Buggy) 등은 시험관내 분석법에서 수용체의 호르몬 결합 부위에 대해 글루카곤과 경쟁하는 것으로 언급된 모노클로날 항체의 제제를 개시하였다 ([Buggy et al., Horm. Metab. Res. 28 (1996) 215-219]). 개시된 분석법에서, CIV395.7A라는 명칭이 주어진 항체는 인간 및 래트 글루카곤 수용체를 인식하였지만, 마우스에 대해서는 그렇지 않았다. 인간의 치료적 처치를 위한 항체를 개발하기 위해, 검증된 래트 및/또는 뮤린(murine) 동물 모델에서 전-임상 효능 및 안정성 연구를 수행하는 것이 통상적으로 필요하다. 그러므로, 래트, 뮤린 및 인간 형태의 글루카곤 수용체에 결합할 수 있는 전-임상 치료 항체 후보물을 제공하는 것은 치료 항체의 약물 개발을 매우 용이하게 할 것이고, 따라서 고도로 바람직할 것이다.

[0005] 라이트(Wright) 등은 hGR-2 F6으로 지정된 모노클로날 항체 및 이의 Fab 단편의 아미노산 서열을 개시하였다. 이러한 항체는 인간 글루카곤 수용체에 대해 마우스에서 생성되었고, 개시된 분석법에서 이러한 수용체에서의 경쟁적 길항제로서 기술되었다 ([Wright et al., Acta Cryst. (2000) D56, 573-580). 본 출원인은 hGR-2 F6이 래트 및 뮤린 형태의 글루카곤 수용체에 낮은 친화력으로만 결합한다는 것을 발견하였고, 높은 용량에서 당뇨병 래트 생체내 모델에서 hGR-2F6에 대해 치료 효능이 발견되지 않았다. 특히, 이러한 항체는 래트 모델에서 어떠한 통계적 유의성으로도 혈청 글루코스를 감소시킬 수 없었다 (미공개).

[0006] 본 출원인은 당뇨병, 바람직하게는 제2형 당뇨병 및 관련 장애의 효과적인 치료를 제공하기 위해, 글루카곤 수용체에 높은 친화력으로 결합하고, 이에 의해 이러한 수용체에 글루카곤이 결합하는 것을 억제할 치료적 모노클로날 항체를 제공할 필요가 있음을 확인하였다. 더욱이, 항체의 전-임상 약물 개발을 허용하기 위해, 필수적인 전-임상 안전 및 효능 연구를 착수하도록 인간, 래트 및 뮤린 형태의 글루카곤 수용체에 결합할 수 있는 모노클로날 항체를 제공하는 것이 명백히 바람직하다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 기원의 천연 글루카곤 수용체에 높은 친화력으로 특이적으로 결합할 수 있는 신규 모노클로날 항체 또는 이의 Fab 단편에 관한 것이다. 또한, 본 발명가들은 다중 기원의 글루카곤 수용체에 결합하는 모노클로날 항체 또는 이의 Fab 단편을 제공할 뿐만 아니라, 혈청 글루코스를 감소시키는 능력에서 생체내 효능을 나타내는, 글루카곤 수용체에 결합하는 모노클로날 항체를 최초로 제공한다.

[0008] 첫번째 양상에서, 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 글루카곤 수용체에 결합할 수 있고 각각의 수용체에 대한 글루카곤 결합을 50 nM 미만의 Ki로 억제하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 관한 것이다.

[0009] 추가적인 뜻밖의 발견에서, 본 발명가들은 GLP-1의 생체내 혈청 농도를 유의하게 증가시킬 수 있는, 글루카곤 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 이의 Fab 단편을 최초로 제공한다. GLP-1의 혈청 수준을 증가시키는 것은 β -세포 기능을 강화하고, 글루카곤 분비를 감소시키며, 위 배출을 지연시키는 것으로 당업계에 공지되어 있고, 제2형 당뇨병 및 관련 용태의 치료에서 고도로 유리한 것으로 인식된다.

[0010] 두번째 양상에서, 본 발명은 유효량의 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0011] 세번째 양상에서, 본 발명은 유효량의 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체를 제1형 또는 제2형 당뇨병의 치료 및 체중 감소 달성을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 제1형 또는 제2형 당뇨병을 치료하고 체중 감소를 달성하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 네번째 양상은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체를 포함한다.

[0013] 본 발명의 다섯번째 양상은 인간에서의 제1형 또는 제2형 당뇨병의 치료 또는 예방 또는 체중 감소 달성을 위한 의약의 제조에서의, 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 글루카곤 수용체에 결합할 수 있고 각각의 수용체에 대한 글루카곤 결합을 50 nM 미만의 Ki로 억제하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 관한 것이다.

[0015] 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 기원의 글루카곤 수용체에 더하여, 사이노몰거스 원숭이의 글루카곤 수용체에 높은 친화력으로 또한 결합할 수 있는 모노클로날 항체를 또한 제공한다. 바람직하게는, 따라서 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 50 nM 미만의 Ki로 사이노몰거스 원숭이 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 결합을 또한 억제한다. 바람직하게는, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 지명된 글루카곤 수용체 각각에서의 Ki가 30 nM 미만, 더욱 바람직하게는 20 nM 미만, 더 바람직하게는 10 nM 미만이다. 추가로 바람직하게는, Fab 단편은 래트, 뮤린 및 사이노몰거스 수용체에서의 시험관내 Ki가 20 nM 미만이고, 인간 수용체에서의 시험관내 Ki가 5 nM 미만이다. 더욱 바람직하게는, Fab 단편의 Ki, 특히 인간 글루카곤 수용체에서의 Ki는 0.1 nM 내지 15 nM, 가장 바람직하게는 1 내지 10 nM이다.

[0016] 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 바람직하게는 인간 및 래트

글루카곤 수용체에서의 기능적 결합 친화력 (Kb)이 적어도 100 nM이다. 더 바람직하게는, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 이러한 수용체들에서의 기능적 결합 친화력이 적어도 50 nM, 더욱 바람직하게는 적어도 10 nM이다. 가장 바람직한 실시양태에서, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 인간 및 래트 글루카곤 수용체에서의 기능적 결합 친화력이 1 내지 10 nM이다.

[0017] 특히 뜻밖인 발견에서, 본 출원인은 본 발명에 따라 확인된 결합 성질을 지니는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 대한 생체내 노출 시 매우 빠른 속도로 혈청 GLP-1가 증가되고 혈청 혈당이 감소된다는 것을 주목하였다. 이러한 유리한 효과를 최대화하기 위해, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체가 GLP 수용체에 감지할 수 있는 정도로 결합하지 않는 것, 즉 5000 nM을 초과하는 Ki가 바람직하다.

[0018] 서열의 설명:

[0019] 서열 1 내지 22는 표 1의 경쇄 및 중쇄 CDR을 지칭한다.

[0020] 서열 23 내지 30은 본원에 기술된 바람직한 인간 프레임워크 영역을 지칭한다.

[0021] 서열 31 및 32는 인간 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0022] 서열 33 및 34는 래트 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0023] 서열 35 및 36은 뮈린 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0024] 서열 37 및 38은 사이노몰거스 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0025] 서열 39 및 40은 예 1 (Ab1)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0026] 서열 41 및 42는 예 2 (Ab2)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0027] 서열 43 및 44는 예 3 (Ab3)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0028] 서열 45 및 46은 예 4 (Ab4)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0029] 서열 45 및 47은 예 5 (Ab5)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0030] 서열 45 및 48은 예 6 (Ab6)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0031] 서열 45 및 49는 예 7 (Ab7)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0032] 서열 50은 바람직한 카파 경쇄 IgG4 불변 영역을 지칭한다.

[0033] 서열 51은 바람직한 중쇄 CH1 불변 도메인을 지칭한다.

[0034] 서열 52는 바람직한 변형된 인간 IgG4 Fc 영역을 지칭한다.

[0035] 서열 53 내지 55는 바람직한 경쇄 CDR을 지칭한다.

[0036] 서열 56 내지 68은 바람직한 중쇄 CDR을 지칭한다.

[0037] 서열 59 및 60은 예 1 (Ab1)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0038] 서열 61 및 62는 예 2 (Ab2)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0039] 서열 63 및 64는 예 3 (Ab3)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0040] 서열 65 및 66은 예 4 (Ab4)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0041] 서열 65 및 67은 예 5 (Ab5)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0042] 서열 65 및 68은 예 6 (Ab6)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0043] 서열 65 및 69는 예 7 (Ab7)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0044] 서열 70 및 71은 예 1 (Ab1)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.

[0045] 서열 72 및 73은 예 2 (Ab2)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.

[0046] 서열 74 및 75는 예 3 (Ab3)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.

- [0047] 서열 76 및 77은 예 4 (Ab4)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0048] 서열 76 및 78은 예 5 (Ab5)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0049] 서열 76 및 79는 예 6 (Ab6)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0050] 서열 76 및 80은 예 7 (Ab7)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0051] 정의:
- [0052] "글루카곤 수용체" (본원에서 "GluR"로 또한 지칭됨)는 아미노 말단의 긴 세포외 도메인, 7개의 막횡단 절편 및 세포내 C-말단 도메인으로 구성된 G 단백질-커플링(coupled) 수용체 클래스 2 패밀리에 속한다. 글루카곤 수용체는 간세포의 표면에서 현저하게 발현되어, 이러한 표면에서 글루카곤에 결합하고 이에 의해 제공되는 신호를 세포 내로 변환시킨다. 래트 및 인간 기원의 글루카곤 수용체를 코딩하는 DNA 서열이 단리되었고, 당업계에 개시되어 있다 (EP0658200B1). 뮤린 및 사이노몰거스 원숭이 동족체 또한 단리되었고, 서열이 결정되었다 ([Burcelin, et al., Gene 164 (1995) 305-310]; [McNally et al., Peptides 25 (2004) 1171-1178]).
- [0053] 본 발명의 항체 또는 이의 Fab 단편의 활성과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "억제하다"는 글루카곤 수용체의 생물학적 활성을 실질적으로 길항하는 능력을 의미한다. 이러한 능력은 본원에 기술된 [¹²⁵I] 글루카곤 결합 분석법으로부터 계산된 Ki 값에서 반영된다.
- [0054] 본 발명의 모노클로날 항체와 관련하여 사용된 용어 "인간화"는 적어도 인간 프레임워크 및 불변 영역 (CL, CH 도메인 (예를 들어, CH1, CH2, CH3), 및 힌지), 및 글루카곤 수용체 결합 항체로부터 유래된 CDR이 있는 항체를 지칭한다. 인간 프레임워크는 인간 생식계열 서열, 뿐만 아니라 체세포 돌연변이가 있는 서열에 상응하는 프레임워크를 포함한다. 인간 프레임워크 및 불변 영역은 완전히 인간형일 수 있거나, 또는 하나 이상의 아미노산 치환, 말단 및 중간 부가 및 결실 등에 의해 천연 서열과 다를 수 있다. CDR은 임의의 항체 프레임워크의 환경 내의 본 출원에서의 글루카곤 특이적 수용체에 결합하는 하나 이상의 CDR로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 인간화 항체의 CDR은 마우스 항체 프레임워크의 환경 내의 글루카곤 수용체에 결합하는 CDR로부터 유래될 수 있고, 그후 인간 프레임워크의 환경 내에서 글루카곤 수용체에 결합하도록 조작된다.
- [0055] 용어 "모노클로날 항체"는 임의의 진핵생물, 원핵생물 또는 파지 클론이 예를 들어 포함되는 단일 카피 또는 클론으로부터 유래된 항체를 지칭하고, 항체가 생산되는 방법을 지칭하지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 모노클로날 항체는 균질하거나 실질적으로 균질한 집단으로 존재한다.
- [0056] 본 발명의 항체에 관하여 본원에서 사용된 용어 "생체내 효능"은 인간 또는 동물 모델에서 양성의 생물학적 효과를 부여하는 항체의 능력을 의미한다. 바람직하게는, 생체내 효능은 상승된 혈당을 나타내는 동물에 대한, 대조군 응답과 비교하여 본 발명의 항체에 대한 응답에서의 글루코스 정상화 효과를 지칭한다. 당뇨병성 주커 (Zucker) 당뇨병 비만(fatty) 래트 (ZDF) 모델 ([Horm Metab Res. 2005 Feb;37(2):79-83])이 생체내 효능을 평가하는데 적합하게 사용될 수 있고, 이때 바람직하게는 생체내 효능은 ≤ 30 mg/kg 투여량의 본 발명에 따른 인간화 항체에 동물을 노출시켰을 때의 100% 혈당 정상화를 의미한다. 더욱 바람직하게는, 생체내 효능은 ≤ 15 mg/kg 투여량의 항체, 더 바람직하게는 ≤ 10 mg/kg 투여량, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 5 mg/kg에 동물을 노출시켰을 때의 100% 혈당 정상화를 의미한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 생체내 효능은 1 내지 3 mg/kg 투여량의 본 발명에 따른 인간화 항체에 동물을 노출시켰을 때의 당뇨병성 ZDF 래트 모델에서의 100% 혈당 정상화를 의미하도록 사용된다.
- [0057] 용어 "글루코스 정상화"는 120 mg/dl 미만, 바람직하게는 110 내지 120 mg/dl 범위의 ZDF 래트 모델에서의 평균 혈장 글루코스 값을 의미하는 것을 가리킨다. 혈장 글루코스는 [Etgen et al., Metabolism 2000;49(5):684-688]에 따라 결정될 수 있거나, 또는 [D'Orazio et al., Clin. Chem. Lab. Med. 2006;44(12):1486-1490]에 따라 전체 혈당 농도의 변환으로부터 계산될 수 있다.
- [0058] 본원에서 사용된 "Fab 단편"은 CL 및 CH1 도메인에 더하여 경쇄 및 중쇄 CDR 및 프레임워크 서열의 아미노산 잔기를 함유하는, 가변 영역 내의 항체 분자의 일부분을 지칭한다.
- [0059] 중쇄의 3개의 CDR은 본원에서 "CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3"으로 지칭되고, 경쇄의 3개의 CDR은 "CDRL1, CDRL2 및 CDRL3"으로 지칭된다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 할당은 주지된 관례에 따른다 ([Kabat, et al., Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971)]; [Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)]). 항

원-결합 도메인, 또는 항원-결합 도메인의 CDR은 토끼, 마우스, 래트 또는 햄스터를 포함하지만 이에 한정되지 않는 또다른 비-인간 종으로부터 유래될 수 있다.

[0060] 본 발명가들은 뮤린, 래트, 사이노몰거스 원숭이 및 인간 기원의 글루카곤 수용체에 대해 특히 높은 친화력을 나타내는 항체 Fab 단편이 제조되도록 조합되어 사용될 수 있는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열들을 확인하였다. Fab 단편은 바람직하게는 하기의 것들을 포함한다;

- (i) 경쇄 CDRL1: S X S S S V S Y X₁ H (서열 53)
- (ii) 경쇄 CDRL2: T T S X₂ L A H (서열 54)
- (iii) 경쇄 CDRL3: X₃ X₄ R S T X₅ P P T (서열 55)
- (iv) 중쇄 CDRH1: G D D I T S G Y X₆ X₇ (서열 56)
- (v) 중쇄 CDRH2: Y I S Y S G S T X₈ Y X₉ P S L K S (서열 57)
- (vi) 중쇄 CDRH3: P P X₁₀ Y Y G F G P Y A X₁₁ D Y (서열 58)

[0061]

[식중

[0062]

[0063]

X = Y 또는 A X₆ = W 또는 H

[0064]

X₁ = M 또는 I X₇ = N, D 또는 E

[0065]

X₂ = N 또는 Y X₈ = Y, Q, S 또는 V

[0066]

X₃ = Q 또는 L X₉ = N, S 또는 I

[0067]

X₄ = Q 또는 W X₁₀ = G 또는 A

[0068]

X₅ = L 또는 I X₁₁ = M 또는 L].

[0069]

더욱 바람직하게는, X는 Y 또는 A이고; X₁은 I이고; X₂는 Y이고; X₃은 Q 또는 L이고; X₄는 Q 또는 W이고; X₅는 L 또는 I이고; X₆은 W 또는 H이고; X₇은 D 또는 E이고; X₈은 Y, Q, S 또는 V이고; X₉는 S이고; X₁₀은 G 또는 A이고; X₁₁은 L이다. 더 바람직하게는, X는 A이고; X₁은 I이고; X₂는 Y이고; X₃은 Q이고; X₄는 Q이고; X₅는 L이고; X₆은 H이고; X₇은 D 또는 E이고; X₈은 Y, Q 또는 S이고; X₉는 S이고; X₁₀은 G 또는 A이고; X₁₁은 L이다.

[0070]

바람직하게는, 본 발명의 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는

```

CDRL1      1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
            S A S S S V S Y I H
CDRL2      1 2 3 4 5 6 7
            T T S Y L A H
CDRL3      1 2 3 4 5 6 7 8 9
            Q Q R S T L P P T
CDRH1      1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
            G D D I T S G Y H D
CDRH2      1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
            Y I S Y S G S T Y Y S P S L K S
CDRH3      1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
            P P G Y Y G F G P Y A L D Y
    
```

[0071]

의 CDR 서열을 포함하고, 이때 상기 Fab 단편은

[0072]

CDRL1: A2Y, I9M;

[0073]

CDRL2: Y4N;

[0074]

CDRL3: Q1L, Q2W, L6I;

[0075]

CDRH1: H9W, D10E, D10N;

[0076]

- [0077] CDRH2: Y9Q, Y9S, Y9V, S11N, S11I;
- [0078] CDRH3: G3A, L12M
- [0079] 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는다.
- [0080] 더욱 바람직하게는, 상기 Fab 단편은 CDRH1: D10E; CDRH2: Y9Q, Y9S; CDRH3: G3A로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0081] 바람직하게는, 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 하기로부터 선택된 CDR 서열을 포함한다:
- [0082] (i) 서열 2의 CDRL1; 서열 4의 CDRL2; 서열 7의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 11의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0083] (ii) 서열 1의 CDRL1; 서열 4의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 10의 CDRH1; 서열 16의 CDRH2; 서열 20의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0084] (iii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 8의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 11의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0085] (iv) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0086] (v) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 17의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0087] (vi) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄; 및
- [0088] (vii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 13의 CDRH1; 서열 18의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄.
- [0089] 본 발명에 따른 항체가 낮은 혈장 농도에서 생체내 효능을 나타내는 것이 특히 바람직하다. ZDF 래트 모델에서 30 mg/kg의 투여량, 바람직하게는 15 mg/kg 미만의 투여량, 더욱 바람직하게는 5 mg/kg 미만, 더 바람직하게는 0.1 내지 5 mg/kg 범위에서 생체내 효능이 관찰되어야 한다. 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체는 약 1 내지 3 mg/kg의 투여량에서 ZDF 래트 모델에서 100% 글루코스 정상화를 달성한다. 특히 바람직한 본 발명에 따른 항체들은 3 mg/kg의 낮은 투여량에서 생체내 ZDF 래트 모델에서 100% 글루코스 정상화를 나타낼 수 있다는 것이 발견되었다. 따라서, 바람직하게는 본 발명은
- [0090] (i) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0091] (ii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 17의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0092] (iii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄; 또는
- [0093] (iv) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 13의 CDRH1; 서열 18의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄
- [0094] 를 포함하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체를 포함한다.
- [0095] 추가적인 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 17의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄를 포함하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 관한 것이다. 기술된 부류 내의 또다른 유사한 항체들과 비교하여 이러한 실시양태에 따른 Fab 단편을 포함하는 항체가 장기간에 걸쳐 생체내 효능을 유지하는 특히 유리한 성질이 있다는 것이 발견되었다.
- [0096] 본 발명의 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 바람직하게는 인간 기원의 경쇄 및 중쇄 가변 사슬 프레임워크 영역을 포함한다. 또한, 다양한 상이한 인간 프레임워크 서열들이 본 발명의 인

간화 면역글로불린에 대한 기초로서 단독으로 또는 조합되어 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체의 프레임워크 영역은 인간 기원의 영역이거나 또는 실질적으로 인간 기원의 영역이다 (적어도 95%, 97% 또는 99%의 인간 기원). 인간 기원의 프레임워크 영역의 서열을 ImMunoGenetics (IMGT)로부터 이의 웹사이트 <http://imgt.cines.fr/textes/IMGIndex/FR.html>을 통해 또는 [The immunoglobulin Factsbook, Marie-Paule Lefranc, Gerard Lefranc, Academic Press 2001, ISBN 012441351]로부터 취득할 수 있다. 예를 들어, 생식계열 경쇄 프레임워크가 A11, A17, A18, A19, A20, A27, A30, L1, L1I, L12, L2, L5, L15 L6, L8, O12, O2, 및 O8로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 생식계열 중쇄 프레임워크 영역이 VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-20, VH3-72, VHI-46, VH3-9, VH3-66, VH3-74, VH4-31, VH I-18, VH I-69, VI-13-7, VH3-11, VH3-15, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-48, VH4-39, VH4-59, 및 VH5-51로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0097] 본원에 개시된 특정 항체는 추가적인 본 발명의 항체를 제조하기 위한 주형 또는 어버이 항체로서 사용될 수 있다. 한 접근법에서, 어버이 항체 CDR이 어버이 항체 프레임워크와의 서열 동일성이 높은 인간 프레임워크 내로 그래프팅(grafting)된다. 새로운 프레임워크의 서열 동일성은 일반적으로 어버이 항체 내의 상응하는 프레임워크와 80% 이상, 85% 이상, 또는 90% 이상일 것이다. 이러한 그래프팅은 어버이 항체와 비교하여 결합 친화력에서의 감소를 초래할 수 있다. 그러한 경우, [Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 2869 (1991)]에 공개된 구체적인 기준을 기초로 특정 위치에서 프레임워크가 어버이 프레임워크로 역-돌연변이될 수 있다. 사용될 수 있는 추가적인 방법에는, 예를 들어, [Jones et al., Nature, 321:522 (1986)]; [Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988)]; [Verhoeyen et al., Science, 239:1534 (1988)]이 포함된다.

[0098] 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 FR1 서열 23; FR2 서열 24; FR3 서열 25; FR4 서열 26의 경쇄 프레임워크 (FR) 서열; 및 FR5 서열 27; FR6 서열 28; FR7 서열 29; FR8 서열 30의 중쇄 가변 사슬 프레임워크 서열을 포함하고, 이때 이들은 경쇄 가변 서열 FR1 - CDRL1 - FR2 - CDRL2 - FR3 - CDRL3 - FR4 및 중쇄 가변 서열 FR5 - CDRH1 - FR6 - CDRH2 - FR7 - CDRH3 - FR8로서 배열된다.

[0099] 본 출원인은 시험관내 경쟁적 글루카곤 결합 분석법의 사용을 통해 글루카곤 수용체 길항작용 항체의 생체내 효능을 예측할 때, Fab 단편의 친화력이 생체내 효능과 양성으로 상관된다는 것을 뜻밖에 결정하였다. 역으로, 글루카곤 수용체에 대한 전장 항체의 결합 친화력 (K_i)은 반드시 생체내 효능의 유효한 예보물인 것은 아니다. 따라서 바람직하게는, 본원에서 추구되는 유리한 성질이 있는 모노클로날 항체의 제조 방법은 이중성으로 발현된 글루카곤 수용체 유전자를 사용하는 시험관내 경쟁적 글루카곤 결합 분석법에서 50 nM 미만의 K_i 로 각각의 글루카곤 수용체에 결합하는 Fab 단편을 선택하는 단계를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 방법은 각각의 글루카곤 수용체에서의 시험관내 K_i 가 30 nM 미만, 더욱 바람직하게는 20 nM 미만, 더 바람직하게는 10 nM 미만인 Fab 단편을 선택하는 단계를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 래트, 뮌린 및 사이노몰거스 수용체에서의 20 nM 미만의 시험관내 K_i 및 인간 수용체에서의 5 nM 미만의 시험관내 K_i 에 의해 Fab 단편이 선택된다. 더욱 바람직하게는, 선택된 Fab 단편의 K_i , 특히 인간 글루카곤 수용체에서의 K_i 는 0.1 nM 내지 15 nM, 가장 바람직하게는 1 내지 10 nM이다. 그후, 이러한 방법에 의해 확인된 Fab 단편이 당업계에 통상적으로 공지된 기술에 의해 치료적 사용을 위한 전장 항체로서 적절하게 발현될 수 있다.

[0100] 본 발명의 교시내용을 적용할 때, 당업자가 통상적인 기술, 예를 들어 부위 지정 돌연변이유발을 사용하여 본원에 개시된 특정 CDR 및 프레임워크 서열 내의 아미노산을 치환시킬 수 있고, 이렇게 함으로써 본원에서 제공된 서열로부터 유래된 가변 영역 아미노산 서열을 추가로 생성시킬 수 있는 것으로 이해될 것이다. 모두 20개까지의 별법적인 천연 발생 아미노산이 특정 치환 부위에서 도입될 수 있다. 그후, 상기에서 본원에 정의된 시험관내 선택 방법을 적절하게 사용하여, 청구된 교차 반응성 및 시험관내 K_i (생체내 효능을 가리키는 것으로 본 출원인에 의해 발견됨)를 지니는 Fab 단편에 대해 이러한 추가적인 가변 영역 아미노산 서열들을 스크리닝할 수 있다. 이러한 방식으로, 본 발명에 따른 인간화 항체의 제조에 적절한 추가적인 Fab 단편들이 확인된다. 바람직하게는, 프레임워크 내에서의 아미노산 치환은 본원에 개시된 프레임워크 서열 중 하나 또는 각각 내의 1개, 2개 또는 3개의 위치에 제한된다. 바람직하게는, CDR 내에서의 아미노산 치환은 CDR 중 하나 또는 각각 내의 1개 내지 3개의 위치에 제한되고, 더욱 바람직하게는, CDR 중 하나 또는 각각 내의 1개 또는 2개의 아미노산 위치에서의 치환이 수행된다. 더 바람직하게는, 아미노산 치환이 중쇄 가변 영역의 CDR들 내의 1개 또는 2개의 아미노산 위치에서 수행된다. 가장 바람직하게는, 아미노산 치환이 CDRH2 내의 1개 또는 2개의 아미노산 위치에서 수행된다.

[0101] 본원에 기술된 항체를 어버이 항체로 사용하여, CDR 및 프레임워크 치환을 조합하여 별법적인 본 발명에 따른

항체를 제조하기 위한 적절한 방법이 [Wu et al., J. Mol. Biol., 294: 151-162]에 기술되어 있다.

[0102] 본원에서 사용된, 면역글로불린의 Fc 부분은 비-공유결합성 상호작용 및 디설피드 결합을 통해 회합된 양쪽 중쇄로부터의 항체의 불변 영역을 지칭한다. Fc 부분은 힌지 영역을 포함할 수 있고, CH2 및 CH3 도메인을 지나 항체의 C-말단까지 연장될 수 있다. Fc 부분은 하나 이상의 글리코실화 부위를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 모노클로날 항체에는 면역글로불린 클래스 IgA, IgD, IgG, IgM 및 IgE 중 임의의 것으로부터 선택된 중쇄 불변 영역이 있을 수 있다. 바람직하게는, 다른 IgG 아유형에 비해 FcγR 및 보체 인자에 결합하는 능력 감소로 인해, 본 발명의 항체는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 유래된 Fc 부분을 함유한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 항체의 IgG4 Fc 영역은 이펙터 기능을 추가로 감소시키는 치환을 함유한다 ([Issacs et al., (1996) Clin. Exp. Immunol. 106:427-433]). 이는 잔기 233의 글루타메이트에 대한 프롤린, 잔기 234의 페닐알라닌에 대한 알라닌 또는 발린 및 알라닌 또는 잔기 235의 류신에 대한 알라닌 또는 글루타메이트를 포함하는 군 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다 (EU 번호매김, [Kabat, E.A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. U.S. Dept. of Health and Human Services, Bethesda, MD, NIH Publication no. 91-3242]). 이러한 잔기들은 서열 52에서의 위치 15, 16 및 17 및 서열 67의 위치 235, 236 및 237에 상응한다. 추가로, 서열 52의 위치 79에 상응하는 잔기 297 (EU 번호매김)의 Asn을 Ala로 치환함으로써 IgG4 Fc 영역 내의 N-연결 글리코실화 부위를 제거하는 것은 인간화 항체의 환경에서 잔류 이펙터 활성이 제거되는 것을 확실하게 하는 또다른 방식이다.

[0103] 또한, 바람직하게는, 본 발명의 인간화 모노클로날 항체와 함께 사용하기 위한 IgG4 Fc 부분은 중쇄 이량체 형성을 안정화시키고 절반-IgG4 Fc 사슬의 형성을 방지하는 치환을 함유한다. 이러한 구조물은 228 위치 (EU 번호매김)의 세린이 프롤린으로 치환되어 구성된다 (서열 52에서의 아미노산 잔기 10). 천연 분자 내에 존재하는 C-말단 라이신 잔기가 본원에서 논의된 항체의 IgG4 유도체 Fc 부분에서 또한 결실될 수 있다 (서열 52의 위치 229; 결실된 라이신은 des-K로 지칭됨). 서열 67의 아미노산 221 내지 448에 의해 가장 바람직한 IgG4 Fc 부분이 제공된다.

[0104] 추가로 본 발명은 본 발명의 항체를 코딩하는 단리된 핵산 서열; 이러한 핵산 (임의적으로, 벡터로 형질전환된 숙주 세포가 인식하는 제어 서열에 작동가능하게 연결됨)을 포함하는 벡터 (또는 벡터들); 이러한 벡터를 포함하는 숙주 세포; 핵산이 발현되도록 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포 배양 배지로부터 항체를 회수하는 임의적인 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 Fab 단편을 생산하는 방법에 관한 것이다.

[0105] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물은 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제약 조성물에서, 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체는 유효 성분이다. 바람직하게는, 제약 조성물은 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체의 균질한 또는 실질적으로 균질한 집단을 포함한다. 치료적 용도를 위한 조성물은 무균성이어야 하고, 동결건조될 수 있으며, 임의적으로는 적합한 희석제가 보충된다.

[0106] 본 발명의 추가적인 실시양태는 임의의 본 발명의 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 본 발명의 HCVR, LCVR, 모노클로날 항체 또는 Fab 단편을 코딩하는 서열을 포함하는 임의의 재조합 벡터(들)의 수용체(recipient)인 숙주 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하고, 이러한 자손은 천연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이 및/또는 변화로 인해 원래의 어버이 세포와 반드시 완전하게 동일하지는 않을 수 있다 (형태학 또는 전체 DNA 함량 면에서). 숙주 세포는 생체 내에서 또는 시험관 내에서 본 발명의 모노클로날 항체 또는 이의 경쇄 또는 중쇄를 발현하는 하나 이상의 재조합 벡터 또는 폴리뉴클레오티드로 형질전환되었거나, 이들이 형질도입되었거나, 또는 이들로 감염된 세포를 포함한다. 본 발명의 재조합 벡터 (숙주 염색체 내로 안정적으로 혼입되었거나 또는 그렇지 않음)를 포함하는 숙주 세포는 "재조합 숙주 세포"로 또한 지칭될 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 숙주 세포는 CHO 세포, NSO 세포, HeLa, SP2/0 세포 또는 COS 세포이다. 본 발명에서 사용하기 위한 추가적인 숙주 세포에는 식물 세포, 효모 세포, 기타 포유류 세포 및 원핵생물 세포가 포함된다.

[0107] 포장재 및 상기 포장재 내에 함유된 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체를 포함하는 제조품이 본 발명에서 구현되고, 이때 포장재는 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체가 GluR을 중화하거나 환자의 GluR 활성 수준을 감소시킨다는 것을 가리키는 포장 삽입물을 포함한다.

[0108] **생물학적 분석법:**

[0109] 글루카곤 수용체 (GluR) 막 제제

- [0110] 결합 연구를 위한 막 제제를 클로닝된 인간, 마우스, 사이노물거스 원숭이 또는 래트 글루카곤 수용체를 발현하는 293HEK 세포로부터 제조한다. 각각의 클론 세포주를 먼저 현탁 배양물로서 성장시키고, 동결된 세포 펠렛을 4℃에서 25 mM 트리스(Tris), pH 7.5, 1 mM MgCl₂, 컴플리트(Complete)^R EDTA-프리(free) 프로티에이스 억제제 정제 (Roche Applied Science), 및 20 U/ml DNase I (Sigma Chemical Company)로 구성된 막 프렙(prepare) 완충제에 재현탁시킨다. 세포를 25 스트로크를 사용하여 모터-구동 테플론(Teflon)-유리 포터-엘비헴(Potter-Elvehjem) 균질화기로 균질화시킨 후, 4℃에서 15분 동안 1800×g에서 원심분리한다. 상등액을 수집하고, 펠렛을 막 프렙 완충제에 재현탁시키고, 다시 균질화시키고, 원심분리한다. 제2 상등액을 제1 상등액과 합하고, 1800×g에서 15분 동안 재원심분리하여 청정화시킨다. 청정화된 상등액을 고속 튜브로 옮기고, 4℃에서 30분 동안 25000×g에서 원심분리한다. 막 펠렛 (P2)을 막 프렙 완충제 (DNAase 없음)에 재현탁시키고, 분취하고, 드라이 아이스 상에서 급속 동결시키고, 필요할 때까지 -80℃에서 보관한다.
- [0111] 섬광 근접 분석법 (SPA)에 의한 [¹²⁵I]글루카곤 결합
- [0112] 경쟁적 수용체/리간드 결합 실험을 섬광 근접 분석법 (SPA) 양식으로 개조한다. 바닥이 투명한 불투명 96-웰 마이크로플레이트에서 인큐베이션을 수행한다. 화합물을 25 mM HEPES, pH 7.4, 2.5 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.1 % 무지방산 BSA, 0.003% 트윈(tween)-20 및 컴플리트(Complete)^R EDTA-프리 프로티에이스 억제제 정제로 구성된 결합 완충제에서 3배 단계 희석한다. P2 막 (상기에서 제조됨)을 각각의 수용체 제제로부터 결합 완충제에 희석한 후, 희석된 화합물에 첨가하고 나서, 1% 무지방산 BSA로 미리 차단된 0.15 mg의 밀 배아 응집소 (WGA) SPA 비드 (GE Healthcare), 및 0.15 nM [¹²⁵I]-글루카곤 (Perkin-Elmer)을 첨가한다. 플레이트를 접착성 밀봉 테이프로 밀봉하고, 엔드-오버-엔드(end over end) 혼합하고, 실온에서 12시간 동안 인큐베이션한다. 수용체에 결합된 방사성 (WGA SPA 비드에 매우 근접함)을 PE 라이프 앤 어널리티컬 사이언스(PE Life and Analytical Sciences)의 트릴룩스 마이크로베타(Trilux Microbeta) 플레이트 섬광 카운터 상에서 정량하고, 이는 분 당 카운트 (CPM)로 표현된다. 첨가된 화합물의 부재 하에 전체적인 결합을 결정하고, 1 uM 글루카곤 (Lilly Research Labs)을 첨가함으로써 비-특이적 결합을 결정한다. 최종 농도 1 uM의 미표지 글루카곤이 배경 수준으로 [¹²⁵I]-글루카곤 결합을 완전히 억제할 수 있다.
- [0113] [¹²⁵I]글루카곤 결합 데이터 분석
- [0114] 비-특이적 결합을 개별적인 CPM 값으로부터 차감하고 전체 결합 신호 (비-특이적 결합에 대해 또한 수정됨)로 나눴으로써, 화합물의 농도 곡선에 대한 미처리(raw) CPM 데이터가 억제 백분율로 변환된다. 4-파라미터 (곡선 최대값, 곡선 최소값, IC₅₀, 힐(Hill) 경사) 비-선형 회귀 루틴(routine) (XLfit 버전 3.0: Activity Base, IDBS)을 사용하여 데이터를 분석한다. 경쟁물 억제 방사성 리간드 결합에 의해 결정되는 평형 해리 상수 K_i가 식 $[K_i = IC_{50}/(1+D/K_d)]$ (식중 D는 실험에서 사용된 방사성 리간드의 농도이고, K_d는 각각의 개별적인 수용체에 대한 분석법에서의 [¹²⁵I] 글루카곤의 평형 결합 친화력 상수이다)를 기초로 절대 IC₅₀ 값으로부터 계산된다.
- [0115] 글루카곤-자극 cAMP 기능적 길항제 분석법
- [0116] 동일한 클론형 래트, 마우스, 사이노물거스, 및 인간 글루카곤 수용체-293HEK 세포주를 사용하여 준-최대 용량의 글루카곤으로의 세포내 cAMP 증가의 용량-의존적 억제로부터 기능적 길항제 활성이 결정된다. 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer)로부터의 증폭형 발광 근접 균질성 분석법(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay) (Alpha Screen) (6760625R)으로 세포내 cAMP 수준을 정량한다. 간략하게, 세포 내에서 생성된 cAMP는 비오틴화 cAMP-스트렙타비딘이 코팅된 도너(Donor) 비드와 코팅된 항-cAMP 항체 어셉터(Acceptor) 비드의 결합에 대해 경쟁한다. 세포 내의 cAMP 수준이 증가하면, 어셉터 비드-비오틴화 cAMP-도너 비드 복합체의 파괴가 발생한다. 10 mM HEPES, pH 7.4 + Mg²⁺ 및 Ca²⁺를 함유하는 HBSS 내의 0.25 mM IBMX에서 기능적 분석법이 수행된다. 클론형 글루카곤 수용체-293HEK 세포를 웰 당 2500개의 세포로 현탁시키고, 1 유닛/웰로 총 부피 20 μl의 키트로부터의 비오틴화 cAMP를 첨가한다. 세포를 30분 동안 실온에서 20 μl의 3배 단계 희석 화합물 또는 3배 단계 희석 cAMP (표준 곡선용)와 함께 예비-인큐베이션한다. 최대 세포내 cAMP의 90%를 생산하는데 충분한 용량인 20 μl의 300 pM 글루카곤 (3×)을 첨가함으로써 반응이 시작된다. 암실, 실온에서의 60분 후, 웰 당 1 유닛의 각각의 키트 도너 및 어셉터 비드를 함유하는 10 mM HEPES, pH 7.4 내의 1% IGEPAL CA630 (Sigma) 및 0.1% 무지방산 BSA (Gibco)로 제조된 용해 완충제 30 μl를 첨가함으로써 반응이 정지된다. 플레이트를 호

일로 감싸서 도너 및 어셉터 비드를 빛으로부터 보호하고, 타이터텍(Titertek) 진탕기에서 중간 속도로 30초 동안 혼합한다. 실온에서 하룻밤 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 팩커드 퓨전(Packard Fusion)TM-a 기기 상에서 판독한다.

[0117] 기능적 cAMP 활성화에 대한 데이터 분석

[0118] 알파 스크린 유닛을 cAMP 표준 곡선을 기초로 웰 당 생성된 cAMP의 pM로 전환시킨다. 화합물의 존재 하에 생산된 cAMP의 pM을 준-최대 용량의 단독 글루카곤으로의 최대 응답의 %로 전환시킨다. 각각의 실험에서, cAMP의 pM에서의 50% 응답을 일으키는데 필요한 글루카곤의 농도가 결정된다. 이러한 EC50 농도를 사용하여 실험들 간의 결과를 Kb로 표준화시키고, 이때 $K_b = (EC_{50} \text{ 화합물} / [1 + (\text{사용된 글루카곤의 pM} / \text{글루카곤 용량 응답에 대한 EC}_{50} \text{ (pM 단위)})])$ 이다. 4-파라미터 (곡선 최대값, 곡선 최소값, IC₅₀, 힐 경사) 비-선형 회귀 루틴 (XLFit 버전 3.0: Activity Base, IDBS)을 사용하여 데이터를 분석한다.

[0119] 실시예:

[0120] 당업계에 공지된 바와 같이 항체 예 Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6 및 Ab-7을 제조하고 정제하였다. 적합한 숙주 세포, 예컨대 HEK 293 EBNA 또는 CHO를 경쇄 (서열 70, 72, 74, 76에 기재됨) 및 중쇄 (서열 71, 73, 75, 77, 78, 79, 80에 기재됨) 양쪽 모두를 코딩하는 단일 벡터 시스템 또는 최적의 미리 결정된 경쇄 대 중쇄 벡터 비율을 사용하는 항체를 분비시키기 위한 발현 시스템으로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염시켰다. 항체가 내부로 분비된 청정화된 배지를 다수의 통상적으로 사용되는 기술 중 임의의 것을 사용하여 정제하였다. 예를 들어, 상용성 완충제, 예컨대 포스페이트 완충 염수 (pH 7.4)로 평형화된 단백질 A 또는 G 세파로스 FF 칼럼에 간편하게 배지를 적용할 수 있었다. 칼럼을 세정하여 비-특이적 결합 성분을 제거하였다. 예를 들어, pH 구배 (예컨대 0.1 M 인산나트륨 완충제 pH 6.8 → 0.1 M 시트르산나트륨 완충제 pH 2.5)에 의해, 결합된 항체를 용출시켰다. 예컨대 SDS-PAGE에 의해, 항체 분획을 검출한 후, 풀링(pooling)하였다. 의도되는 용도에 따라, 추가적인 정제를 선택할 수 있었다. 통상적인 기술을 사용하여 항체를 농축 및/또는 무균성 여과할 수 있었다. 크기 배제, 소수성 상호작용, 이온 교환, 또는 하이드록시아파타이트 크로마토그래피가 포함되는 통상적인 기술에 의해, 안정적인 응집물 및 다량체를 효과적으로 제거할 수 있었다. 이러한 크로마토그래피 단계 이후의 항체의 순도는 99%를 초과하였다. 생성물을 즉각적으로 -70℃에서 동결시키거나, 또는 동결건조시킬 수 있었다.

[0121] 대장균에서 Fab 발현이 달성되었고, 이때 Fab 분자가 원형질막 주위공간 내로 분비되었다. 삼투압 충격에 의해 세포벽을 파괴하고, His 태그를 함유하는 Fab를 IMAC 칼럼 상에서 정제하였다.

[0122] 본 발명에 따른 항체 예들에서 사용된 CDR 조합이 표 1에 기재된다. 전장 항체 경쇄에서는 3개의 경쇄 CDR이 사이에 있는 경쇄 프레임워크 서열들이 조합된다; 프레임워크 1 (서열 23) - CDRL1 - 프레임워크 2 (서열 24) - CDRL2 - 프레임워크 3 (서열 25) - CDRL3 - 프레임워크 4 (서열 26) 및 경쇄 불변 영역 (서열 53). 중쇄 프레임워크 서열에는 3개의 중쇄 CDR이 사이에 있다: 프레임워크 5 (서열 27) - CDRH1 - 프레임워크 6 (서열 28) - CDRH2 - 프레임워크 7 (서열 29) - CDRH3 - 프레임워크 8 (서열 30) 및 중쇄 CH1 불변 영역 (서열 51). 여기에 Ab의 경우에는 Fc 도메인이 이어지고, 이는 Fab 단편에서는 존재하지 않는다 (서열 52, 식중 X₁₀=P; X₁₅=E; X₁₆=A; X₁₇=A; X₇₉=N; X₂₂₉= 부재).

표 1

예	CDRL 1 서열 번호	CDRL 2 서열 번호	CDRL 3 서열 번호	CDRH 1 서열 번호	CDRH 2 서열 번호	CDRH 3 서열 번호
Ab - 1	2	4	7	11	15	21
Ab - 2	1	4	6	10	16	20
Ab - 3	3	5	8	11	15	21
Ab - 4	3	5	6	12	15	21
Ab - 5	3	5	6	12	17	21
Ab - 6	3	5	6	12	15	22
Ab - 7	3	5	6	13	18	22

[0123]

[0124] 항체 예 1 내지 7 및 이의 Fab 단편 모두가 상기 글루카곤 수용체 결합 분석법에서 50 nM 미만의 Ki로 인간, 마우스, 사이노몰거스 원숭이 및 래트 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 결합을 억제하였다.

[0125] 예 4의 항체 (Ab4)의 시험관내 활성

표 2

기능적 cAMP 길항작용

화합물	랫트 GluR		인간 GluR		
	Kb (nM)	n	Kb (nM)	표준 편차	n
Ab4	6.85	1	6.49	0.34	2

[0126]

[0127] 이러한 분석법에서, 나노몰 농도에서 GluR에 대한 Ab4 결합이 랫트 또는 인간 글루카곤 수용체 세포주의 하류 활성을 차단할 수 있고, 세포에 의한 cAMP 생산을 감소시킬 수 있음이 실연되었다.

표 3

예 4의 전장 항체 및 각각의 Fab에 대한 시험관내 Ki (nM)

화합물	인간 GlucR	마우스 GlucR	랫트 GlucR	사이노몰거스 GlucR	인간 GLP-1 R
글루카곤	3.13	2.72	12.77	5.78	
Ab4	1.34	0.83	1.24	6.00	>5000
Fab4	2.90	2.43	3.30	9.42	ND

[0128]

[0129] 본 분석법에서, 시험관내 글루카곤 경쟁 결합 분석법에서 Ab4가 인간, 마우스, 랫트, 사이노몰거스 원숭이 기원의 글루카곤 수용체에 높은 친화력 (Ki)으로 결합하고 인간 GLP-1 수용체에는 낮은 친화력으로 결합한다는 것이 실연되었다.

[0130] 예 4의 항체 (Ab4)의 생체내 활성

[0131] 체중이 약 400 g인 약 8주령의 ZDF 랫트에게 예 4의 항체 (즉, Ab4) 또는 인간 IgG (hIgG4) 대조군을 단일 피하 주사로 투약하였다. 각각의 처리군은 6마리의 동물로 구성되었다. 투약 전에, 그리고 3 또는 15 mg/kg 용량의 Ab4 또는 15 mg/kg의 hIgG 대조군의 단일 피하 주입 후 13일 동안 매일 글루코스 측정을 위해 혈액 샘플을 취하였다. 투약 전 및 3 또는 15 mg/kg의 Ab4 또는 15 mg/kg의 hIgG 대조군의 피하 투약 후 제2일, 제4일, 제6일 및 제8일에 GLP-1 분석용 혈액 샘플을 취하였다.

표 4

3 또는 15 mg/kg의 Ab4 또는 15 mg/kg의 음성 대조군을 ZDF 랫트에게 단일 피하 투약한 후의 혈당 수준

시간 (일)	Ab4, 3mg/kg		Ab4, 15mg/kg		대조군 (15 mg/kg hIgG)	
	평균 글루코스 농도 (mg/dL)	S.D.	평균 글루코스 농도 (mg/dL)	S.D.	평균 글루코스 농도 (mg/dL)	S.D.
0	345.3	37.8	359	29.2	366.5	22.9
1	225.7	53.5	143.8	27.2	374.3	22.4
2	97.5	4.3	85.7	5.7	389.3	22.3
3	92.0	7.8	89.8	9.6	361	51.5
4	103.7	20.6	90.0	14.2	381.7	69.0
5	105.3	8.9	97.3	5.2	400.8	62.2
6	108.3	13.8	99.3	10.0	401.2	61.3
7	113.7	7.8	97.5	12.2	451.7	45.5
8	135.8	15.5	104.3	11.4	452.8*	33.6
9	151.0	21.1	109.2	7.0	394.3	40.8
10	149.0	9.2	103.0	15.3	418.3	33.3
11	159.3	28.9	106.3	10.3	410.0	34.4
12	151.7	29.9	108.2	9.5	417.7	58.8
13	218.5	88.1	114.8	11.5	443.0	48.9

[0132]

[0133] 1마리가 AQL로 측정되어 n=5인 1개의 값 (*)을 제외하고는 군 당 6마리의 랫트가 있었다.

표 5

3 또는 15 mg/kg의 Ab4 또는 15 mg/kg의 음성 대조군을 ZDF 래트에게 단일 피하 투약한 후의 혈장 GLP-1 수준

시간 (일)	Ab4, 3 mg/kg			Ab4, 15 mg/kg			대조군 (15 mg/kg hlgG)		
	평균 GLP-1 (pM)	SD	n	평균 GLP-1 (pM)	SD	n	평균 GLP-1 (pM)	SD	n
0	< 6	N.D.	0	<6	N.D.	0	< 6	N.D.	0
2	< 6	N.D.	0	10	3	2	< 6	N.D.	0
4	15	N.D.	1	13	3	5	< 6	N.D.	0
6	21	2	3	29	2	5	< 6	N.D.	0
8	36	5	3	112	54	6	< 6	N.D.	0

[0134]

[0135]

정량가능한 GLP-1 수준이 있는 래트로부터만 평균 및 SD가 결정되었고, n은 정량가능한 GLP-1 수준이 있는 동물의 수/군을 나타낸다. 정량가능한 GLP-1 수준이 있는 동물이 없으면, 결과가 < 6 pM으로 기입된다. N.D.는 값이 결정되지 않았음을 의미한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Eli Lilly and Company

Millican, Rohn

Korytko, Andrew

Ondek, Brian

<120> Glucagon Receptor Antagonists

<130> X17255

<150> US 61/039,907

<151> 2008-03-27

<160> 80

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 1

<400> 1

Ser Tyr Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 1
 <400> 2
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 1
 <400> 3
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His
 1 5 10
 <210> 4
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 2
 <400> 4
 Thr Thr Ser Asn Leu Ala His
 1 5
 <210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 2
 <400> 5
 Thr Thr Ser Tyr Leu Ala His
 1 5
 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 6

Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 7

Gln Trp Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 8

Leu Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 9

Gln Gln Arg Ser Thr Ile Pro Pro Thr

1 5

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 10

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Trp Asn

1 5 10

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 11

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Trp Asp

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 12

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr His Asp

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 13

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr His Glu

1 5 10

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 14

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

1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 15

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

1 5 10 15

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 16

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

1 5 10 15

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 17

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

1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 18

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

1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 19

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

1 5 10 15

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 3

<400> 20

Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210>

21

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 3

<400> 21

Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 3

<400> 22

Pro Pro Ala Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 23
 <211> 23
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20
 <210> 24
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 <210> 25
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 26
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10
 <210> 27

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser

20 25

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1 5 10

<210> 29

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 31

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Gly Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Lys Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Ala Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His Lys

50 55 60

Val Gln His Arg Phe Val Phe Lys Arg Cys Gly Pro Asp Gly Gln Trp

65 70 75 80

Val Arg Gly Pro Arg Gly Gln Pro Trp Arg Asp Ala Ser Gln Cys Gln

85 90 95

Met Asp Gly Glu Glu Ile Glu Val Gln Lys Glu Val Ala Lys Met Tyr

100 105 110

Ser Ser Phe Gln Val Met Tyr Thr Val Gly Tyr Ser Leu Ser Leu Gly

115 120 125

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Ala Ile Leu Gly Gly Leu Ser Lys Leu His

130 135 140

Cys Thr Arg Asn Ala Ile His Ala Asn Leu Phe Ala Ser Phe Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gly Ala Val Ala Gly Cys Arg Val Ala Ala Val Phe Met Gln Tyr Gly

195 200 205

Ile Val Ala Asn Tyr Cys Trp Leu Leu Val Glu Gly Leu Tyr Leu His

210 215 220

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

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

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

Pro Pro Ser Lys Glu Leu Gln Phe Gly Arg Gly Gly Gly Ser Gln Asp
 420 425 430
 Ser Ser Ala Glu Thr Pro Leu Ala Gly Gly Leu Pro Arg Leu Ala Glu
 435 440 445

Ser Pro Phe
 450

<210> 32

<211> 2034

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

ggatctggca ggcgcgcgaa gacgagcggc caccggcgcc cgacccgagc gcgcccagag	60
gacggcgggg agccaagccg acccccgagc agcgccgcgc gggccctgag gctcaaaggg	120
gcagcttcag gggaggacac cccactggcc aggacgcccc aggtcttctg gctctgccac	180
tcagctgccc tcggaggagc gtacacacac accaggactg cattgcccc gtgtgcagcc	240
cctgccagat gtgggaggca gctagctgcc cagaggcatg ccccccctgc agccacagcg	300
acccctgctg ctgttctgctg tgcctgctgc ctgccagcca caggccccct ccgctcaggt	360
gatggacttc ctgtttgaga agtggagct ctacggtagc cagtgtcacc acaacctgag	420
cctgtgcccc cctcccaggg agctgggtgtg caacagaacc ttgcacaagt attctgctg	480
gccggacacc cccgccaata ccacggccaa catctctgct ccctgggtacc tgccttggca	540
ccacaaagtg caacaccgct tcgtgttcaa gagatgcggg cccgacggtc agtgggtgctg	600
tggaccccg gggcagcctt ggctgtatgc ctcccagtg cagatggatg gcgaggagat	660
tgaggctccag aaggaggctg ccaagatgta cagcagcttc caggtagatg acacagtggg	720
ctacagcctg tccttggggg cctgctctct cgccttggcc atcctggggg gcctcagcaa	780
gtgacactgc acccgcaatg ccatccagc gaatctgttt gcgtccttcg tgctgaaagc	840
cagctccgtg ctggctattg atgggtgct caggaccgcg tacagccaga aaattggcga	900
cgacctcagt gtcagcacct ggctcagtga tggagcggtg gctggctgcc gtgtggccgc	960
ggtgttcatt caatatggca tcgtggccaa ctactgctgg ctgctgggtg agggcctgta	1020
cctgcacaac ctgctgggcc tggccacct ccccgagagg agcttcttca gcctctacct	1080
gggcatcgcc tgggggtccc ccatgctgtt cgtcgtcccc tgggcagtg tcaagtgtct	1140
gttcgagaac gtccagtgtt ggaccagcaa tgacaacatg ggcttctggt ggatcctgcg	1200
gttccccgtc ttcttggcca tctgataca cttcttcttc ttcttccga tcgttcagct	1260
gtcgtgggcc aagctgcggg cacggcagat gcaccacaca gactacaagt tccggctggc	1320
caagtccacg ctgacctca tcctctgct gggcgtccac gaagtgtct ttgccttctg	1380
gacggacgag cagccccagg gacacctgcg ctccgccaag ctcttcttcg accttctct	1440
cagctccttc cagggcctgc tgggtggctgt cctctactgc ttctcaaca aggaggtgca	1500
gtcggagctg cggcggcggtt ggcaccgtg gcgcctgggc aaagtgtat gggaggagcg	1560
gaacaccagc aaccacaggg cctcatcttc gcccgccac ggccctccca gcaaggagct	1620
gcagtttggg aggggtgggtg gcagccagga ttcatctgcg gagacccct tggctgggtg	1680

cctccctaga ttggctgaga gccccttctg aaccctgctg ggaccccagc tagggctgga 1740
ctctggcacc cagaggcgtc gctggacaac ccagaactgg acgcccagct gaggctgggg 1800

gcggggggagc caacagcagc cccacctac cccccacccc cagtgtggt gctctgcgaga 1860
ttgggcctcc tctccctgca cctgccttgt ccttggtgca gaggtgagca gaggagtcca 1920
gggcgggagt gggggctgtg ccgtgaactg cgtgccagtg tccccacgta tctcggcacg 1980
tcccatgtgc atggaaatgt cctccaacaa taaagagctc aagtggtcac cgtg 2034

<210> 33

<211> 458

<212> PRT

<213> Rattus sp.

<400> 33

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Ser Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Lys Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Pro Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp Tyr His Lys

50 55 60

Val Gln His Arg Leu Val Phe Lys Arg Cys Gly Pro Asp Gly Gln Trp

65 70 75 80

Val Arg Gly Pro Arg Gly Gln Ser Trp Arg Asp Ala Ser Gln Cys Gln

85 90 95

Met Asp Asp Asp Glu Ile Glu Val Gln Lys Gly Val Ala Lys Met Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Val Ile Leu Leu Gly Leu Arg Lys Leu His

130 135 140

Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Gly Asn Leu Phe Ala Ser Phe Val Leu

145 150 155 160

Lys Ala Gly Ser Val Leu Val Ile Asp Trp Leu Leu Lys Thr Arg Tyr
 165 170 175
 Ser Gln Lys Ile Gly Asp Asp Leu Ser Val Ser Val Trp Leu Ser Asp
 180 185 190
 Gly Ala Val Ala Gly Cys Arg Val Ala Thr Val Ile Met Gln Tyr Gly
 195 200 205
 Ile Ile Ala Asn Tyr Cys Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr Leu Tyr
 210 215 220
 Ser Leu Leu Ser Ile Thr Thr Phe Ser Glu Lys Ser Phe Phe Ser Leu
 225 230 235 240
 Tyr Leu Cys Ile Gly Trp Gly Ser Pro Leu Leu Phe Val Ile Pro Trp
 245 250 255
 Val Val Val Lys Cys Leu Phe Glu Asn Val Gln Cys Trp Thr Ser Asn
 260 265 270
 Asp Asn Met Gly Phe Trp Trp Ile Leu Arg Ile Pro Val Leu Leu Ala
 275 280 285
 Ile Leu Ile Asn Phe Phe Ile Phe Val Arg Ile Ile His Leu Leu Val
 290 295 300
 Ala Lys Leu Arg Ala His Gln Met His Tyr Ala Asp Tyr Lys Phe Arg
 305 310 315 320
 Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Val His Glu
 325 330 335
 Val Val Phe Ala Phe Val Thr Asp Glu His Ala Gln Gly Thr Leu Arg
 340 345 350
 Ser Thr Lys Leu Phe Phe Asp Leu Phe Phe Ser Ser Phe Gln Gly Leu
 355 360 365
 Leu Val Ala Val Leu Tyr Cys Phe Leu Asn Lys Glu Val Gln Ala Glu
 370 375 380
 Leu Leu Arg Arg Trp Arg Arg Trp Gln Glu Gly Lys Ala Leu Gln Glu
 385 390 395 400
 Glu Arg Met Ala Ser Ser His Gly Ser His Met Ala Pro Ala Gly Thr

405	410	415	
Cys His Gly Asp Pro Cys Glu Lys Leu Gln Leu Met Ser Ala Gly Ser			
420	425	430	
Ser Ser Gly Thr Gly Cys Glu Pro Ser Ala Lys Thr Ser Leu Ala Ser			
435	440	445	
Ser Leu Pro Arg Leu Ala Asp Ser Pro Thr			
450	455		
<210> 34			
<211> 1875			
<212> DNA			
<213> Rattus sp.			
<400> 34			
gaattcgcgg ccgccgccgg gcccagatc ccagtgcgcg aggagcccag tcctagaccc	60		
agcaacctga ggagaggcgc acacaccccc aaggaccag gcaccaacc tctgccagat	120		
gtgggggggt ggctaccag aggcattgtc ctcaccagc tccactgtcc ctacctgtg	180		
ctgctgctgg tggcgtgtc atgtctgcca aaggcacct ctgcccaggt aatggacttt	240		
ttgtttgaga agtggagct ctatagtac cagtgcacc acaacctaa cctgctgccc	300		
ccactactg agctggctg caacagaact ttgcagaagt actcctgtg gcctgacacc	360		
cctccaaca cactgcaa catttctgc ccttggtacc taccttgta ccacaaagt	420		
cagcaccgc tagtgttcaa gaggtgtggg cctgatgggc agtgggttc agggccacgg	480		
gggcagtcac ggcgcgacgc ctccaatgt cagatggatg atgacgagat cgaggccag	540		
aaggggtag ccaagatgta tagcagctac caggatgat acactgtggg ctacagtctg	600		
tccctggggg ccttgctctt ggcgtgtgtc atcctgtgtg gcctcaggaa gctgcaactgc	660		
accggaact acatccagg gaacctgttc gcgtccttc tgctcaaggc tggtctgtg	720		
ctggtcattg attggctgct caagacacgc tatagccaga agattggaga tgacctcagt	780		
gtgagcgtct ggctcagtga tggggcgggt gctggctgca gattggccac agtgatcatg	840		
cagtacggca tcatagcaa ctactgctgg ttgctggtgg aggtgtgtg cctgtacagc	900		
ctgctgagca tcaccacctt ctggagaag agcttcttct cctctatct gtgcatcggc	960		
tggggatctc cctgctgtt tgtcatccc tgggtggtgg tcaagtgtct gtttgagaat	1020		
gtccagtgt ggaccagcaa tgacaatat ggattctggt ggatcctgcg taccctgta	1080		
ctcctggcca tactgatcaa tttttcatt tttgtccga tcattcatct tcttgtggcc	1140		
aagctgcgtg cccatcagat gcactatgct gattacaagt tccggctagc caggccacg	1200		

ctgacctca ttctctgct gggagtccac gaagtggctt ttgcctttgt gactgatgag 1260
catgcccagg gcacctgcg ctccaccaag ctcttttttg acctgttctt cagctccttt 1320

cagggtctgc tgggtgctgt tctctactgt ttctcaaca aggaggtgca ggcagagcta 1380
ctgcggcgtt ggaggcgatg gcaagaaggc aaagctcttc aggaggaaag gatggccagc 1440
agccatggca gccacatggc cccagcaggg acttgtcatg gtgatccctg tgagaaactt 1500
cagcttatga gtgcaggcag cagcagtggg actggctgtg agccctctgc gaagacctca 1560
ttggccagta gtctccaag gctggctgac agccccacct gaatctccac tggactccag 1620
ccaagttgga ttcagaaagg gcctcacaag acaaccaga aacagatgcc tggccaaggc 1680
tgaagaggca aagcagcaag acagcagctt gtactatcca cactccccta acctgtcctg 1740

gccgggtaca ggccacattg atggagtagg ggctggatat gatggagtag ccatgctatg 1800
aactatgggt gttcccatga gtgttgccat gttccatgca cacagatatg accttcagta 1860
aagagctccc gtagg 1875

<210> 35

<211> 458

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 35

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Ser Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Asn Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Pro Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp Cys His Lys

50 55 60

Val Gln His Arg Leu Val Phe Lys Arg Cys Gly Pro Asp Gly Gln Trp

65 70 75 80

Val Arg Gly Pro Arg Gly Gln Pro Trp Arg Asn Ala Ser Gln Cys Gln

85 90 95

Leu Asp Asp Glu Glu Ile Glu Val Gln Lys Gly Val Ala Lys Met Tyr

100 105 110

Ser Ser Gln Gln Val Met Tyr Thr Val Gly Tyr Ser Leu Ser Leu Gly
115 120 125

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Val Ile Leu Leu Gly Leu Arg Lys Leu His
130 135 140

Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Gly Asn Leu Phe Ala Ser Phe Val Leu
145 150 155 160

Lys Ala Gly Ser Val Leu Val Ile Asp Trp Leu Leu Lys Thr Arg Tyr
165 170 175

Ser Gln Lys Ile Gly Asp Asp Leu Ser Val Ser Val Trp Leu Ser Asp
180 185 190

Gly Ala Met Ala Gly Cys Arg Val Ala Thr Val Ile Met Gln Tyr Gly
195 200 205

Ile Ile Pro Asn Tyr Cys Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr Leu Tyr
210 215 220

Ser Leu Leu Ser Leu Ala Thr Phe Ser Glu Arg Ser Phe Phe Ser Leu
225 230 235 240

Tyr Leu Gly Ile Gly Trp Gly Ala Pro Leu Leu Phe Val Ile Pro Trp
245 250 255

Val Val Val Lys Cys Leu Phe Glu Asn Val Gln Cys Trp Thr Ser Asn
260 265 270

Asp Asn Met Gly Phe Trp Trp Ile Leu Arg Ile Pro Val Phe Leu Ala
275 280 285

Leu Leu Ile Asn Phe Phe Ile Phe Val His Ile Ile Gln Leu Leu Val
290 295 300

Ala Lys Leu Arg Ala His Gln Met His Tyr Ala Asp Tyr Lys Phe Arg
305 310 315 320

Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Val His Glu
325 330 335

Val Val Phe Ala Phe Val Thr Asp Glu His Ala Gln Gly Thr Leu Arg
340 345 350

Ser Thr Lys Leu Phe Phe Asp Leu Phe Leu Ser Ser Phe Gln Gly Leu

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

Cys His Gly Asp Pro Cys Glu Lys Leu Gln Leu Met Ser Ala Gly Ser
 420 425 430
 Ser Ser Gly Thr Gly Cys Val Pro Ser Met Glu Thr Ser Leu Ala Ser
 435 440 445
 Ser Leu Pro Arg Leu Ala Asp Ser Pro Thr
 450 455

<210> 36

<211> 1944

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 36

cagggtctcc cttgcaacct gaggagaggt gcacacactc tgaggaccta ggtgtgcaac 60
 ctctgccaga tgtggggcgt ggctacccag aggcattgccc ctcaccagc tccactgtcc 120

ccacctgctg ctgctgctgt tgggtctgtc atgtctgcca gaggcaccct ctgccaggt 180
 aatggacttt ttgtttgaga agtggagct ctatagtgac caatgtcacc acaacctaag 240
 cctgtctgcc ccacctactg agctgggtctg taacagaacc ttcgacaact actcctgctg 300
 gcctgacacc cctcccaaca ccaactgccaa catttctgc ccctgggtacc taccttggtg 360
 ccacaaagtg cagcaccgcc tagtgttcaa gaggtgtggg cccgatgggc agtgggttcg 420
 agggccacgg gggcagccgt ggcgcaacgc ctcccaatgt cagtggatg atgaagagat 480
 cgaggtccag aaggggggtg ccaagatgta tagcagccag caggtgatgt acaccgtggg 540

ctacagtctg tccttggggg ccttgcctct tgcgtgggtc atcctgctgg gcctcaggaa 600
 gctgcactgc acccgaaact acatccatgg gaacctgttt gcgtcctttg tgctcaaggc 660
 ttgctctgtg ttggtcatcg attggtgct gaagacacgg tacagccaga agattggcga 720
 tgacctcagt gtgagcgtct ggctcagtga cggggcgatg gccggctgca gattggccac 780
 agtgatcatg cagtlacggca tcatacccaa ctattgctgg ttgctggtag agggcgtgta 840

cctgtacagc ctgctgagcc ttgccacctt ctctgagagg agcttctttt ccctctacct 900
 gggcattggc tggggtgcgc ccctgctgtt tgcacatccc tgggtgggtg tcaagtgtct 960

gtttgagaat gttcagtgtt ggaccagcaa tgacaacatg ggattctggt ggatcctgcg 1020
 tattcctgtc ttcttggcct tactgatcaa ttttttcatc ttgtgccaca tcattcaact 1080
 tcttgtggcc aagctgcgtg cccatcagat gcactatgct gattacaagt tccggtggcc 1140
 caggtccacg ctgacctca tccctctgct ggggggtccac gaggtgggtct ttgcctttgt 1200
 gactgacgag catgccaag gcacctgcg ctccaccaag ctcttttttg acctgttctt 1260
 cagctccttc cagggtctgc tgggtgggtgt tctctactgt ttctcaaca aggaggtgca 1320
 ggagagctg atgcggcgtt ggaggcaatg gcaagaaggc aaagctcttc aggaggaaag 1380

gttggccagc agccatggca gccacatggc ccagcaggg ccttgtcatg gtgatccctg 1440
 tgagaaaact cagcttatga gtgcaggcag cagcagtggg actggctgtg tgccctctat 1500
 ggagacctcg ctggccagta gtctccaag gtgggtgac agccccacct gaatctccac 1560
 ttggagccta ggcaggttgt gttcaagaaa gggcctcaga ggacaacca gagccagatg 1620
 cccggccaag gttgaagagc caaagcagca agacagcagc ttgtactgtg cacactcccc 1680
 taacctgtcc tagcctggca caggccacag tgacagagta ggggttggat atgatggaga 1740
 agccatgtta tctatgaact ctgagtgttc ccatgtgtgt tgacatggtc cctgtacca 1800

gatatgtcct tcagtaaaaa gctcagatgg agctgctgca cagctcgtgg acagcaggct 1860
 tgaagcccc agggacgggg tttgggaggc cgggatgag cagcacactc agcaggtgga 1920
 gcgctagtgc aaccaggaa agaa 1944

<210> 37

<211> 451

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 37

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Gly Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Lys Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Ala Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His Lys

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

Ala Lys Leu Arg Ala Arg Glu Met His His Thr Asp Tyr Lys Phe Arg
 305 310 315 320
 Leu Ala Lys Ser Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Val His Glu
 325 330 335
 Val Val Phe Ala Phe Val Thr Asp Glu His Ala Gln Gly Thr Leu Arg
 340 345 350

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

Leu Pro Gly Lys Lys Leu Gln Ser Gly Arg Asp Gly Gly Ser Gln Asp
 420 425 430
 Ser Ser Ala Glu Ile Pro Leu Ala Gly Gly Leu Pro Arg Leu Ala Glu
 435 440 445

Ser Pro Phe

450

<210> 38

<211> 1434

<212> DNA

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 38

atgccgccgt gccagccgcg ccgcccgtg ctgctgctgc tgcgtgctgt gccgtgccag 60
 ccgcaggcgc cgagcgcga ggtgatggat ttctgtttg aaaaatggaa actgtatggc 120

gatcagtgcc atcataacct gagcctgctg ccgccgccga ccgaactggt gtgcaaccgc 180
 acctttgata aatatagctg ctggccggat accccggcga acaccaccgc gaacattagc 240
 tgcccggtgt atctgccgtg gcatcataaa gtgcagcatc gctttgtgtt taaacgtgct 300
 ggccccgatg gccagtgggt gcgcggccccg cgcggccagc cgtggcgcga tgcgagccag 360
 tgccagatgg atggcgaaga actggaagtg cagaaagaag tggcgaaaat gtatagcagc 420

tttcaggatga tgiataaccgt gggctatagc ctgagcctgg gcgcgctgct gctggcgctg 480
gcggtgctgg gcggcattag caaactgcat tgcacccgca acgcgattca tgcgaacctg 540

tttgtgagct ttgtgctgaa agcgagcagc gtgctggtga ttgatggcct gctgcgaccc 600
cgctatagcc agaaaattgg cgatgatctg agcgtgagca tttggctgag cgatggcgcg 660
gtggcgggct gccgcgtggc ggcggtgttt atgcagtatg gcgtggtggc gaactattgc 720
tggtgctgg tggaaggcct gtatctgcat aacctgctgg gcctggcgac cctgccggaa 780
cgcagctttt ttagcctgta tctgggcatt ggctggggcg cgccgatgct gtttattatt 840
ccgtgggtgg tggtagcgtg cctgtttgaa aacattcagt gctggaccag caacgataac 900
atgggctttt ggtggattct gcgctttccg gtgtttctgg cgattctgat taacttttt 960

atttttattc gcattgtgca tctgctggtg gcgaaactgc gcgcgcgca aatgcatcat 1020
accgattata aatttcgctt ggcgaaaagc accctgaccc tgattccgct gctgggcgtg 1080
catgaagtgg tgtttgctt tgtgaccgat gaacatgcgc agggcaccct gcgctttgcg 1140
aaactgtttt ttgatctgtt tctgagcagc tttcagggcc tgctggtggc ggtgctgtat 1200
tgctttctga acaaagaagt gcagagcgaa ctgcgccgcc attggcatcg ctggcgccctg 1260
ggcaaagtgc tcaggaaga acgcggcacc agcaaccata aagcgccgag gcgcggggc 1320
cagggcctgc cgggcaaaaa actgcagagc ggcccgcatg gcgcgagcca ggatagcagc 1380

gcggaattc cgctggcggg cggcctgccg cgctggcgg aaagcccgtt ttaa 1434

<210> 39

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain

<400> 39

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

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

<210> 40

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 40

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain

<400> 41

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Tyr Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 42

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain

<400> 43

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 44

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 45

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain

<400> 45

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 46

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 46

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 47

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

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

 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 48

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 48

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly
 20 25 30

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Pro Pro Ala Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Glu Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Pro Pro Ala Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 51

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val

<210> 52

<211> 229

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Modified human IgG4 Fc sequence

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Ser or Pro

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Pro or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ala or Val or Phe

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Ala or Glu or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Ala or Asn

<220><221> VARIANT

<222> (229)..(229)

<223> Xaa is Lys or deleted

<400> 52

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Xaa Cys Pro Ala Pro Xaa Xaa

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50

55

60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Xaa Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Xaa

225

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR1

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Tyr or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Met or Ile

<400> 53

Ser Xaa Ser Ser Ser Val Ser Tyr Xaa His

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR2

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asn or Tyr

<400> 54

Thr Thr Ser Xaa Leu Ala His

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR3

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gln or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gln or Trp

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Ile

<400> 55

Xaa Xaa Arg Ser Thr Xaa Pro Pro Thr

1 5

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR1

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Trp or His

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<400> 56

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Xaa Xaa

1 5 10

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR2

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Tyr, Gln, Ser or Val

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Asn, Ser or Ile

<400> 57

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Xaa Tyr Xaa Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR3

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Met or Leu

<400> 58

Pro Pro Xaa Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Xaa Asp Tyr

1 5 10

<210> 59

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody light chain

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Trp Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 60

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 60

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

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

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

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

<210> 61

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody light chain

<400> 61

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

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

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

115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

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

195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys

210
<210> 62
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain
<400> 62

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

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

[illegible]

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

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 64

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 64

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

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

325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

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

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

<210> 65

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody light chain

<400> 65

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210

> 66

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 66

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

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

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

<210> 67

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 67

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly
 20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

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

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

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

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

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 68

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 68

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

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

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

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

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

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

<210> 69

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 69

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr His Glu Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

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

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

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

<210> 70

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
 monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 59

<400> 70

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc	60
attacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatatgcatt ggtatcagca gaaaccgggc	120
aaagcgccga aactgctgat ttataccacc agcaacctgg cgcatggcgt gccgagccgc	180
tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt accctgacca ttagcagcct gcagccggaa	240
gattttgcga cctattattg ccagtggcgc agcaccctgc cgccgacctt tggcggcggc	300
accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatatt tccgccgagc	360
gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg	420
cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgctgc agagcggcaa cagccaggaa	480
agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg	540

agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgacca tcagggcctg 600
agcagcccgg tgacaaaaag cttaaaccgc ggcgaatgc 639

<210> 71
<211> 1344
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 60

<400> 71

caggtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgaaac cgagcgaaac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcga tgatattacc agcggctatt gggattggat tcgccagccg 120
ccgggcaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatagc 180
ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg 240
aaactgagca gcgtgaccgc ggccgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgccgggc 300

tattatggct ttggcccgtg tgcgtggat tattggggcc agggcacctt ggtgaccgtg 360
agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg ttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc 420
agcgaaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc 480
gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggctgtcata cctttccggc ggtgctgcag 540
agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600
aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660
gaaagcaaat atggcccgcc gtgcccgcgc tgcccggcgc cggaagcggc gggcggcccg 720

agcgtgtttc tgtttccgcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagcgc caccgccgaa 780
gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggtat 840
gtggatggcg tggaagtgca taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc 900
acctatcgcg tggtagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960
tataaatgca aagtgagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa 1020
gcgaaaggcc agccgcgcga accgcaggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg 1080
accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg 1140

gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200
gatagcgatg gcagcttttt tctgtatagc cgcctgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260
gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320

aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 72

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 61

<400> 72

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctga gctatagcag cagcgtgagc tatatgcatt ggtatcagca gaaaccgggc 120

aaagcgccga aactgctgat ttataccacc agcaacctgg cgcatggcgt gccgagccgc 180

tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt accctgacca ttagcagcct gcagccggaa 240

gattttgcga cctattattg ccagcagcgc agcacctgc cgccgacctt tggcggcggc 300

accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatfff tccgccgagc 360

gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg 420

cgcaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgtgc agagcggcaa cagccaggaa 480

agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgacca tcagggcctg 600

agcagcccgg tgacaaaaag ctttaaccgc ggcgaaatgc 639

<210> 73

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 62

<400> 73

caggtgcagc tgcaggaaag cggccccggc ctggtgaaac cgagcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcga tgatattacc agcggctatt ggaactggat tcgccagccg 120

ccgggcaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatatt 180

ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg 240

aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgccgggc 300

tattatggct ttggcccgta tgcgatggat tattggggcc agggcacctt ggtgaccctg 360

agcagcgcgga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgagcacc 420
 agcgaaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc 480
 gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtgcata cttttccggc ggtgctgcag 540

agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600
 aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660
 gaaagcaaat atggcccgcc gtgcccgcgc tgcccggcgc cggaagcggc gggcggcccg 720
 agcgtgtttc tgtttccgcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccgccgaa 780
 gtgacctgcg ttgttggtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggtat 840
 gtggatggcg tggaagtga taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc 900
 acctatcgcg ttgtgagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960

tataaatgca aagtgagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa 1020
 gcgaaaggcc agccgcgcga accgcagggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg 1080
 accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatatgtcg 1140
 gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200
 gatagcgatg gcagcttttt tctgtatagc cgcctgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260
 gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320
 aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 74
 <211> 639
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
 monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 63
 <400> 74

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcgga gcgtgggcca tcgctgacc 60
 attacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatattcatt ggtatcagca gaaaccgggc 120
 aaagcgcga aactgctgat ttataccacc agctatctgg cgcatggcgt gccgagccgc 180
 tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt accctgacca ttagcagcct gcagccggaa 240
 gattttgcga cctattattg cctgcagcgc agcacctgc cgccgacctt tggcggcggc 300

accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatfff tccgccgagc 360
 gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg 420

cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgtgc agagcggcaa cagccaggaa 480
 agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540
 agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgacca tcagggcctg 600
 agcagcccgg tgaccaaag cttaaccgc ggcgaatgc 639

<210> 75

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
 monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 64

<400> 75

caggtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgaaac cgagcgaaac cctgagcctg 60
 acctgcaccg tgagcggcga tgatattacc agcggctatt gggattggat tcgccagccg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatagc 180
 ccgagcctga aaagccgctg gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg 240
 aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgccgggc 300

tattatggct ttggcccgtg tgcgtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 360
 agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc 420
 agcgaagca ccgcggcgtg gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc 480
 gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggctgcata cttttccggc ggtgctgcag 540
 agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600
 aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660
 gaaagcaaat atggcccgcg gtgcccgcgc tgcccggcgc cggaagcggc gggcggcccg 720

agcgtgtttc tgtttccgcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccgccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggtat 840
 gtggatggcg tggaagtgca taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc 900
 acctatcgcg tggtagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960
 tataaatgca aagttagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa 1020
 gcgaaaggcc agccgcgcga accgcaggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg 1080
 accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg 1140

gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200

gatatgcgatg gcagcttttt tctgtatagc cgctgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260
gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320
aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 76

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 65

<400> 76

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc 60

attacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatattcatt ggtatcagca gaaaccgggc 120

aaagcgcga aactgctgat ttataccacc agctatctgg cgcatggcgt gccgagccgc 180

tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt acctgacca ttagcagcct gcagccggaa 240

gattttgcga cctattattg ccagcagcgc agcaccctgc cgccgacctt tggcggcggc 300

accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatctt tccgccgagc 360

gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgcgaacaa cttttatccg 420

cgcaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgctgc agagcggcaa cagccaggaa 480

agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgacca tcagggcctg 600

agcagcccgg tgaccaaag ctttaaccgc ggcaatgc 639

<210> 77

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 66

<400> 77

caggtgcagc tgcaggaaaag cgccccgggc ctggtgaaac cgagcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcga tgatattacc agcggctatc atgattggat tcgccagccg 120

ccgggcaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatagc 180

ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg 240

aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgccgggc 300
 tattatggct ttggcccgta tgcgttgat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 360
 agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg ttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc 420
 agcgaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc 480
 gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtgcata ctttccggc ggtgctgcag 540

 agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600
 aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660
 gaaagcaaat atggcccgcc gtgcccgcgc tgcccggcgc cggaagcggc gggcggcccg 720
 agcgtgtttc tgtttccgcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccgccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggtat 840
 gtggatggcg tggaagtga taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gttaacagc 900
 acctatcgcg tggtagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960

 tataaatgca aagtgagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa 1020
 gcgaaaggcc agccgcgcga accgcaggtg tataacctgc cgccgagcca ggaagaaatg 1080
 accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg 1140
 gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200
 gatagcgatg gcagcttttt tctgtatagc gcctgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260
 gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320
 aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 78

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
 monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 67

<400> 78

caggtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgaaac cgagcgaaac cctgagcctg 60
 acctgcaccg tgagcggcga tgatattacc agcggctatc atgattggat tcgccagccg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ccagtatagc 180
 ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gttagcctg 240
 aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgccgggc 300

tattatggct ttggcccgtg tgcgtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 360
 agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc 420
 agcgaagca ccgcggcgtg gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc 480
 gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggctgtcata cttttccggc ggtgctgcag 540
 agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600
 aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtga taaacgcgtg 660
 gaaagcaa atggcccgc gtgcccgcg tgcccggcgc cggaagcggc gggcggccc 720

agcgtgtttc tgtttccgc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccgccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggtat 840
 gtggatggcg tggaagtga taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc 900
 acctatcgcg tggtagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960
 tataaatgca aagttagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa 1020
 gcgaaaggcc agccgcgcga accgcaggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg 1080
 accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatatgtcg 1140

gtggaatggg aaagcaacgg ccagccgga aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200
 gatagcgatg gcagcttttt tctgtatagc cgctgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260
 gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320
 aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 79
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
 monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 68
 <400> 79

caggtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgaaac cgagcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcga tgatattacc agcggctatc atgattggat tcgccagccg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatagc 180
 ccgagcctga aaagccgctg gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg 240
 aaactgagca gcgtgaccgc ggccgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgccggcg 300
 tattatggct ttggcccgtg tgcgtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 360
 agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc 420

agcgaaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc 480

gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtgcata cctttccggc ggtgctgcag 540

agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600

aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660

gaaagcaaat atggcccgcc gtgcccgcgc tgcccggcgc cggaagcggc gggcggcccg 720

agcgtgtttc tgtttccgcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagcgc caccgccgaa 780

gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggtat 840

gtggatggcg tggaagtgca taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gttaaaccgc 900

acctatcgcg tggtagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960

tataaatgca aagttagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa 1020

gcgaaaggcc agccgcgcga accgcaggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg 1080

acaaaaaac aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg 1140

gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200

gatagcgatg gcagcttttt tctgtatagc cgcctgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320

aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 80

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized
monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 69

<400> 80

caggtgcagc tgcaggaaag gggcccgggc ctggtgaaac cgagcgaaac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcga tgatattacc agcggctatc atgaatggat tcgccagccg 120

ccgggcaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac cagctatagc 180

ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gttagcctg 240

aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgccggcg 300

tattatggct ttggcccgta tgcgtggat tattggggcc agggcacctt ggtgaccgtg 360

agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc 420

agcgaaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc 480

gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgctgcata cctttccggc ggtgctgcag	540
agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc	600
aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg	660
gaaagcaaat atggcccccc gtgccccgcg tgccccggcg cggaagcggc gggcggcccc	720
agcgtgtttc tgtttccgcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagcgg caccgccgaa	780
gtgacctgcg tggtagtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggtat	840
gtggatggcg tggaagtgca taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc	900
acctatcgcg tggtagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa	960
tataaatgca aagtgagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa	1020
gcgaaaggcc agccgcgcga accgcaggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg	1080
acaaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg	1140
gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg	1200
gatagcgatg gcagcttttt tctgtatagc cgctgaccg tggataaaag ccgctggcag	1260
gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag	1320
aaaagcctga gcctgagcct gggc	1344