



등록특허 10-2218714



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월24일
(11) 등록번호 10-2218714
(24) 등록일자 2021년02월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/36 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/36 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7001266
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월12일
심사청구일자 2019년01월14일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월14일
- (65) 공개번호 10-2019-0018504
- (43) 공개일자 2019년02월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/036940
- (87) 국제공개번호 WO 2017/218371
국제공개일자 2017년12월21일
- (30) 우선권주장
62/349,888 2016년06월14일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20150322163 A1*
US20150093395 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
머크 샤프 앤드 둠 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
아디맵 엘엘씨
미국 뉴햄프셔 레바논 루센트 드라이드 7 (우편번호: 03766)
- (72) 발명자
챈, 추
미국 07059 뉴저지주 워런 노르망디 코트 5
엘스워스, 캐네스, 피.
- (74) 대리인
장덕순

전체 청구항 수 : 총 16 항

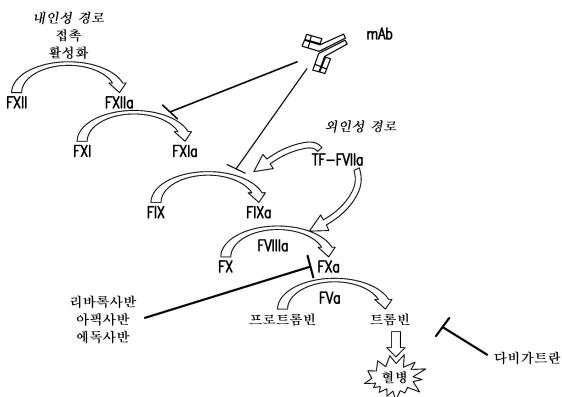
심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 항응고 인자 XI 항체

(57) 요약

인간 응고 인자 XI의 애플 3 도메인에 결합하고 응고 인자 XIIa에 의한 FXI의 활성화뿐만 아니라 FXIa에 의한 FIX의 활성화를 억제하는 항체가 기재된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 7/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/58 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/90 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

밀리건, 제임스

미국 08533 뉴저지주 뉴 이집트 로렌 레인 30

올드햄, 엘리자베스

미국 94304 캘리포니아주 팔로 알토 에스. 캘리포니아 애비뉴 901

세이퍼트, 디에트마

미국 08648 뉴저지주 로렌스 타운쉽 빌리지 코트
12

간티, 바이쉬나비

미국 94304 캘리포니아주 팔로 알토 에스. 캘리포니아 애비뉴 901

타브리지파드, 모하마드

미국 94304 캘리포니아주 팔로 알토 에스. 캘리포니아 애비뉴 901

프린츠, 비안카

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 상보성 결정 영역(CDR)

을 포함하며,

여기서 α FXI-18623p 패밀리의 항체는 서열식별번호: 28 또는 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄(HC) 가변 영역 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄(LC) 가변 영역을 포함하는 것인

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체가

(a) 불변 도메인 및 가변 도메인을 갖는 HC이며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역(HC-CDR) 1, 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인 HC; 및

(b) 불변 도메인 및 가변 도메인을 갖는 LC이며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역(LC-CDR) 1, 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 LC

를 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 3

제2항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HC 불변 도메인을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 4

제2항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LC 불변 도메인을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항에 있어서, 서열식별번호: 28 또는 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 도메인 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HC 불변 도메인을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LC 불변 도메인을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항에 있어서, 항체가

서열식별번호: 43, 55, 67, 또는 79에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC; 및

서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC

를 포함하며,

여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI(FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제하는 것인

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 43에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄; 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄; 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(V_H) 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(V_L)을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 12

제8항에 있어서, 항체가 서열식별번호: 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 불변 도메인 및 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 불변 도메인을 추가로 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 13

제8항에 있어서, 항체가 위치 297에서 아스파라긴의 N-글리코실화가 결여된 IgG1 이소형의 중쇄 불변 도메인을 추가로 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 혈전색전성 장애 또는 질환을 치료하기 위한 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체를 포함하는 혈전색전성 장애 또는 질환을 치료하기 위한 의약.

청구항 16

혈전색전성 장애 또는 질환의 치료를 위한 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 6월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/349,888의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] (1) 발명의 분야

[0004] 본 발명은 인간 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 응고 인자 XIIa에 의한 FXI의 활성화뿐만 아니

라 인자 IX (FIX)에 대한 FXIa의 활성을 억제하는 항체에 관한 것이다.

[0005] (2) 관련 기술의 설명

[0006] 정맥 및 동맥 혈전증 둘 다를 포함한 혈전색전성 장애는 수많은 부류의 항응고제, 예컨대 비타민 K 길항제 (VKA), 해파린, 및 직접적 트롬빈 억제제의 이용가능성에도 불구하고 서양에서 이환율 및 사망률의 주요 원인으로 남아있다 (Weitz et al., Chest 2008, 133: 234S-256S; Hawkins, Pharmacotherapy 2004, 24:62S-65S). 이들 약물은 혈전증의 위험을 감소시키는 데 효과적이지만 이들은 다중 제한과 연관된다. 예를 들어, VKA (예를 들어 와파린)는 경구 항응고에서의 주축이지만 VKA 요법의 관리는 그의 유의한 출혈 위험, 작용의 느린 온셋 및 오프셋, 및 다중 식이요법 및 약물 상호작용으로 인해 복잡하다 (Hawkins, op. cit.; Ansell J et al., Chest 2008, 133:160S-198S). 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제 (NOAC, 리바록사반, 아피사반, 에독사반, 및 다비가트란 포함)는 식품 및 약물 상호작용이 적고 모니터링의 필요가 없는 와파린과 비교하여 적어도 비-열등 효능을 입증하였다. 그러나, NOAC는 심방 세동에서의 출중 예방을 위한 그의 등록 시험에서 주요한 또는 사소한 임상적으로 관련된 출혈의 거의 15% 연간 발생률에 의해 입증된 바와 같이, 여전히 출혈의 위험을 증가시킨다 (Connolly et al., N Engl J Med 2009, 361:1139-1151; Patel et al., N Engl J Med 2011, 365:883-891; Granger et al., N Engl J Med 2011, 365:981-992; Giugliano et al., N Engl J Med 2013, 369:2093-2104). 이는 NOAC가 정상 응고 (지혈)에 필수적인 단백질 (응고 인자 Xa (FXa) 및 트롬빈)을 표적화한다는 사실에 크게 기인한다. 따라서 혈전성 질환 또는 장애의 예방 및 치료에서 보다 우수한 안전성 프로파일을 갖는 신규 요법이 미충족 필요이다.

[0007] 혈액 응고 캐스케이드의 전형적인 폭포형 모델에서 (도 1a), 응고는 외인성 (조직 인자 (TF)-활성화된) 경로 또는 내인성 (접촉-활성화된) 경로에 의해 촉발되며, 둘 다 트롬빈 생성 및 피브린 형성에 이르는 공통 경로에 반영된다 (Furie & Furie, Cell 1988, 53:505-518; Gailani & Renne, J Thromb Haemost 2007, 5:1106-1112). 외인성 캐스케이드는 내피하층 및 아테롬성동맥경화성 병변에 존재하는 TF가 유동 혈액에 노출되게 되고 응고 인자 VIIa (FVIIa)와 복합체를 형성하는 경우에 개시된다. 이어서 TF-FVIIa 복합체 (외인성 테나제 복합체)는 공통 경로, 즉 FX의 활성화를 촉발시켜 FXa를 형성하며 차례로 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시킨다. TF-FVIIa 복합체는 또한 응고 인자 IX (FIX)를 활성화시켜 FIXa를 형성할 수 있다. 응고 인자 VIII (FVIIIa)와 복합체화된 FIXa (내인성 테나제 복합체)는 또한 FX 기질을 절단할 수 있다. 내인성 캐스케이드는 FXIIa가 음으로 하천된 표면 (예를 들어 콜라겐 및 글리코사미노글리칸)으로부터 접촉 활성화를 통해 형성되는 경우에 개시되고 FXI, FIX, FX, 및 프로트롬빈의 순차적 활성화에 의해 트롬빈 생성을 전파한다. 트롬빈은, 응고 캐스케이드에서의 말단 프로테아제로서, 추가로 피드백 메카니즘에서 FXI의 직접적 활성화에 의한 FXIa 생성에 기여할 수 있다. 전혈에서의 또 다른 중요한 지혈 성분인 혈소판은 트롬빈에 의해 활성화될 수 있고 후속적으로 또한 FXIa 형성을 지지할 수 있다. 트롬빈 생성의 FXI-의존성 증폭은 트롬빈-활성화가능한 섬유소용해 억제제 (TAFI)의 활성화를 통해 섬유소용해를 간접적으로 조절할 수 있다. 따라서 FXI는 지혈 시스템 내의 여러 성분과 상호작용하고 혈액 응고 및 혈전증에서 중추적 역할을 한다 (Gailani & Renne op. cit.; Emsley et al., Blood 2010, 115:2569-2577).

[0008] 응고 인자 XI (FXI)는 동일한 80 kDa 서브유닛으로 구성된 이량체이며, N-말단으로부터 출발하는 각각의 서브유닛은 4개의 애플 도메인 (A1, A2, A3, 및 A4) 및 촉매 도메인으로 이루어진다 (도 1b 참조). FXI는 고분자량 키니노겐 (HK)과의 복합체로 순환하는 지모겐이다. HK는 FXI 내 A2 도메인에 결합하고 FXI의 FXIa로의 FXIIa 활성화를 위한 생리학적 보조인자이다. FXI 내 남아있는 애플 도메인은 또한 중요한 생리학적 기능을 매개한다. 예를 들어, FIX-결합 액소부위는 A3에 국재화되는 반면, FXIIa-결합 부위는 A4에 있다. FXI 이량체화에서 결정적인 잔기가 또한 A4에 국재화된다 (Emsley et al., 상기 문헌).

[0009] 최근 수년간 다중 라인의 노력은 FXI가 지혈에 대한 비교적 작은 기여와 함께 혈전 형성의 병리학적 과정에서 중추적 역할을 하고 따라서 혈전증에 대한 유망한 표적이라는 것을 입증하였다. 이러한 개념을 지지하는 주요 데이터가 하기에 요약된다: (1) 이오니스 파마슈티칼스 인크.(Ionis Pharmaceuticals Inc.) FXI 안티센스 올리고뉴클레오티드 (ASO) II상 시험 (Buller et al., N Engl J Med 2015, 372:232-240)에서, FXI ASO는 전체 무릎 관절성형술을 겪는 환자에서, 에녹사파린과 비교하여 더 적은 출혈의 경향으로, 정맥 혈전색전증 (VTE)에서 유의한 감소를 생성함; (2) 인간 유전학 및 역학적 연구 (Duga et al., Semin Thromb Hemost 2013; Chen et al., Drug Discov Today 2014; Key, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014, 2014:66-70)는 중증 FXI 결핍 (C형 혈우병)이 허혈성 출중 및 심부 정맥 혈전증의 감소된 위험을 부여하며; 반대로, FXI의 증가된 수준은 VTE 및 허혈성 출중에 대한 더 높은 위험과 연관된다는 것을 나타냄; 및 (3) 수많은 라인의 전임상 연구는 FXI(a) 억제 또는 기능 손실이 지혈을 손상시키지 않으면서 현저한 혈전증보호를 매개한다는 것을 입증함 (Chen et al.

상기 문헌). 중요하게, 모노클로날 항체 14E11 및 1A6은 개코원숭이 AV 션트 혈전증 모델에서 유의한 혈전 감소를 생성하였다 (미국 특허 번호 8,388,959; 미국 특허 번호 US8,236,316; 문헌 [Tucker et al., Blood 2009, 113:936-944; Cheng et al., Blood 2010, 116:3981-3989]). 더욱이, 14E11은 (이것이 마우스 FXI와 교차-반응 하므로) 마우스에서 급성 허혈성 출중의 실험 모델에서의 보호를 제공하였다 (Leung et al., Transl Stroke Res 2012, 3:381-389). 추가의 FXI-표적화 mAb는 또한 최소 출혈 위험을 갖는 항혈전 표적으로서 FXI를 검증하는 전임상 모델에서 보고되었다 (van Montfoort et al., Thromb Haemost 2013, 110; Takahashi et al., Thromb Res 2010, 125:464-470; van Montfoort, Ph.D. Thesis, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, 14 November 2014). 따라서 FXI의 억제는 혈행 표준 진료 항응고제와 비교하여 개선된 이익-위험 프로파일을 갖는 신규 항혈전 요법에 대한 유망한 전략이다.

[0010] 현재 중증 또는 말기 신질환 (ESRD)을 갖는 환자에 대한 항혈전 요법에 대한 큰 미충족 의료 필요가 존재한다. 미국에서 대략 650,000명의 환자가 중증 또는 ESRD를 가지며, 이들 환자는 혈전성 및 혈전색전성 합병증 (MI, 출중/TIA, 말초 동맥 질환 (PAD), 혈관 접근 부전)의 극도로 높은 발생률을 겪는다. ESRD 환자는 또한 일반 집단보다 출혈 사건을 가질 가능성이 더 높다. 어떠한 종류의 항응고도 ESRD 환자에서 통상적으로 처방되지 않기 때문에 (출혈 위험 및 ESRD에서의 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제 (NOAC)에 대한 데이터의 결여로 인함), 이들 환자에서 허용되는 이익-위험 프로파일을 갖는 항혈전 요법에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 응고 인자 XI에 선택적으로 결합하고 (항-FXI 항체) 바람직하게는 지혈을 손상시키지 않으면서 혈액 응고 및 연관된 혈전증을 억제할 수 있는 인간 항체를 제공한다. 조성물은 응고 인자 XI의 애플 3 (A3) 도메인의 규정된 에피토프에 결합할 수 있는 항응고 인자 XI 항체를 포함한다. 이들 항체는, FXIIa의 작용 하에 지모겐 형태 FXI의 그의 활성화된 형태인 FXIa로의 전환을 억제하고, FIX의 FXIa-매개 활성화를 억제함으로써 중화 활성을 나타낸다. 항체는 FXI 억제에 유용하며, 이는 출혈 합병증의 감소된 위험을 갖는 임상적으로 관련된 항혈전 효과 및 이에 따라 보다 하류 응고 인자 예컨대 FXa 및 트롬빈의 억제와 비교하여 확장된 치료 지수를 부여할 수 있다. 따라서, 이들 항체는 혈전색전성 합병증의 예방, 예를 들어, 심방 세동에서의 출중 예방 (SPAF)을 위한 치료 접근법을 제공한다.

[0012] FXI 억제로부터 이익을 얻을 수 있는 혈관 혈전증의 위험이 있는 하나의 비치료된 코호트는 중증 및 말기 신질환 (ESRD) 집단인데, 여기서 비-비타민 K 길항제 경구 항응고제 (NOAC)가 전형적으로 출혈과 관련된 우려로 인해 사용되지 않아 임상 시험 경험의 결여로 이어지게 되었다. 본원의 항체는 ESRD 환자에서의 혈전성 합병증의 예방을 위한 신규 항응고 요법을 제공한다. 본원의 항체는 ESRD 환자에서 허용되는 출혈 위험을 동반하는 임상적으로 관련된 항혈전 효능을 제공할 수 있다.

[0013] ESRD 및 SPAF 외에도, FXI 억제는 또한 혈전증에 대한 높은 위험이 있는 추가의 환자 세그먼트에서 나타날 수 있다. 이들은 1) 정형외과 수술에서의 정맥 혈전색전증 (VTE) 예방 및/또는 VTE의 2차 예방; 2) PAD에서의 재혈관화의 감소 및/또는 주요 유해 사지 사건 (MALE)의 감소; 3) ACS에서의 보조 요법을 포함한다.

[0014] 본 발명은 적어도 α FXI-18623p 패밀리, α FXI-18611p 패밀리, 또는 α FXI-18611 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는, 적어도 α FXI-18623p 패밀리, α FXI-18611p 패밀리, 또는 α FXI-18611 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 α FXI-18623 패밀리의 항체는 서열식별번호: 28 또는 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 영역 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 영역을 포함하고; α FXI-18611p 패밀리의 항체는 서열식별번호: 21 또는 22에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함하고; α FXI-18611 패밀리의 항체는 서열식별번호: 23 또는 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함한다. 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0015] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 6개의 CDR은 α FXI-18623p 패밀리, α FXI-18611p 패밀리, 또는 α FXI-18611 패밀리의 항-FXI 항체의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 및 α FXI-18623p 패밀리, α FXI-18611p 패밀리, 또는 α FXI-18611 패밀리의 LC의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하거나 또는 그로 이루어지며, 여기서 α FXI-118623 패밀리의 항체는 서열식별번호: 28 또는 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함하고; α FXI-18611p 패밀리의 항체는 서열식별번호: 21 또는

22에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 영역 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 영역을 포함하고; αFXI-18611 패밀리의 항체는 서열식별번호: 23 또는 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함한다. 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0016] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 21, 22, 23, 및 24로 이루어진 아미노산 서열의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역; 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함하며; 여기서 HC 가변 영역 프레임워크는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있고 LC 가변 영역 프레임워크는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 21, 22, 23, 및 24로 이루어진 아미노산 서열의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역; 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함한다.

[0018] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 28 및 29로 이루어진 아미노산 서열의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역; 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함하며; 여기서 HC 가변 영역 프레임워크는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있고 LC 가변 영역 프레임워크는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 28 및 29로 이루어진 아미노산 서열의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HC 가변 영역; 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC 가변 영역을 포함한다.

[0020] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 추가 측면에서, 불변 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 불변 도메인은 C-말단 리신을 포함할 수 있거나 또는 C-말단 리신이 결여될 수 있다.

[0021] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 추가 측면에서, 중쇄 불변 도메인은 IgG4 이소형의 것이고, 서열식별번호: 16 또는 17의 위치 108 (위치 108에서의 세린)에 상응하는 위치 228 (EU 넘버링)에서의 세린 잔기의 프롤린으로의 치환을 추가로 포함한다.

[0022] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HC 불변 도메인을 포함한다.

[0023] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 카파 또는 람다 유형의 경쇄 불변 도메인을 포함한다.

[0024] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LC 불변 도메인을 포함한다.

[0025] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 33, 35, 37, 39, 45, 47, 49, 51, 57, 59, 61, 63, 69, 71, 73, 및 75로 이루어진 아미노산 서열의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HC; 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC를 포함한다.

[0026] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열식별번호: 41, 43, 53, 55, 65, 67, 77, 및 79로 이루어진 아미노산 서열의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HC; 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC를 포함한다.

[0027] 본 발명은 (a) 서열식별번호: 28에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (b) 서열식별번호: 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (b) 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (c) 서열식별번호: 22에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (d) 서열식별번호: 23에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄

(LC) 가변 도메인, 또는 (e) 서열식별번호: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 추가로 제공한다.

[0028] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0029] 특정한 실시양태에서, HC 및 LC 가변 영역은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0030] 특정한 실시양태에서, HC 및 LC 불변 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 불변 도메인은 C-말단 리신을 포함할 수 있거나 또는 C-말단 리신이 결여될 수 있다.

[0031] 특정한 실시양태에서, HC 및 LC 가변 영역은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있고, HC 및 LC 불변 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 불변 도메인은 C-말단 리신을 포함할 수 있거나 또는 C-말단 리신이 결여될 수 있다.

[0032] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HC 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 추가로 포함한다.

[0033] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LC 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 추가로 포함한다.

[0034] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 28에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (b) 서열식별번호: 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (c) 서열식별번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (d) 서열식별번호: 22에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (e) 서열식별번호: 23에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (f) 서열식별번호: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인; (g) HC 가변 영역 프레임워크가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 변이체; 또는, (h) LC 가변 영역 프레임워크가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 (a), (b), (c), (d), (e), (f) 또는 (g)의 변이체를 포함한다.

[0035] 본 발명은 (a) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 것인 중쇄 (HC); (b) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 것인 중쇄 (HC); 또는 (c) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 것인 중쇄 (HC)를 포함하는 항체를 추가로 제공한다. 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0036] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 추가 측면에서, 불변 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형에 대한 천연 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는

그의 조합을 포함할 수 있다. 특정한 측면에서, 불변 도메인은 C-말단 리신을 포함할 수 있거나 또는 C-말단 리신이 결여될 수 있다.

[0037] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 추가 측면에서, 중쇄 불변 도메인은 IgG4 이소형의 것이고, 서열식별번호: 16 또는 17의 위치 108 (위치 108에서의 세린)에 상응하는 위치 228 (EU 네모링)에서의 세린 잔기의 프롤린으로의 치환을 추가로 포함한다.

[0038] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG4 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 추가 측면에서, 불변 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 추가 측면에서, 불변 도메인은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0040] 본 발명은 추가로

[0041] (a) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 경쇄 (LC); 또는

[0042] (b) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 경쇄 (LC)

[0043] 를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0044] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 경쇄 (LC)는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 도메인을 포함한다.

[0045] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG4 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0046] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0047] 본 발명은 추가로

[0048] (a) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 것인 중쇄 (HC); 및

[0049] (b) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 경쇄 (LC)

[0050] 를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0051] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서

항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 도메인을 포함한다.

[0052] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인, 또는 천연 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 추가 측면에서, 불변 도메인은 C-말단 리신을 포함할 수 있거나 또는 C-말단 리신이 결여될 수 있다.

[0053] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 추가 측면에서, 중쇄 불변 도메인은 IgG4 이소형의 것이고, 서열식별번호: 16 또는 17의 위치 108 (위치 108에서의 세린)에 상응하는 위치 228 (EU 넘버링)에서의 세린 잔기의 프롤린으로의 치환을 추가로 포함한다.

[0054] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG4 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0055] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0056] 본 발명은 추가로

[0057] (a) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 것인 중쇄 (HC); 및

[0058] (b) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 경쇄 (LC)

[0059] 를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0060] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 도메인을 포함한다.

[0061] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인, 또는 천연 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 추가 측면에서, 불변 도메인은 C-말단 리신을 포함할 수 있거나 또는 C-말단 리신이 결여될 수 있다.

[0062] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또

는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 추가 측면에서, 중쇄 불변 도메인은 IgG4 이소형의 것이고, 서열식별번호: 16 또는 17의 위치 108 (위치 108에서의 세린)에 상응하는 위치 228 (EU 넘버링)에서의 세린 잔기의 프롤린으로의 치환을 추가로 포함한다.

[0063] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG4 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0064] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0065] 본 발명은 추가로

[0066] (a) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 것인 중쇄 (HC); 및

[0067] (b) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 경쇄 (LC)

[0068] 를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0069] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 도메인을 포함한다.

[0070] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인, 또는 천연 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 아미노산 서열과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 추가 측면에서, 불변 도메인은 C-말단 리신을 포함할 수 있거나 또는 C-말단 리신이 결여될 수 있다.

[0071] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다. 추가 측면에서, 중쇄 불변 도메인은 IgG4 이소형의 것이고, 서열식별번호: 16 또는 17의 위치 108 (위치 108에서의 세린)에 상응하는 위치 228 (EU 넘버링)에서의 세린 잔기의 프롤린으로의 치환을 추가로 포함한다.

[0072] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG4 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0073] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 중쇄 불변 도메인, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하며, 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

[0074] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 본 발명은 (a) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도

메인은 (i) HC 프레임워크 및 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3; (ii) HC 프레임워크 및 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3; (iii) HC 프레임워크 및 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1, 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3; (iv) HC CDR 1, HC-CDR 2, 또는 CDR 3 중 적어도 1개가 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 (i), (ii), 또는 (iii)의 변이체; 또는 (v) HC 프레임워크가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 (i), (ii), (iii), 또는 (iv)의 변이체를 포함하는 것인 중쇄 (HC); (b) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 (i) LC 프레임워크 및 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 경쇄; (ii) LC 프레임워크 및 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1, 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3; (iii) LC CDR 1, LC-CDR 2, 또는 LC-CDR 3 중 적어도 1개가 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 (i) 또는 (ii)의 변이체; 또는 (iv) LC 프레임워크가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 (i), (ii), 또는 (iii)의 변이체를 포함하는 것인 경쇄 (LC); 또는 (c) (a)로부터의 HC 및 (b)로부터의 LC를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 항체는 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하고 FXI의 활성화 및/또는 인자 IX의 인자 XIa-매개 활성화를 억제한다.

- [0075] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 제18항에 있어서, HC 불변 도메인이 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체.
- [0076] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 제18항 또는 제19항에 있어서, LC 불변 도메인이 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체.
- [0077] 본 발명은 서열식별번호: 33에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0078] 본 발명은 서열식별번호: 35에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0079] 본 발명은 서열식별번호: 45에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0080] 본 발명은 서열식별번호: 47에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0081] 본 발명은 서열식별번호: 49에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0082] 본 발명은 서열식별번호: 51에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0083] 본 발명은 서열식별번호: 59에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0084] 본 발명은 서열식별번호: 61에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0085] 본 발명은 서열식별번호: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0086] 본 발명은 서열식별번호: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.
- [0087] 본 발명은 서열식별번호: 33에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열

을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0088] 본 발명은 서열식별번호: 71에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0089] 본 발명은 서열식별번호: 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0090] 본 발명은 서열식별번호: 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0091] 본 발명은 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0092] 본 발명은 서열식별번호: 41에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0093] 본 발명은 서열식별번호: 43에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0094] 본 발명은 서열식별번호: 53에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0095] 본 발명은 서열식별번호: 55에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0096] 본 발명은 서열식별번호: 57에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0097] 본 발명은 서열식별번호: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0098] 본 발명은 서열식별번호: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0099] 본 발명은 서열식별번호: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0100] 본 발명은 서열식별번호: 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0101] 본 발명은 서열식별번호: 79에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체를 추가로 제공한다.

[0102] 본 발명은 서열식별번호: 33, 35, 37, 45, 47, 49, 51, 59, 61, 63, 69, 71, 73, 또는 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체; 또는 서열식별번호: 39, 41, 43, 53, 55, 57, 65, 67, 69, 77, 또는 79에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체의 결합을 교차-차단하거나 또는 그와 경쟁하는 항체 또는 항원 결합 단편을 추가로 제공하며, 단 항체 또는 항원 결합 단편은 뮤린 또는 래트 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0103] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 비-인간 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0104] 추가 실시양태에서, 항체는 (i) 인간 IgG1 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체 또는 (ii) 인간 IgG4 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체를 포함한다.

[0105] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.

[0106] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.

- [0107] 추가 실시양태에서, IgG4 불변 도메인은 적어도 위치 228 (EU 넘버링) 또는 본원에 제시된 바와 같은 위치 108에서의 세린의 프롤린 잔기로의 치환을 포함하는 변이체이다.
- [0108] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 C-말단에서 리신이 결여된 변이체이다.
- [0109] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체의 프레임워크 특징을 포함하는 가변 도메인 서열을 포함한다.
- [0110] 본 발명은 서열식별번호: 33, 35, 37, 45, 47, 49, 51, 59, 61, 63, 69, 71, 73, 또는 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체; 또는 서열식별번호: 39, 41, 43, 53, 55, 57, 65, 67, 69, 77, 또는 79에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항체의 결합을 교차-차단하거나 또는 그와 경쟁하는 인간 항체 또는 항원 결합 단편을 추가로 제공한다.
- [0111] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 비-인간 아미노산 서열을 포함하지 않는다.
- [0112] 추가 실시양태에서, 항체는 (i) 인간 IgG1 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체 또는 (ii) 인간 IgG4 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체를 포함한다.
- [0113] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0114] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0115] 추가 실시양태에서, IgG4 불변 도메인은 적어도 위치 228 (EU 넘버링) 또는 본원에 제시된 바와 같은 위치 108에서의 세린의 프롤린 잔기로의 치환을 포함하는 변이체이다.
- [0116] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 C-말단에서 리신이 결여된 변이체이다.
- [0117] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체의 프레임워크 특징을 포함하는 가변 도메인 서열을 포함한다.
- [0118] 본 발명은 아미노산 서열 YATRQFPSLEHRNICL (서열식별번호: 82) 및 아미노산 서열 HTQTGTPTTRITKL (서열식별번호: 83)을 포함하는 응고 인자 XI (FXI) 상의 에피토프에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 추가로 제공하며, 단 항체 또는 항원 결합 단편은 뮤린 또는 래트 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 특정한 실시양태에서, 에피토프에의 결합은 수소 중수소 교환 질량 분광측정법에 의해 결정된다.
- [0119] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 비-인간 아미노산 서열을 포함하지 않는다.
- [0120] 추가 실시양태에서, 항체는 (i) 인간 IgG1 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체 또는 (ii) 인간 IgG4 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체를 포함한다.
- [0121] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0122] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0123] 추가 실시양태에서, IgG4 불변 도메인은 적어도 위치 228 (EU 넘버링) 또는 본원에 제시된 바와 같은 위치 108에서의 세린의 프롤린 잔기로의 치환을 포함하는 변이체이다.
- [0124] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 C-말단에서 리신이 결여된 변이체이다.
- [0125] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체의 프레임워크 특징을 포함하는 가변 도메인 서열을 포함한다.
- [0126] 본 발명은 아미노산 서열 YATRQFPSLEHRNICL (서열식별번호: 82) 및 아미노산 서열 HTQTGTPTTRITKL (서열식별번호: 83)을 포함하는 응고 인자 XI (FXI) 상의 에피토프에 결합하는 인간 항체 또는 항원 결합 단편을 추가로 제공하며, 단 항체는 (i) 인간 IgG1 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체 또는 (ii) 인간 IgG4 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 에피토프에의 결합은 수소 중

수소 교환 질량 분광측정법에 의해 결정된다.

- [0127] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0128] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0129] 추가 실시양태에서, IgG4 불변 도메인은 적어도 위치 228 (EU 넘버링) 또는 본원에 제시된 바와 같은 위치 108에서의 세린의 프롤린 잔기로의 치환을 포함하는 변이체이다.
- [0130] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 C-말단에서 리신이 결여된 변이체이다.
- [0131] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체의 프레임워크 특징을 포함하는 가변 도메인 서열을 포함한다.
- [0132] 본 발명은 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나의 경쇄 가변 도메인 또는 중쇄 가변 도메인을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 추가로 제공한다.
- [0133] 본 발명은 아미노산 서열 YATRQFPSLEHRNICL (서열식별번호: 82) 및 아미노산 서열 HTQTGTPTTRITKL (서열식별번호: 83)을 포함하는 응고 인자 XI (FXI) 상의 에피토프에 결합하는 인간화 항체 또는 항원 결합 단편을 추가로 제공하며, 단 항체는 (i) 인간 IgG1 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체 또는 (ii) 인간 IgG4 불변 도메인 또는 그의 변이체 또는 변형된 유도체를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 에피토프에의 결합은 수소 중수소 교환 질량 분광측정법에 의해 결정된다.
- [0134] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0135] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 변이체이다.
- [0136] 추가 실시양태에서, IgG4 불변 도메인은 적어도 위치 228 (EU 넘버링) 또는 본원에 제시된 바와 같은 위치 108에서의 세린의 프롤린 잔기로의 치환을 포함하는 변이체이다.
- [0137] 추가 실시양태에서, IgG1 또는 IgG4 불변 도메인은 적어도 C-말단에서 리신이 결여된 변이체이다.
- [0138] 추가 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체의 프레임워크 특징을 포함하는 가변 도메인 서열을 포함한다.
- [0139] 본 발명은 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나의 경쇄 가변 도메인 또는 중쇄 가변 도메인을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 추가로 제공한다.
- [0140] 본 발명은 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 추가로 제공한다.
- [0141] 본 발명은 대상체에게 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈전색전성 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0142] 본 발명은 혈전색전성 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈전색전성 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0143] 본 발명은 혈전색전성 장애 또는 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나의 항체의 용도를 추가로 제공한다.
- [0144] 본 발명은 혈전색전성 장애 또는 질환의 치료를 위한 상기 언급된 항체 또는 항원 결합 단편 중 어느 하나의 항체를 추가로 제공한다.
- [0145] 본 발명은 (i) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1; 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인 중쇄; 및 (ii) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열

을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1; 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 경쇄를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 생산하는 방법을 추가로 제공하며, 방법은 중쇄를 코딩하는 핵산 분자 및 경쇄를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 것; 및 항체 또는 항원 결합 단편을 생산하기에 충분한 조건 및 시간 하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다.

- [0146] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0147] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0148] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0149] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄를 포함한다.
- [0150] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0151] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 인간 배아 신장 293 세포이다.
- [0152] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 숙주 세포는 효모 또는 사상 진균 세포이다.
- [0153] 본 발명은 (i) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1; 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인 중쇄; 및 (ii) 불변 도메인 및 가변 도메인을 가지며, 여기서 가변 도메인은 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1; 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 것인 경쇄를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 생산하는 방법을 추가로 제공하며, 방법은 중쇄를 코딩하는 핵산 분자 및 경쇄를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 것; 및 항체 또는 항원 결합 단편을 생산하기에 충분한 조건 및 시간 하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다.
- [0154] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0155] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0156] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0157] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄를 포함한다.
- [0158] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0159] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 인간 배아 신장 293 세포이다.
- [0160] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 숙주 세포는 효모 또는 사상 진균 세포이다.
- [0161] (i) 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄-상보성 결정 영역 (HC-CDR) 1; 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 3 또는 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3, 또는 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 1, 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 2, 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC-CDR 3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄-상보성 결정 영역 (LC-CDR) 1; 서열식별번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3, 또는 서열식별번호: 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 1, 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 2, 및 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC-CDR 3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함

하는 항체 또는 항원 결합 단편을 생산하는 방법이며, 방법은 중쇄를 코딩하는 핵산 분자 및 경쇄를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 것; 및 항체 또는 항원 결합 단편을 생산하기에 충분한 조건 및 시간 하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다.

- [0162] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0163] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0164] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 16, 17, 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0165] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄를 포함한다.
- [0166] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 도메인을 포함한다.
- [0167] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 인간 배아 신장 293 세포이다.
- [0168] 본 발명의 추가 측면 또는 실시양태에서, 숙주 세포는 효모 또는 사상 진균 세포이다.
- [0169] 본 발명은 상기 언급된 항체 중 어느 하나 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 제공한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 C-말단 리신을 갖는 중쇄를 포함하는 항체 및 C-말단 리신이 결여된 중쇄를 포함하는 항체의 혼합물을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 본원에 개시된 항체를 포함하며, 여기서 우세한 항체 형태는 C-말단 리신을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 본원에 개시된 항체를 포함하며, 여기서 우세한 항체 형태는 C-말단 리신이 결여된 중쇄를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 본원에 개시된 항체를 포함하며, 여기서 조성물 중 항체의 약 100%는 C-말단 리신이 결여된 중쇄를 포함한다.
- [0170] 정의
- [0171] 본원에 사용된 "항체"는 재조합적으로 생산된 형태를 포함한 전체 이谬노글로불린을 둘 다 지칭하고, 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 항체의 임의의 형태를 포함한다. 따라서, 이는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 인간화, 완전 인간 항체, 이중파라토프 항체, 및 키메라 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "모 항체"는 의도된 사용을 위한 항체의 변형, 예컨대 인간 치료 항체로서 사용하기 위한 항체의 인간화 전에 항원에 대한 면역계의 노출에 의해 수득된 항체이다.
- [0172] "항체"는, 한 실시양태에서, 디슬피드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질, 또는 그의 항원 결합 단편을 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 특정 자연 발생 IgG, IgD 및 IgA 항체에서, 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 특정 자연 발생 항체에서, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이谬노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.
- [0173] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 2개의 동일한 쌍의 폴리펩티드 쇄를 포함하고, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 쇄의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 게다가, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 엘타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로 분류되고, 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로서 항체의 이소형을 정의한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 더 많은 아미

노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)]을 참조한다.

[0174] 항체의 중쇄는 말단 리신 (K), 또는 말단 글리신 및 리신 (GK)을 함유할 수 있거나 또는 함유하지 않을 수 있다. 따라서, 말단 리신이 결여되나 글리신 잔기로 종결되는 본원에 제시된 중쇄 불변 영역 아미노산 서열을 포함하는 본원의 항체의 특정한 실시양태에서 종결 글리신 잔기가 또한 결여되는 실시양태를 추가로 포함한다. 이는 말단 리신 및 때때로 글리신 및 리신이 함께 항체의 발현 동안 절단되기 때문이다.

[0175] 본원에 사용된 "항원 결합 단편"은 항체의 단편, 즉 전장 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. 항체 결합 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 단일-쇄 항체 분자, 예를 들어, sc-Fv; 나노바디, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0176] 본원에 사용된 "Fab 단편"은 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄의 C_H1 및 가변 영역으로 구성된다. Fab 분자의 중쇄는 또 다른 중쇄 분자와 디솔피드 결합을 형성할 수 없다. "Fab 단편"은 항체의 파파인 절단의 산물일 수 있다.

[0177] 본원에 사용된 "Fab' 단편"은 1개의 경쇄 및 V_H 도메인 및 C_H1 도메인 및 또한 C_H1과 C_H2 도메인 사이의 영역을 함유하는 1개의 중쇄의 부분 또는 단편을 함유하여, 쇄간 디솔피드 결합이 2개의 Fab' 단편의 2개의 중쇄 사이에 형성되어 F(ab')₂ 분자를 형성할 수 있게 한다.

[0178] 본원에 사용된 "F(ab')₂ 단편"은 2개의 경쇄 및 V_H 도메인 및 C_H1과 C_H2 도메인 사이의 불변 영역의 부분을 함유하는 2개의 중쇄를 함유하여, 쇄간 디솔피드 결합이 2개의 중쇄 사이에 형성되게 한다. 따라서, F(ab')₂ 단편은 2개의 중쇄 사이의 디솔피드 결합에 의해 함께 유지되는 2개의 Fab' 단편으로 구성된다. "F(ab')₂ 단편"은 항체의 펩신 절단의 산물일 수 있다.

[0179] 본원에 사용된 "Fv 영역"은 중쇄 및 경쇄 둘 다로부터의 가변 영역을 포함하나, 불변 영역은 결여된다.

[0180] 이들 및 다른 잠재적 구축물이 문헌 [Chan & Carter (2010) Nat. Rev. Immunol. 10:301]에 기재된다. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항원-결합 부분은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 무손상 이뮤노글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다.

[0181] 본원에 사용된 "Fc" 영역은 항체의 C_H1 및 C_H2 도메인을 포함하는 2개의 중쇄 단편을 함유한다. 2개의 중쇄 단편은 2개 이상의 디솔피드 결합 및 C_H3 도메인의 소수성 상호작용에 의해 함께 유지된다.

[0182] 본원에 사용된 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 지칭하며, 단편은 동일한 폴리펩티드 쇄 내에 경쇄 가변 도메인 (V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함한다 (V_H-V_L 또는 V_L-V_H). 동일한 쇄 상의 2개의 도메인 사이의 쌍형성을 허용하기에 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 또 다른 쇄의 상보성 도메인과 쌍형성하도록 강제되고 2개의 항원-결합 부위를 생성한다. 디아바디는, 예를 들어, EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌 [Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448]에 보다 완전히 기재되어 있다. 조작된 항체 변이체의 검토를 위해 일반적으로 문헌 [Holliger and Hudson (2005) Nat. Biotechnol. 23:1126-1136]을 참조한다.

[0183] 본원에 사용된 "이중특이적 항체"는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 따라서 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 적어도 항체 αFXI-13654p, αFXI-13716p, 또는 αFXI-13716의 6개의 CDR을 포함하는 제1 항체, 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2, 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 실시양태의 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄를 포함하는 제1 중쇄/경쇄 쌍을, FXI 이외의 관심 항원에 대해 특이성을 갖는 제2 항체의 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄를 포함하는 제2 중쇄/경쇄 쌍과 함께 포함할 수 있다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Songsivilai, et al., (1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321, Kostelny, et al., (1992) J Immunol. 148:1547- 1553]을 참조한다. 또한, 이중특이적 항체는 "디아바디" (Holliger, et al., (1993) PNAS USA 90:6444-6448)로서 또는 "야누신" (Traunecker, et al., (1991) EMBO J. 10:3655-3659 및 Traunecker, et al., (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52)으로서 형성될 수 있다.

[0184] 본원에 사용된 "단리된" 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 이들이 생산된 세포 또는 세포 배양물로부터의 다른

생물학적 분자가 적어도 부분적으로 없는 것이다. 이러한 생물학적 분자는 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질 예컨대 세포 파편 및 성장 배지를 포함한다. 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로 발현 시스템 성분 예컨대 숙주 세포로부터의 생물학적 분자 또는 그의 성장 배지가 적어도 부분적으로 없을 수 있다. 일반적으로, 용어 "단리된"은 이러한 생물학적 분자의 완전한 부재 또는 물, 완충제, 또는 염의 부재, 또는 항체 또는 단편을 포함하는 제약 제제의 성분을 지칭하는 것으로 의도되지 않는다.

[0185] 본원에 사용된 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체의 집단, 즉, 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열에서 동일한 집단을 포함하는 항체 분자를 지칭한다. 대조적으로, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로 종종 상이한 에피토프에 특이적인 그의 가변 도메인에서의 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터 수득되는 것으로서 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) Nature 256: 495]에 의해 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조). "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어, 문헌 [Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628 및 Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기재된 기술을 사용하여 과지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]을 참조한다.

[0186] 본원에 사용된 "키메라 항체"는 제1 항체로부터의 가변 도메인 및 제2 항체로부터의 불변 도메인, 예를 들어, IgG1 항체로부터의 가변 도메인 및 IgG4 항체로부터의 불변 도메인을 갖는 항체, 예를 들어 αFXI-13465p-IgG4 (S228P)이며, 여기서 (i) 제1 및 제2 항체는 상이한 종으로부터의 것이거나 (미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855]) 또는 (ii) 제1 및 제2 항체는 상이한 이소형으로부터의 것이다. 한 측면에서, 가변 도메인은 인간 항체 ("모 항체")로부터 수득되고, 불변 도메인 서열은 비-인간 항체 (예를 들어, 마우스, 래트, 개, 원숭이, 고릴라, 말)로부터 수득된다. 또 다른 측면에서, 가변 도메인은 비-인간 항체 ("모 항체") (예를 들어, 마우스, 래트, 개, 원숭이, 고릴라, 말)로부터 수득되고, 불변 도메인 서열은 인간 항체로부터 수득된다. 추가 측면에서, 가변 도메인은 인간 IgG1 항체 ("모 항체")로부터 수득되고, 불변 도메인 서열은 인간 IgG4 항체로부터 수득된다.

[0187] 본원에 사용된 "인간화 항체"는 인간 및 비-인간 (예를 들어, 뮤린, 래트) 항체 둘 다로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의, 가변 도메인을 모두 포함할 것이며, 여기서 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것들에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 (FR) 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것들이다. 인간화 항체는 인간 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분을 임의로 포함할 수 있다.

[0188] 본원에 사용된 "완전 인간 항체"는 인간 이뮤노글로불린 아미노산 서열 또는 돌연변이가 결여된 항체와 비교하여 변형된 기능 또는 효능을 갖는 완전 인간 항체를 제공하기 위해 재조합적으로 도입된 돌연변이를 포함하는 그의 변이체 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 완전 인간 항체는 비-인간 이뮤노글로불린 아미노산 서열을 포함하지 않으며, 예를 들어 CDR을 포함한 불변 도메인 및 가변 도메인은 상기 논의된 돌연변이로부터 생성된 것을 제외한 인간 서열을 포함한다. 완전 인간 항체는 완전 인간 항체 라이브러리로부터 수득된 항체 또는 이뮤노글로불린의 아미노산 서열을 포함할 수 있으며 여기서 라이브러리에서의 다양성은 인 실리코 생성된다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,877,688 또는 8,691,730 참조). 완전 인간 항체는 비-인간 유기체에서 생산된 이러한 항체를 포함하며, 예를 들어, 완전 인간 항체는 마우스, 마우스 세포, 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우에 뮤린 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 또는 뮤린 항체"는 마우스 또는 뮤린 이뮤노글로불린 서열 단독을 포함하는 항체를 지칭한다. 대안적으로, 완전 인간 항체는 래트, 래트 세포, 또는 래트 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우에 래트 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "래트 항체"는 래트 이뮤노글로불린 서열 단독을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0189] 항체 또는 이뮤노글로불린과 관련하여 본원에 사용된 "비-인간 아미노산 서열"은 비-인간 포유동물의 아미노산 서열의 특징인 아미노산 서열을 지칭한다. 용어는 완전 인간 항체 라이브러리로부터 수득된 항체 또는 이뮤노글로불린의 아미노산 서열을 포함하지 않으며 여기서 라이브러리에서의 다양성은 인 실리코 생성된다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,877,688 또는 8,691,730 참조).

[0190] 본원에 사용된 "이펙터 기능"은 항체 이소형에 따라 달라지는, 항체의 Fc 영역에 기인하는 그러한 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 이펙터 기능의 예는 Clq 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의

존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체 (예를 들어 B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화를 포함한다.

[0191] 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 이중기능적 또는 이중특이적 항체를 제외하고는, 2개의 결합 부위는, 일반적으로, 동일하다.

[0192] 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 도메인은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치하는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 불리는 3개의 초가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되며, 이는 특이적 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다는, N-말단으로부터 C-말단으로, FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 할당은, 일반적으로, 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]의 정의에 따른다.

[0193] 본원에 사용된 "초가변 영역"은 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR" (즉 경쇄 가변 도메인 내의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3, 및 중쇄 가변 도메인 내의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3)로부터의 아미노산 잔기를 포함한다. 문헌 [Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.] (서열에 의한 항체의 CDR 영역을 정의함)을 참조하고; 또한 문헌 [Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917] (구조에 의한 항체의 CDR 영역을 정의함)을 참조한다.

[0194] 본원에 사용된 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 CDR 잔기로서 본원에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 그러한 가변 도메인 잔기를 지칭한다.

[0195] 본원에 사용된 "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질의 생물학적 활성을 변경시키지 않으면서 변화가 빈번하게 이루어질 수 있도록, 아미노산의 유사한 특징 (예를 들어 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로의 치환을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 일반적으로, 폴리펩티드의 비-필수 영역 내 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식한다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 또한, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 방해할 가능성성이 적다. 예시적인 보존적 치환은 하기 표에 제시된다.

원래 잔기	보존적 치환	원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser	Leu (L)	Ile; Val
Arg (R)	Lys; His	Lys (K)	Arg; His
Asn (N)	Gln; His	Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Asp (D)	Glu; Asn	Phc (F)	Tyr; Met; Leu
Cys (C)	Ser; Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp; Gln	Thr (T)	Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr; Phe
His (H)	Asn; Gln	Tyr (Y)	Trp; Phe
Ile (I)	Leu; Val	Val (V)	Ile; Leu

[0196]

[0197] 본원에 사용된 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 이뮤노글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 (예를 들어, FXI) 상의 부위를 지칭한다. 단백질 항원 내의 에피토프는 인접 아미노산 (통상적으로 선형 에피토프) 또는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치되는 비인접 아미노산 (통상적으로 입체형태적 에피토프) 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 항상 그러한 것은 아니지만 전형적으로 변성 용매에의 노출 시 유지되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 의한 처리 시 상실된다. 에피토프는 전형적으로 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산을 고유한 공간 입체형태로 포함한다. 어떠한 에피토프가 주어진 항체에 의해 결합되는지 결정하는 방법 (즉, 에피토프 맵핑)은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 이뮤노블롯팅 및 면역침전 검정을 포함하며, 여기서 중첩 또는 인접 펩티드 (예를 들어, FXI로부터의 것)는 주어진 항체 (예를 들어, 항-FXI 항체)와의 반응성에 대해 시험된다. 에피토프의 공간 입체형태를 결정하는 방법은 관련 기술분야의 기술 및 본원에 기재된 것들,

예를 들어, X선 결정학, 2-차원 핵 자기 공명, 및 HDX-MS를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조).

[0198] 용어 "에피토프 맵핑"은 항체-항원 인식에 수반되는 항원 상의 문자 결정기의 확인 과정을 지칭한다.

[0199] 2종 이상의 항체와 관련된 용어 "동일한 에피토프에 결합하다"는 항체가 주어진 방법에 의해 결정 시, 아미노산 잔기의 동일한 절편에 결합한다는 것을 의미한다. 항체가 본원에 기재된 항체와 "FXI 상의 동일한 에피토프"에 결합하는지 결정하는 기술은, 예를 들어, 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X선 분석, 및 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)을 포함한다. 다른 방법은 항원 단편 (예를 들어 단백질분해 단편) 또는 항원의 돌연변이된 변이에 대한 항체의 결합을 모니터링하는 것이며, 여기서 항원 서열 내 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실은 종종 에피토프 성분의 지표로 간주된다 (예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이유발--Cunningham & Wells (1985) Science 244:1081). 또한, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨터 조합 방법이 사용될 수 있다. 이들 방법은 관심 항체가 조합 과정 디스플레이 웹티드 라이브러리로부터 특이적인 짧은 웹티드를 친화성 단위하는 능력에 의존한다.

[0200] "표적 예컨대 FXI에 대한 결합에 대해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 항체를 지칭한다. 2종의 항체가 표적에 대한 결합에 대해 서로 경쟁하는지 여부, 즉 하나의 항체가 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 억제하는지 여부 및 그 정도는 알려져 있는 경쟁 실험을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%만큼 또 다른 항체가 표적에 결합하는 것과 경쟁하고, 그의 결합을 억제한다. 억제 또는 경쟁 수준은 항체가 "차단 항체" (즉, 표적과 먼저 인큐베이션되는 콜드 항체)인지에 따라 상이할 수 있다. 경쟁 검정은 예를 들어, 문헌 [Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277 또는 Chapter 11 of "Using Antibodies" by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 경쟁 항체는 동일한 에피토프, 중첩 에피토프 또는 인접한 에피토프에 결합한다 (예를 들어, 입체 장애에 의해 입증된 바와 같음).

[0201] 다른 경쟁적 결합 검정은 고체 상 직접 또는 간접 방사선면역검정 (RIA), 고체 상 직접 또는 간접 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (문헌 [Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)] 참조); 고체 상 직접 표지 검정, 고체 상 직접 표지 샌드위치 검정 (문헌 [Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)] 참조); 1-125 표지를 사용한 고체 상 직접 표지 RIA (문헌 [Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Cheung et al., Virology 176:546 (1990)); 및 직접 표지 RIA (Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990))를 포함한다.

[0202] 항원 또는 문자 예컨대 FXI와 관련하여 본원에 사용된 "특이적으로 결합하다"는 항체 또는 다른 리간드가, 전체적으로 또는 부분적으로, FXI와 우선적으로 회합하고 다른 문자, 특히 인간 혈액 또는 혈청에서 발견되는 문자와는 회합하지 않는 것을 지칭한다. 항체는 전형적으로, 10^{-7} 내지 10^{-11} M 또는 그 미만의 해리 상수 (K_D)에 의해 반영되는 높은 친화도로 그의 동족 항원에 특이적으로 결합한다. 약 10^{-6} M 초과의 임의의 K_D 는 일반적으로 비특이적 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 본원에 사용된, 항원에 "특이적으로 결합하는" 항체는 항원 및 실질적으로 동일한 항원에 높은 친화도로 결합하지만 (이는 10^{-7} M 이하의 K_D , 특정한 실시양태에서 10^{-8} M 이하, 또는 5×10^{-9} M 이하, 또는 10^{-8} M 내지 10^{-11} M 또는 그 미만의 K_D 를 갖는 것을 의미함), 비관련 항원에는 높은 친화도로 결합하지 않는 항체를 지칭한다. 결합의 동역학은 본원의 실시예 1에 기재된 바와 같은 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정될 수 있다.

[0203] 항원이 주어진 항원에 대해 고도의 아미노산 서열 동일성을 나타내는 경우에, 예를 들어 주어진 항원의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 또는 그 초과의 아미노산 서열 동일성을 나타내는 경우에, 항원은 주어진 항원과 "실질적으로 동일"하다. 예로서, 인간 FXI에 특이적으로 결합하는 항체는 또한 특정 비-인간 영장류 종 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이)으로부터의 FXI와 교차-반응 할 수 있지만, 다른 종으로부터의 FXI, 또는 FXI 이외의 항원과는 교차-반응하지 않을 수 있다.

[0204] 본원에 사용된 "단리된 핵산 문자"는 게놈의 DNA 또는 RNA, mRNA, cDNA, 또는 단리된 폴리뉴클레오티드가 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 회합되지 않거나, 또는 자연에서 이와 연결되지 않는 폴리

뉴클레오티드에 연결되는 그의 합성 기원 또는 일부 조합을 의미한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 특정한 뉴클레오티드 서열을 "포함하는 핵산 분자"는 무슨상 염색체를 포함하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 명시된 핵산 서열을 "포함하는" 단리된 핵산 분자는, 명시된 서열에 더하여, 최대 10개 또는 심지어 최대 20개 또는 그 초과의 다른 단백질 또는 그의 부분 또는 단편에 대한 코딩 서열을 포함할 수 있거나, 또는 열거된 핵산 서열의 코딩 영역의 발현을 제어하는 작동가능하게 연결된 조절 서열을 포함할 수 있고/거나, 벡터 서열을 포함할 수 있다.

[0205] 본원에 사용된 "치료하다" 또는 "치료하는"은 치료제, 예컨대 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 어느 것을 함유하는 조성물을 1종 이상의 질환 증상을 갖거나, 또는 질환을 갖는 것으로 의심되는 대상체 또는 환자에게 내적으로 또는 외적으로 투여하는 것을 의미하며, 이에 대해 치료제는 치료 활성 또는 예방 활성을 갖는다. 전형적으로, 치료제는 임의의 임상적으로 측정가능한 정도만큼 1종 이상의 질환 증상(들)의 퇴행을 유도하거나 또는 그의 진행을 억제함으로써, 치료된 대상체 또는 집단에서 1종 이상의 질환 증상을 완화시키는 데 효과적인 양으로 투여된다. 임의의 특정한 질환 증상을 완화시키는 데 효과적인 치료제의 양은 인자 예컨대 환자의 질환 상태, 연령, 및 체중, 및 대상체에서 목적하는 반응을 도출하기 위한 약물의 능력에 따라 달라질 수 있다. 질환 증상이 완화되었는지 여부는 그 증상의 중증도 또는 진행 상태를 평가하기 위해 의사 또는 다른 숙련된 건강관리 제공자에 의해 전형적으로 사용되는 임의의 임상 측정에 의해 평가될 수 있다. 용어는 장애와 연관된 증상의 발생의 지연 및/또는 이러한 장애의 증상의 중증도의 감소를 추가로 포함한다. 용어는 존재하는 비제어된 또는 원치 않는 증상의 완화, 추가 증상의 예방, 및 이러한 증상의 기저 원인의 완화 또는 예방을 추가로 포함한다. 따라서, 용어는 유익한 결과가 장애, 질환 또는 증상을 갖거나 또는 이러한 장애, 질환 또는 증상이 발생할 잠재력이 있는 인간 또는 동물 대상체에 대해 부여되었다는 것을 나타낸다.

[0206] 본원에 사용된 "치료"는, 인간 또는 수의학 대상체에게 적용하는 바와 같이, 치유적 치료, 뿐만 아니라 진단 적용을 지칭한다. "치료"는 인간 또는 수의학 대상체에게 적용하는 바와 같이, 인간 또는 동물 대상체에 대한 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 접촉을 포함한다.

[0207] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 치료되는 대상체에서 목적하는 효과를 달성하기에 충분한 특정한 물질의 양을 지칭한다. 예를 들어, 이는 aPTT 검정에서 결정된 바와 같이 적어도 192 내지 288시간 동안 FXI의 활성화를 억제하는 데 필요한 양 또는 응고를 억제하는 데 필요한 양일 수 있다. 대상체에게 투여되는 경우에, 목적하는 시험관내 효과를 달성하는 것으로 밝혀진 표적 조직 농도를 달성할 투여량이 일반적으로 사용될 것이다.

[0208] 본원에 사용된 "혈전증"은 순환계를 통해 혈액의 유동을 방해하는, 혈관 내부의 혈병 ("혈전"으로도 불림)의 형성 또는 존재를 지칭한다. 혈전증은 통상적으로 혈액의 조성물, 혈관 벽의 질 및/또는 혈류의 성질에서의 이상에 의해 유발된다. 혈병의 형성은 종종 혈관 벽에 대한 손상 (예컨대 외상 또는 감염으로부터)에 의해 및 손상 지점을 지나는 혈류의 감속 또는 정체에 의해 유발된다. 일부 경우에, 응고에서의 이상은 혈전증을 유발한다.

[0209] 본원에 사용된 "지혈을 손상시키지 않으면서"는 본원에 개시된 항체 또는 항체 단편을 대상체 또는 환자에게 투여한 후에 대상체 또는 환자에서 검출가능한 출혈이 거의 또는 전혀 관찰되지 않는다는 것을 의미한다. 인자 XI를 표적화하는 경우에, 인자 XI의 인자 XIIa로의 전환 또는 인자 XIIa에 의한 인자 IX의 활성화를 억제하는 것은 출혈 없이 응고 또는 연관된 혈전증을 억제한다. 대조적으로, 인자 XI 전환 또는 활성을 억제하는 것은 응고를 억제할 뿐만 아니라 출혈을 유도하거나 또는 출혈의 위험을 증가시킨다.

도면의 간단한 설명

[0210] 도 1a 및 도 1b는 응고 캐스케이드, FXI, FXI mAb, 및 4종의 새로운 경구 항응고제 (NOAC)를 제시한다. 도 1a는 (내인성 및 외인성 경로로 구성된) 응고 캐스케이드에서의 FXI를 도시하는 카툰이다. FXI-표적화 mAb는 XIIa 및/또는 트롬빈에 의한 FXI 활성화, 또는 FIX에 대한 FXIa 활성을 차단함으로써 기능적 중화를 발휘할 수 있다. 본원의 항체는 FIX의 FXIa-매개 활성화, 및 적어도 FXIIa에 의해 매개되는 FXI의 FXIa로의 전환에 대한 이중 차단을 발휘할 수 있다. FXa 또는 트롬빈을 표적화하는 4종의 NOAC (리바록사반, 아픽사반, 에독사반, 다비가트란)가 제시된다. 도 1b는 FXI의 도메인 구조를 제시한다. FXI는 동일한 80 kDa 서브유닛으로 구성된 이량체이고, N-말단으로부터 출발하는 각각의 서브유닛은 4종의 애플 도메인 (1, 2, 3, 및 4) 및 촉매 도메인 (CAT)으로 이루어진다. 본원에 개시된 항체는 애플 3 도메인에 결합한다.

도 2는 인자 XI의 구조 및 확인된 α FXI -18611 및 α FXI-18623p 패밀리 항-FXI 항체에 의한 중수소화로부터 보호된 웹티드를 갖는 애플 3 도메인을 제시한다. FIX 결합 엑소사이트(exocite)에서의 결정적인 잔기인 아르기닌 184 잔기가 제시된다. 중수소화 차이가 없는 애플 3 도메인에서의 웹티드는 담회색이다. 이용가능한 데이

터가 없는 웹티드는 암회색으로 채색된다. 촉매 도메인은 제시되어 있지 않다.

도 3a 및 3b는 각각 항-FXI 항체 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파에 의해 결합된 FXI 아미노산 잔기의 중수소 표지화 차이 열지도를 제시한다.

도 4a, 4b, 및 4c는 α FXI 18611p 및 α FXI 18611 패밀리 항체의 HC 및 LC 도메인의 아미노산 서열을 제시한다. 중쇄 및 경쇄 CDR은 각각 HC-CDR1, HC-CDR-2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3으로서 확인된다.

도 5a 및 5b는 α FXI 18623p 패밀리 항체의 HC 및 LC 도메인의 아미노산 서열을 제시한다. 중쇄 및 경쇄 CDR은 각각 HC-CDR1, HC-CDR-2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3으로서 확인된다.

도 6은 인간 혈장에서의 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC 카파 (A) 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파 (B)의 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 검정의 결과를 제시하며, 이는 기준선 대비 % 증가로서 표현된다.

도 7은 시노몰구스 원숭이 혈장에서의 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC 카파 (A) 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파 (B)의 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 검정의 결과를 제시하며, 이는 기준선 대비 % 증가로서 표현된다.

도 8은 레서스 원숭이 혈장에서의 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC 카파 (A) 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파 (B)의 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 검정의 결과를 제시하며, 이는 기준선 대비 % 증가로서 표현된다.

도 9는 인간 혈장, 시노몰구스 원숭이, 및 레서스 원숭이 혈장에서의 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC 카파에 대한 aPTT 결과의 비교를 제시하며, 이는 기준선 대비 % 증가로서 표현된다.

도 10은 인간 혈장, 시노몰구스 원숭이, 및 레서스 원숭이 혈장에서의 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파에 대한 aPTT 결과의 비교를 제시하며, 이는 기준선 대비 % 증가로서 표현된다.

도 11은 인간, 시노몰구스 및 레서스 원숭이 FXI 및 다른 인간 및 NHP 응고 캐스케이드 단백질에 대한 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 결합의 동역학을 제시하는 비아코어(BIAcore) 센소그램을 제시한다.

도 12는 인간, 시노몰구스 및 레서스 원숭이 FXI 및 다른 인간 및 NHP 응고 캐스케이드 단백질에 대한 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파의 결합의 동역학을 제시하는 비아코어 센소그램을 제시한다.

도 13은 시노몰구스 원숭이 AV 선트 시험 패러다임의 개략도를 제시한다. 이전에 대퇴 동맥 및 정맥 카테터를 장착한 마취된 원숭이에게 0.01-1.0 mg/kg의 비히클 또는 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 (항체)를 정맥내 볼루스 (시험 물품 투여)에 의해 투여하였다. AV 선트를 텍스트 (AV 선트 삽입)에 기재된 바와 같이 삽입하였다. 혈액을 AV 선트를 통해 40분 동안 유동시켰다. 혈액과 튜빙 내부에 매달린 실크 스레드 사이의 접촉으로 혈병이 형성되도록 하였다. 혈병을 텍스트에 기재된 바와 같이 칭량하였다. 혈액 샘플을 수득하여 항체의 순환 수준, aPTT 및 PT를 측정하였다 (별).

도 14a-14d는 시노몰구스 원숭이 AV 선트 모델에서의 AV 선트 혈병 형성, aPTT 및 PT에 대한 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 (항체)의 효과를 제시한다. 도 14a, 동일한 동물에서의 2회 연속 AV 선트 후에 측정된 혈병 중량. 동물에게 제1 선트 (선트 #1) 동안 비히클을 투여하고, 이어서 제2 선트 (선트 #2) 동안 제시된 바와 같은 항체 (0.01-1.0 mg/kg IV)를 투여하였다. 항체의 증가하는 용량은 보다 작은 혈병의 형성을 발생시켰다. 혈병 중량의 퍼센트 억제 (도 14b) 및 aPTT에서의 퍼센트 변화 (도 14c)는 항체의 증가하는 혈장 농도에 따라 증가하였다. 대조적으로, PT (도 14d)는 항체의 모든 농도에서 상대적으로 변화 없이 유지되었다.

도 15는 시노몰구스 원숭이 템플릿 출혈 시간 패러다임의 개략도를 제시한다. 협측 점막 (내부 입술), 손가락 패드 및 말단 꼬리 상의 템플릿 출혈 시간을 기준선에서 (치료 전에) 및 치료#1 (비히클) 및 치료#2 (비히클 또는 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파, 10 mg/kg IV)의 투여 후에 마취된 시노몰구스 원숭이에서 결정하였다. α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 순환 수준, aPTT 및 PT를 측정하기 위한 혈액 샘플을 제시된 바와 같이 수집하였다.

도 16a-16f는 시노몰구스 원숭이에서 측정된 템플릿 출혈 시간에 대한 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 효과를 제시한다. 템플릿 출혈 시간을 협측 점막 (도 16a, 16d), 손가락 패드 (도 16b, 16e) 및 말단 꼬리 (도 16c, 16f)에서 측정하였다. 단측 대응표본 스튜던트 t-검정을 사용하여, 절대 출혈 시간 (좌측 패널)

및 출혈 시간의 퍼센트 변화 (우측 패널)를, 연구 세션 #1에서의 치료 #1 및 2로서의 비히클-비히클, 및 연구 세션 #2에서의 치료 #1 및 #2로서의 비히클- α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파와 비교함으로써 출혈 시간에 대한 치료 효과 (α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 vs 비히클)를 평가하였다.

도 17a는 레서스 원숭이에서의 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 IV 투여 후의 농도-시간 프로파일을 제시한다. 레서스 원숭이에서의 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파에 대한 혈장 농도-시간 프로파일이 제공된다. 각각의 용량 군에 4마리의 동물이 존재하였다. 각각의 선은 특정한 군에 대한 평균을 나타낸다.

도 17b는 레서스 원숭이에서의 aPTT-시간 프로파일을 제시한다. α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파에 대한 aPTT-시간 프로파일이 각각의 용량 군에 대해 제공된다. 각각의 용량 군에 4마리의 동물이 존재하였다. 각각의 기호는 각각의 시점에서의 개별 동물의 aPTT 시간 프로파일을 나타낸다. 각각의 선은 특정한 군에 대한 평균을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0211]

본 발명은 응고 인자 XI (FXI)의 애플 3 도메인에 결합하는 항응고 인자 XI 항체를 제공한다. 이들 항-FXI 항체는 인자 XIIa에 의한 FXI 활성화의 억제제이고 지혈을 손상시키지 않으면서 혈액 응고 및 연관된 혈전증을 억제하는 데 유용하다 (항혈전 적응증). 예를 들어, 항-FXI 항체는 정맥 혈전색전증 (VTE)의 치료 및 예방, 출중 심방 세동에서의 출중 예방 (SPAF), 또는 특정 의료 장치-관련 혈전색전증 장애 (예를 들어, 스텐트, 혈관내 스텐트 이식편, 카테터 (심장 또는 정맥), 연속 유동 심실 보조 장치 (CF-LVADS), 혈액투석, 심폐 우회로 및 체외 막 산소화 (ECMO), 심실 보조 장치 (VADS))의 치료 및 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 항-FXI 항체는 혈전색전증 장애 또는 질환을 치료하기 위한 요법을 필요로 하는 환자 또는 대상체에서의 이러한 요법에 유용하다.

[0212]

FXI는 도 1b에 제시된 도메인 구조를 갖는 동종이량체 세린 프로테아제이고 응고 캐스케이드의 내인성 경로의 내재성 성분이다. FXI 지모겐은 인자 XIIa에 의해 그의 활성화된 형태인 FXIa로 절단될 수 있다. FXIa는 이어서 인자 IX를 활성화시키고 궁극적으로 트롬빈 생성 및 혈병 형성을 촉발한다. 본원에 개시된 항-FXI 항체는 FXI의 FXIa로의 전환을 억제한다 (도 1a 참조).

[0213]

항-FXI 항체 분자를 조작된 효모 균주의 표면에 디스플레이된 완전 인간 합성 IgG1/카파 라이브러리로부터 수득하였다. 라이브러리를 인간 및 비-인간 영장류 (NHP) FXI에 대해 서브나노몰 친화도로 인간 FXI에 결합할 수 있고 인간 및 NHP 혈장 칼리크레인 (FXI에 대해 56% 아미노산 동일성을 나타내는 단백질), 또는 다른 인간 응고 캐스케이드 단백질 (FII//IIa, FVII/VIIa, FIX/IXa, FX/Xa, 및 FXII/XIIa)에 대한 어떠한 결합도 갖지 않는 항체를 확인하기 위해 FXI 또는 FXIa로 스크리닝하였다. 2종의 항체가 이들 특성을 갖는 것으로 확인되었다: α FXI-18611p 및 α FXI-18623p. 이들 항체는 인간 카파 (κ) 경쇄 및 인간 IgG1 (γ^1) 이소형 중쇄를 포함하는 완전 인간 항체이다. 항체는 FXI의 애플 3 도메인에 위치하는 서열식별번호: 82 및 83을 포함하는 FXI 지모겐의 에피토프에 선택적으로 결합한다. 이들 항체는 또한 FXI 지모겐과 대등한 친화도로 FXIa에 결합한다.

[0214]

α FXI-18611p 패밀리의 항체는 각각 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 및 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 6, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) CDR 1, 2 및 3을 포함한다. α FXI-18611p 패밀리는 서열식별번호: 21 또는 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC) 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함한다.

[0215]

α FXI-18611 패밀리의 항체는 각각 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 및 서열식별번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 (HC) 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 6, 및 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) CDR 1, 2 및 3을 포함한다. α FXI-18611 패밀리는 서열식별번호: 23 또는 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 25에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC) 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함한다.

[0216]

α FXI-18623p 패밀리의 항체는 각각 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 9, 및 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 HC CDR 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 12, 및 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 갖는 LC CDR 1, 2 및 3을 포함한다. α FXI-13716p 패밀리는 서열식별번호: 28 또는 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (HC) 가변 도메인 및 서열식별번호: 30에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (LC) 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함한다. 이 패밀리의 항체는 전자의 패밀리와 상이한 배선으로부

터 수득하였다.

- [0217] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR을 포함하는 항-FXI 항체 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태 및 항혈전 적응증 (예를 들어 SPAF)을 치료하기 위해 항체를 사용하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0218] 특정한 측면에서, 항-FXI 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC 가변 도메인 또는 HC 가변 도메인이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.
- [0219] 특정한 측면에서, 항-FXI 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 LC 가변 도메인 또는 LC 가변 도메인이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.
- [0220] 특정한 측면에서, 항-FXI 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC 가변 도메인 또는 HC 가변 도메인이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체, 및 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623 패밀리의 항-FXI 항체의 LC 가변 도메인 또는 LC 가변 도메인이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함한다.
- [0221] 특정한 실시양태에서, 본원의 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하고, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형의 중쇄 (HC) 및 카파 유형 또는 람다 유형의 것일 수 있는 경쇄 (LC)를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하고, 추가로 IgM, IgD, IgA, 또는 IgE 부류의 것일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.
- [0222] 특정한 실시양태에서, 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하고, IgG4 이소형의 HC 불변 도메인을 추가로 포함할 수 있다. IgG4 프레임워크는 이펙터 기능이 거의 또는 전혀 없는 항체를 제공한다. 본 발명의 추가 측면에서, 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하고, IgG1 이소형의 HC 가변 도메인에 융합된 IgG4 이소형의 HC 불변 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 추가 측면에서, 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC 가변 도메인 및 LC 가변 도메인 또는 HC 및 LC 가변 도메인이 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, IgG4 이소형의 HC 불변 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 추가 측면에서, 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC 가변 도메인 및 LC 또는 HC 및 LC가 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 변이체를 포함하고, IgG4 이소형의 HC 불변 도메인을 추가로 포함할 수 있다.
- [0223] 본 발명의 항체는 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 이중파라토픽 항체, 완전 인간 항체, 및 키메라 항체를 추가로 포함하나 이에 제한되지 않는 않는다.
- [0224] 일반적으로, 항체 예컨대 IgG1 또는 IgG4의 중쇄의 아미노산 서열은 중쇄 불변 도메인의 C-말단에서 리신을 갖는다. 일부 경우에, 항체 산물의 동질성을 개선시키기 위해, 항체는 C-말단 리신이 결여되어 생산될 수 있다. 본 발명의 항-FXI 항체는 C-말단 리신이 존재하는 실시양태 및 C-말단 리신이 부재하는 실시양태를 포함한다. 예를 들어, IgG1 HC 불변 도메인은 서열식별번호: 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 가질 수 있고 IgG4 HC 불변 도메인은 서열식별번호: 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 가질 수 있다.

- [0225] 특정한 실시양태에서, HC의 N-말단 아미노산은 글루타민 잔기일 수 있다. 특정한 실시양태에서, HC의 N-말단 아미노산은 글루탐산 잔기일 수 있다. 특정한 측면에서, N-말단 아미노산은 글루탐산 잔기로 변형된다.
- [0226] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 항원-결합 단편을 추가로 제공한다.
- [0227] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI Fab 단편을 추가로 제공한다.
- [0228] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 항체 및 Fc 영역을 포함하는 그의 항원-결합 단편 및 그의 사용 방법을 추가로 제공한다.
- [0229] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI Fab' 단편을 추가로 제공한다.
- [0230] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI F(ab')₂를 추가로 제공한다.
- [0231] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI Fv 단편을 추가로 제공한다.
- [0232] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI scFv 단편을 추가로 제공한다.
- [0233] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 3개의 HC CDR 또는 3개의 LC CDR 또는 HC 또는 LC CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 도메인 항체를 추가로 제공한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 도메인 항체는 단일 도메인 항체 또는 나노바디이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 도메인 항체는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리 CDR, 또는 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 실시양태를 포함하는 나노바디이다.
- [0234] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 2가 항체를 추가로 제공한다.
- [0235] 본 발명은 FXI 및 또 다른 관심 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 및 항원-결합 단편, 및 그의 사용 방법을 추가로 제공한다.
- [0236] 이중파라토픽 항체는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 항체이다. 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 제1 항체의 제1 중쇄/경쇄 쌍, 및 제1 중쇄/경쇄 쌍에 의해 인식되는 에피토프와 상이한 FXI 에피토프에 대해 특이성을 갖는 제2 항체의 제2 중쇄/경쇄 쌍을 갖는 이중파라토픽 항체를 추가로 제공한다.
- [0237] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 또는 α FXI-18611 패밀리의 항체의 6개의 CDR 또는 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항체의 제1 중쇄/경쇄 쌍, 및 적어도 항체 α FXI-18623p 패밀리의 6개의 CDR 또는 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항체의 제2 중쇄/경쇄 쌍을 포함하는 항-FXI 항체 및 그의 항원-결합 단편을 추가로 제공한다.

- [0238] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 디아바디를 추가로 제공한다.
- [0239] 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항체는 (모 항체, 즉, 각각의 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항체와 비교하여) 그의 FXI 결합 활성의 적어도 10%를 보유하도록 일부 방식으로 변형될 수 있으며, 여기서 활성은 몰 기준으로 표현된다. 바람직하게는, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 모 항체의 FXI 결합 친화도의 적어도 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 또는 그 초과를 보유한다. 또한 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 그의 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환 (항체의 "보존적 변이체" 또는 "기능 보존된 변이체"로 지칭됨)을 포함할 수 있는 것으로 의도된다.
- [0240] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 단리된 항-FXI 항체 및 그의 항원-결합 단편 및 그의 사용 방법뿐만 아니라 그의 단리된 폴리펩티드 이뮤노글로불린 쇄 및 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 및 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 단리된 벡터를 추가로 제공한다.
- [0241] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 모노클로날 항-FXI 항체 및 그의 항원-결합 단편뿐만 아니라 복수의 단리된 모노클로날 항체를 포함하는 모노클로날 조성물을 추가로 제공한다.
- [0242] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 키메라 항체를 추가로 제공한다.
- [0243] 본 발명은 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 완전 인간 항체 및 그의 항원-결합 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 완전 인간 항-FXI 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 완전 인간 이뮤노글로불린 유전자를 갖도록 유전자 변형된 트랜스제닉 동물, 예를 들어, 마우스 (예를 들어, HUMAB 마우스, 예를 들어 미국 특허 번호 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016; 5,770,429; 5,789,650; 5,814,318; 5,874,299 및 5,877,397; 및 문헌 [Harding, et al., (1995) Ann. NY Acad. Sci. 764:536 546] 참조; 또는 제노마우스 (XENOMOUSE), 예를 들어 문헌 [Green et al., 1999, J. Immunol. Methods 231:11-23] 참조)로부터의 단리 생성물; 또는 항-FXI 완전 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 이뮤노글로불린 쇄를 발현하는 파지 또는 바이러스로부터의 단리 생성물이다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 상이한 불변 도메인은 본원에 제공된 CDR로부터 유래된 V_L 및 V_H 영역에 첨부될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체 (또는 단편)의 특정한 의도된 사용이 변경된 이펙터 기능을 필요로 하는 경우에, 인간 IgG1 이외의 중쇄 불변 도메인이 사용될 수 있거나, 또는 하이브리드 IgG1/IgG4가 이용될 수 있다.
- [0245] 인간 IgG1 항체가 긴 반감기 및 이펙터 기능, 예컨대 보체 활성화 및 항체-의존성 세포성 세포독성을 제공하지만, 이러한 활성은 항체의 모든 용도에 바람직하지 않을 수 있다. 이러한 경우에, 예를 들어, 인간 IgG4 불변 도메인이 사용될 수 있다. 본 발명은 IgG4 불변 도메인을 포함하는 항-FXI 항체 및 그의 항원-결합 단편, 예를 들어, 길항체 인간 항-FXI 항체 및 단편, 및 그의 사용 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, IgG4 불변 도메인은 EU 시스템에서의 위치 228 및 카바트 시스템에서의 위치 241에 상응하는 위치에서의 천연 인간 IgG4 불변 도메인 (스위스-프롯(Swiss-Prot) 수탁 번호 P01861.1)과 상이할 수 있으며, 여기서 HC 불변 도메인의 위치 108에서의 천연 세린 (Ser108)은 적절한 쇄내 디슬피드 결합 형성을 방해할 수 있는 EU 시스템에서의 위치 Cys226 및 Cys229 및 카바트 시스템에서의 위치 Cys239 및 Cys242에 상응하는, 위치 106에서의 시스테인 (Cys106)과 위치 109에서의 시스테인 (Cys109) 사이의 잠재적인 쇄내 디슬피드 결합을 방지하기 위해, 프롤린 (Pro)으로 대체된다. 문헌 [Angal et al. Mol. Immunol. 30:105 (1993)]을 참조하고; 또한 문헌 [Schuurman et al., Mol. Immunol. 38: 1-8, (2001)]; 서열식별번호: 14 및 41을 참조한다. 다른 경우에, 이펙터 기능을 감소시키도록

변형시킨 변형된 IgG1 불변 도메인이 사용될 수 있으며, 예를 들어, IgG1 이소형은 ADCC 및 CDC를 크게 감소시키기 위해 위치 233-236에서의 IgG2 잔기 및 위치 327, 330 및 331에서의 IgG4 잔기의 치환을 포함할 수 있다 (Armour et al., Eur J Immunol. 29(8):2613-24 (1999); Shields et al., J Biol Chem. 276(9):6591-604(2001)). 또 다른 실시양태에서, IgG HC는 대략 위치 297에서 아스파라긴 (Asn) 잔기의 N-글리코실화가 결여되도록 유전자 변형된다. N-글리코실화에 대한 컨센서스 서열은 Asn-Xaa-Ser/Thr (여기서 Xaa는 Pro를 제외한 임의의 아미노산임)이고; IgG1에서 N-글리코실화 컨센서스 서열은 Asn-Ser-Thr이다. 변형은 HC를 코딩하는 핵산 분자에서의 위치 297에서 Asn에 대한 코돈을 또 다른 아미노산, 예를 들어 Glu에 대한 코돈으로 대체함으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, Ser에 대한 코돈은 Pro에 대한 코돈으로 대체될 수 있거나, 또는 Thr에 대한 코돈은 Ser에 대한 코돈을 제외한 임의의 코돈으로 대체될 수 있다. 이러한 변형된 IgG1 분자는 검출 가능한 이펙터 기능을 거의 또는 전혀 갖지 않는다. 대안적으로, 모든 3개의 코돈이 변형된다.

[0246]

본 발명의 한 실시양태에서, 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 6개의 CDR 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖는 그의 실시양태를 포함하는 항-FXI 항체는 불변 영역을 포함한 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 완전 사량체 구조를 포함한다. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 이중특이적 항체를 제외하고는, 2개의 결합 부위가 일반적으로 동일하다.

[0247]

구체적 실시양태에서, 본 발명은 표 1에 제시된 항-FXI 항체를 제공한다.

표 1

패밀리	항체	중쇄 (HC) SEQ ID NO:	경쇄 (LC) SEQ ID NO:
α FXI-18611p	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1)(M105)/LC 카파	33	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(E1)(M105)/LC 카파	35	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)/LC 카파	45	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)/LC 카파	47	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1)(M105)(K-)/LC 카파	57	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(E1)(M105)(K-)/LC 카파	59	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)(K-)/LC 카파	69	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)(K-)/LC 카파	71	26
α FXI-18611	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)/LC 카파	37	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC 카파	39	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)/LC 카파	49	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)/LC 카파	51	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)(K-)/LC 카파	61	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)(K-)/LC 카파	63	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)(K-)/LC 카파	73	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)(K-)/LC 카파	75	26
α FXI-18623p	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파	41	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파	43	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)/LC 카파	53	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)/LC 카파	55	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)(K-)/LC 카파	65	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)(K-)/LC 카파	67	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)(K-)/LC 카파	77	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)(K-)/LC 카파	79	31

[0248]

실시예 3에 기재된 바와 같은 수소-중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)에 의한 에피토프 맵핑은 상기 언급된 HC 및 LC CDR을 포함하는 항-FXI 항체가 서열식별번호: 82 및 서열식별번호: 83을 포함하는 애플 3 도메인 상의 특정한 에피토프에 결합한다는 것을 제시하였다.

[0249]

따라서, 본원에 개시된 항체는 FXI의 애플 3 도메인에 결합하고 FXIIa에 의한 FXI 활성화를 억제하고 또한 FXIa에 의한 FIX 활성화의 알로스테릭, 경쟁적 억제제로서 행동한다. 에피토프 맵핑 결과는 애플 3 상의 α FXI-

18623p 패밀리의 "풋프린트"가 FXIa에서의 FIX-결합 액소사이트와 중첩되는 것을 시사한다.

[0251] 제약 조성물 및 투여

항-FXI 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 제약 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)]을 참조하고, 이는 문헌 [U.S. Pharmacopeial Convention (USP) 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790, USA]에 의해 인터넷 상에 계속해서 업데이트된다.

[0253] 치료제 및 진단제의 제제는 예를 들어 동결건조 분말, 슬러리, 수용액 또는 혼탁액 형태로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hardman, et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY] 참조).

[0254] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 문헌 [Physicians' Desk Reference 2017 (Thomson Healthcare; 75st edition (November 1, 2002))]에 따라 대상체에게 투여된다.

[0255] 투여 방식은 달라질 수 있다. 적합한 투여 경로는 바람직하게는 비경구 또는 피하이고, 다른 투여 경로는 경구, 경점막, 피내, 직접 뇌실내, 정맥내, 비강내, 흡입, 취입, 또는 동맥내를 포함할 수 있다.

[0256] 특정한 실시양태에서, 항-FXI 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 침습성 경로 예컨대 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 항-FXI 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 그의 제약 조성물은 정맥내로, 피하로, 동맥내로, 또는 흡입, 에어로졸 전달에 의해 투여될 수 있다. 비-침습성 경로 (예를 들어, 경구로; 예를 들어, 환체, 캡슐 또는 정제)에 의한 투여가 또한 본 발명의 범주 내에 있다.

[0257] 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제약 조성물은, 예를 들어 사전충전된 시린지 또는 자동주사기를 포함한 피하 바늘로의 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0258] 본원에 개시된 제약 조성물은 또한 무바늘 피하 주사 장치; 예컨대 미국 특허 번호 6,620,135; 6,096,002; 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824 또는 4,596,556에 개시된 장치로 투여될 수 있다.

[0259] 본원에 개시된 제약 조성물은 또한 주입에 의해 투여될 수 있다. 제약 조성물을 투여하는 널리 공지된 이식물 및 모듈 형태의 예는 하기를 포함한다: 제어된 속도로 의약을 분배하기 위한 이식가능한 마이크로-주입 펌프를 개시하는 미국 특허 번호 4,487,603; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 번호 4,447,233; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식가능한 주입 장치를 개시하는 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 번호 4,439,196. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다.

[0260] 투여 요법은 치료 항체의 혈청 또는 조직 전환율, 증상의 수준, 치료 항체의 면역원성, 및 생물학적 매트릭스 내의 표적 세포의 접근성을 포함한 여러 인자에 따라 달라진다. 바람직하게는, 투여 요법은 목적하지 않은 부작용을 최소화하면서 동시에 표적 질환 상태를 개선시키기 위해 충분한 치료 항체를 전달한다. 따라서, 전달되는 생물제제의 양은 부분적으로 특정한 치료 항체 및 치료되는 상태의 중증도에 따라 달라진다. 치료 항체의 적절한 용량을 선택하기 위한 지침이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Benaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602] 참조).

[0261] 투여 요법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스를

투여할 수 있거나, 여러 분할 용량을 시간 경과에 따라 투여할 수 있거나 또는 용량은 치료 상황의 위급성에 의해 나타나는 바에 따라 비례하여 감소 또는 증가될 수 있다. 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본원에 기재된 투여 단위 형태에 대한 세부사항은 (a) 항체 또는 항체 결합 단편의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서의 감수성의 치료를 위한 이러한 활성 화합물의 배합 기술분야에 내재된 제한에 의해 좌우되고 직접적으로 그에 의존한다 (예를 들어, 문헌 [Yang, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold, et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu, et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji, et al. (2000) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144] 참조).

[0262]

키트

[0263]

본원에 논의된 바와 같은 항-FXI 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 성분을, 본원에 논의된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 추가의 성분과 함께 포함하는 키트가 추가로 제공된다. 항체 또는 단편 및/또는 치료제는 순수한 조성물로서 제제화되거나 또는 제약상 허용되는 담체와 조합하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다.

[0264]

한 실시양태에서, 키트는 항-FXI 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 제약 조성물을 하나의 용기 (예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알) 내에 및 추가의 치료제를 또 다른 용기 (예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알) 내에 포함한다.

[0265]

또 다른 실시양태에서, 키트는 단일 공통 용기 내에 함께, 임의로, 제약 조성물로 제제화된 1종 이상의 치료제와 조합된 항-FXI 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 본 발명의 조합물을 포함한다.

[0266]

키트가 대상체에의 비경구 투여를 위한 제약 조성물을 포함하는 경우에, 키트는 이러한 투여를 수행하기 위한 장치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 상기 논의된 바와 같은 1종 이상의 피하 바늘 또는 다른 주사 장치를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 주사 장치 및 항-FXI 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 키트를 포함하며, 예를 들어, 여기서 주사 장치는 항체 또는 단편을 포함하거나 또는 여기서 항체 또는 단편은 별개의 용기 내에 있다.

[0267]

키트는 키트 내에 제약 조성물 및 투여 형태에 관한 정보를 포함하는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 정보는 환자 및 의사가 봉입된 제약 조성물 및 투여 형태를 효과적이고 안전하게 사용하는 것을 보조한다. 예를 들어, 본 발명의 조합물과 관련된 하기 정보가 삽입물에 제공될 수 있다: 약력학, 약동학, 임상적 연구, 효능 파라미터, 적응증 및 용법, 금기, 경고, 주의, 부작용, 과용, 적당한 투여량 및 투여, 공급 방법, 적당한 저장 조건, 참고문헌, 제조업체/배급업체 정보 및 특히 정보.

[0268]

항체 및 그의 항원 결합 단편을 제조하는 방법

[0269]

본원에 개시된 항-FXI 항체 및 그의 단편은 또한 재조합적으로 생산될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 항체 분자를 코딩하는 핵산은 백터 (플라스미드 또는 바이러스) 내로 삽입되고, 그것이 발현될 수 있는 숙주 세포 내로 형질감염 또는 형질전환되고, 숙주 세포로부터 분비될 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 재조합 항체를 생산하는 여러 방법이 존재한다.

[0270]

본원에 개시된 항체 또는 단편의 발현을 위한 숙주로서 입수가능한 포유동물 세포주는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 입수가능한 많은 불멸화 세포주를 포함한다. 이들은, 특히, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, NS0, SP2 세포, HeLa 세포, 새끼 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포성 암종 세포 (예를 들어, Hep G2), A549 세포, 3T3 세포, 인간 배아 신장 293 (HEK-293) 세포 및 다수의 다른 세포주를 포함한다. 특히 바람직한 세포주는 어느 세포주가 높은 발현 수준을 갖는지 결정하는 것을 통해 선택된다. 사용될 수 있는 다른 세포주는 곤충 세포주, 예컨대 Sf9 세포, 양서류 세포, 박테리아 세포, 식물 세포, 사상 진균 세포 (예를 들어 트리코더마 레에세이(*Trichoderma reesei*)), 및 효모 세포 (예를 들어, 사카로미세스 세레비지아에(*Saccharomyces cerevisiae*) 또는 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*))이다. 특정한 측면에서, 숙주 세포는 원핵생물 숙주 세포 예컨대 이. 콜라이(*E. coli*)일 수 있다.

[0271]

중쇄 또는 그의 항원-결합 부분 또는 단편, 경쇄 및/또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 백터가 숙주 세포 내로 도입되는 경우에, 항체는 숙주 세포에서의 항체의 발현 또는, 보다 바람

직하게는, 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로의 항체의 분비를 허용하기에 충분한 조건 하에 및 그러한 시간 기간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생산된다. 항체는 배양 배지로부터 회수될 수 있고 추가로 본 발명의 항체를 생산하기 위해 정제 또는 처리될 수 있다.

[0272] 특정한 측면에서, 숙주 세포는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC 및 LC CDR을 포함하는 HC 및 LC 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖고/거나 HC 및/또는 LC 가변 영역 프레임워크가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 실시양태를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터로 형질감염된다.

[0273] 특정한 측면에서, 숙주 세포는 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC CDR을 포함하는 HC 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 결실, 또는 그의 조합을 갖고/거나 HC 및/또는 LC 가변 영역 프레임워크가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 실시양태를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 제1 발현 벡터, 및 적어도 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 LC CDR을 포함하는 LC 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖고/거나 HC 및/또는 LC 가변 영역 프레임워크가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 실시양태를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 제2 발현 벡터로 형질감염된다.

[0274] 특정한 실시양태에서, HC 및 LC는 HC 및 LC의 N-말단이 분비 경로를 통해 항체의 수송을 용이하게 하는 리더 서열에 융합된 융합 단백질로서 발현된다. 사용될 수 있는 리더 서열의 예는 MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (서열식별번호: 14) 또는 MEWSWVFLFFLSVTGVHS (서열식별번호: 15)를 포함한다.

[0275] 본원의 예시적인 항체의 HC는 서열식별번호: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 또는 80에 제시된 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 분자에 의해 코딩될 수 있다.

[0276] 본원의 예시적인 항체의 LC는 서열식별번호: 27 또는 32에 제시된 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산 분자에 의해 코딩될 수 있다.

[0277] 본 발명은 서열식별번호: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 또는 80의 아미노산 서열을 갖는 핵산 분자를 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 추가로 제공한다. 본 발명은 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖고/거나 HC 및/또는 LC 가변 영역 프레임워크가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 실시양태를 코딩하는 핵산 분자, 및 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 LC 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖고/거나 HC 및/또는 LC 가변 영역 프레임워크가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 실시양태를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 추가로 제공한다.

[0278] 본 발명은 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터, 및 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 LC를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 추가로 제공한다.

[0279] 본 발명은 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 HC 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖고/거나 HC 및/또는 LC 가변 영역 프레임워크가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 실시양태를 코딩하는 핵산 분자, 및 α FXI-18611p 패밀리, α FXI-18611 패밀리, 또는 α FXI-18623p 패밀리의 항-FXI 항체의 LC 또는 6개의 CDR 중 1개 이상이 1, 2 또는 3개의 아민노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 갖고/거나 HC 및/또는 LC 가변 영역 프레임워크가 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환, 부가, 결실, 또는 그의 조합을 포함하는 그의 실시양태를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 1종 이상의 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다. 특정한 실시양태에

서, 숙주 세포는 CHO 또는 HEK-293 숙주 세포이다.

[0280] 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 추가로, 생산 세포주로부터의 본 발명의 항체 (또는 그로부터의 다른 모이어티)의 발현은 다수의 알려진 기술을 사용하여 증진될 수 있다. 예를 들어, 글루타민 신테타제 유전자 발현 시스템 (GS 시스템)은 특정 조건 하에 발현을 증진시키기 위한 통상의 접근법이다.

[0281] 일반적으로, 특정한 세포주 또는 트랜스제닉 동물에서 생산된 당단백질은 세포주 또는 트랜스제닉 동물에서 생산된 당단백질에 대해 특징적인 글리코실화 패턴을 가질 것이다 (예를 들어, 문헌 [Croset et al., J. Biotechnol. 161: 336-348 (2012)] 참조). 따라서, 항체의 특정한 글리코실화 패턴은 항체를 생산하는 데 사용되는 특정한 세포주 또는 트랜스제닉 동물에 따라 달라질 것이다. 그러나, 본원에 제공된 핵산 분자에 의해 코딩되거나, 또는 본원에 제공된 아미노산 서열을 포함하는 모든 항체는 항체가 가질 수 있는 글리코실화 패턴과 무관하게 본 발명에 포함된다.

[0282] 하기 실시예는 본 발명의 추가적인 이해를 촉진하도록 의도된다.

[0283] 일반적 방법

[0284] 분자 생물학의 표준 방법은 문헌 [Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA]에 기재된다. 표준 방법은 또한 문헌 [Ausbel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에 등장하며, 이는 박테리아 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이 유발 (Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서의 클로닝 (Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현 (Vol. 3), 및 생물정보학 (Vol. 4)을 기재한다.

[0285] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리, 및 결정화를 포함한 단백질 정제 방법이 기재된다 (Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York). 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질 생산, 단백질 글리코실화가 기재된다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J., pp. 384-391] 참조). 폴리클로날 및 모노클로날 항체의 생산, 정제, 및 단편화가 기재된다 (Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, 상기 문헌). 리간드/수용체 상호작용을 특징화하기 위한 표준 기술이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York] 참조).

[0286] 모노클로날, 폴리클로날, 및 인간화 항체가 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sheperd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) J. Immunol. 165:6205; He, et al. (1998) J. Immunol. 160:1029; Tang et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499]; 미국 특허 번호 6,329,511 참조).

[0287] 인간화에 대한 대안은 과거 상에 디스플레이된 인간 항체 라이브러리 또는 트랜스제닉 마우스에서의 인간 항체 라이브러리의 사용이다 (Vaughan et al. (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al. (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399).

- [0288] 항체는 예를 들어 소형 약물 분자, 효소, 리포솜, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 접합될 수 있다. 항체는 치료, 진단, 키트 또는 다른 목적에 유용하고, 예를 들어, 염료, 방사성동위원소, 효소, 또는 금속, 예를 들어, 콜로이드성 금에 커플링된 항체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Le Doussal et al. (1991) J. Immunol. 146:169-175; Gibellini et al. (1998) J. Immunol. 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) J. Immunol. 162:2804-2811; Everts et al. (2002) J. Immunol. 168:883-889] 참조).
- [0289] 형광 활성화 세포 분류 (FACS)를 포함한 유동 세포측정 방법이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Owens, et al. (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ] 참조). 예를 들어, 진단 시약으로서 사용하기 위한, 핵산 프라이머 및 프로브를 포함한 핵산, 폴리펩티드, 및 항체를 변형시키는 데 적합한 형광 시약이 이용가능하다 (Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO).
- [0290] 면역계의 조직학의 표준 방법이 기재된다 (예를 들어, 문헌 [Muller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al. (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al. (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY] 참조).
- [0291] 예를 들어, 항원 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능적 도메인, 글리코실화 부위, 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용가능하다 (예를 들어, 진뱅크(GenBank), 벡터(Vector) NTI® 스위트(Suite) (인포맥스, 인크(Informax, Inc), 메릴랜드주 베데스다); GCG 위스콘신 패키지(GCG Wisconsin Package) (엑셀리스, 인크.(Accelrys, Inc.), 캘리포니아주 샌디에고); 데시퍼(DeCypher)® (타임로직 코포레이션(TimeLogic Corp.), 네바다주 크리스탈 베이); 문헌 [Menne, et al. (2000) Bioinformatics 16: 741-742; Menne, et al. (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al. (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690] 참조).
- [0292] 인간 FXI 및 FIX 지모겐은 혈마톨로직 테크놀로지스, 인크.(Haematologic Technologies, Inc.) (버몬트주 에섹스 정션)로부터 입수할 수 있고; 고분자량 (HMW) 키니노겐은 엔자임 리서치 래보러토리즈(Enzyme Research Laboratories) (인디애나주 사우스 벤드)로부터 입수할 수 있고; 엘라그산은 퍼시픽 혈모스타시스(Pacific Hemostasis), 써모피셔(ThermoFisher) (매사추세츠주 월섬)로부터 입수할 수 있다.
- [0293] 실시예 1
- [0294] 본 실시예에서, 항-FXI 항체 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파 및 인간 FXI 지모겐 또는 비-인간 영장류 (NHP) FXI 지모겐의 결합 동역학을 하기 검정을 사용하여 측정하였다.
- [0295] 인간 FXI/FXIIa 결합 동역학 검정 프로토콜
- [0296] 항-FXI 항체와 인간 FXI 지모겐 또는 FXIIa 사이의 단백질-단백질 상호작용의 결합 동역학 및 친화도를 프로테온(ProteOn) XPR36 (바이오-라드(Bio-Rad)), SPR-기반 (표면 플라즈몬 공명) 광학 바이오센서를 사용하여 본질적으로 하기와 같이 결정하였다.
- [0297] GLC 저밀도 센서 칩을 모든 수직적 및 수평적 유동 채널에 걸쳐 0.5% 소듐 도데실-술페이트, 50 mM 수산화나트륨, 및 100mM 염산으로 60초 동안 30 μ L/초 유량으로 세척하였다. 후속적으로 모든 6개의 수직적 유동 채널 (L1-L6)에 대한 알기네이트 칩 표면을 1x EDC/sNHS로 30 μ L/초 유량으로 150초 동안 활성화시켰다. 이어서, 10 mM 아세트산나트륨, pH 5.0 중에 1.25 μ g/mL로 회석된 뮤린 Fc-지시된 항-인간 IgG 폴리클로날 항체 (포획 항체)를 모든 6개의 수직적 유동 채널에 걸쳐 300초 동안 25 μ L/초의 유량으로 주입하여 내인성 리신에 대한 아민-커플링에 의해 유동 채널당 포획 항체의 대략 300 반응 단위 (RU)를 활성화된 칩 표면에 결합시켰다. 이어서, 1M 에탄올아민 HCl을 모든 6개의 수직적 유동 채널에 걸쳐 주입하여 남아있는 반응성 표면 아민을 중화시켰다. 이어서, 항-FXI 항체를 25 μ L/분으로 60초 동안, 각각을 포획 항체로 코팅된 별개의 수직적 유동 채널 (L2, L3, L4, L5 또는 L6)에, 10 mM 아세트산나트륨, pH 5.0 중에서 5 μ g/mL의 농도로 주입하여 대략 80 RU의 포획 포획 수준을 달성하고; 수직적 유동 채널 L1에 참조 대조군으로서 10 mM 아세트산나트륨, pH 5.0 (완충제 단독)을 주입하였다.

[0298] 항-FXI 항체의 포획 후에, 구동 완충제 (1x HBS-N, 5mM CaCl₂, 0.005% P20, pH 7.4)를 모든 수평적 유동 채널 (A1-A6)에 걸쳐 5분 동안 주입하고 20분 동안 25 μL/분으로 해리하도록 하여 칩 표면으로부터 임의의 비-특이적으로 결합된 항-FXI 항체를 제거하였다. 포획된 항-FXI 항체에 대한 인간 FXI 또는 FXa의 온-레이트 (k_a)를 측정하기 위해, 후속적으로 인간 FXI 또는 FXIa의 6-포인트 적정물 (구동 완충제 중에 0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 nM 희석됨)을 모든 6개의 수직적 유동 채널에 걸쳐 8분 동안 수평적으로 주입하고; 이어서 결합된 지모겐을 60분 동안 구동 완충제 중에서 25 μL/분으로 해리하도록 하여 오프-레이트 (k_d)를 측정하였다. 결합 동역학 및 친화도 (K_D)를 기기-특이적 소프트웨어 (바이오-라드)를 사용하여 결정하였으며, 이는 표 2에 제시된다.

[0299] 비-인간 영장류 FXI 지모겐/FXIa 결합 동역학 검정 프로토콜

[0300] 항-FXI 항체와 비-인간 영장류 (NHP: 시노몰구스 및 레서스) FXI 지모겐 또는 FXIa 사이의 단백질-단백질 상호 작용의 결합 동역학 및 친화도를 프로테온 XPR36 (바이오-라드), SPR-기반 (표면 플라즈몬 공명) 광학 바이오센서를 사용하여 결정하였다.

[0301] GLC 저밀도 센서 칩을 모든 수직적 및 수평적 유동 채널에 걸쳐 0.5% 소듐 도데실-술페이트, 50 mM 수산화나트륨, 및 100mM 염산으로 60초 동안 30 μL/초 유량으로 세척하였다. 후속적으로 모든 6개의 수직적 유동 채널 (L1-L6)에 대한 알기네이트 칩 표면을 1x EDC/sNHS로 30 μL/초 유량으로 150초 동안 활성화시켰다. 이어서, 10 mM 아세트산나트륨, pH 5.0 중에 30 μg/mL로 희석된 뮤린 Fc-지시된 항-인간 IgG 폴리클로날 항체 (포획 항체)를 모든 6개의 수직적 유동 채널에 걸쳐 150초 동안 25 μL/초의 유량으로 주입하여 내인성 리신에 대한 아민-커플링에 의해 유동 채널당 포획 항체의 대략 4500 반응 단위 (RU)의 활성화된 칩 표면에의 포화-결합을 달성하였다. 이어서, 1M 에탄올아민 HC1을 모든 6개의 수직적 유동 채널에 걸쳐 주입하여 임의의 남아있는 반응성 표면 아민을 중화시켰다. 이어서, 항-FXI 항체를 25 μL/분으로 60초 동안, 각각을 포획 항체로 코팅된 별개의 수직적 유동 채널 (L2, L3, L4, L5, 또는 L6)에, 구동 완충제 (1x HBS-N, 5mM CaCl₂, 0.005% P20, pH 7.4) 중에서 0.415 μg/mL의 농도로 주입하여 대략 40 RU의 포획 수준을 달성하고; 수직적 유동 채널 L1에 참조 대조군으로서 구동 완충제 단독을 주입하였다. 항-FXI 항체의 포획 후에, 구동 완충제를 모든 수평적 유동 채널 (A1-A6)에 걸쳐 5분 동안 주입하고 20분 동안 25 μL/분으로 해리하도록 하여 칩 표면으로부터 비-특이적으로 결합된 항-FXI 항체를 제거하였다. 포획된 항-FXI 항체에 대한 NHP FXI의 온-레이트 (k_a)를 측정하기 위해, NHP FXI 또는 FXIa의 6-포인트 적정물 (구동 완충제 중에 0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 nM 희석됨)을 모든 6개의 수직적 유동 채널에 걸쳐 8분 동안 수평적으로 후속적으로 주입하고; 이어서 결합된 FXI 지모겐 또는 FXIa를 60분 동안 구동 완충제 중에서 25 μL/분으로 해리하도록 하여 오프-레이트 (k_d)를 측정하였다. 결합 동역학 및 친화도 (K_D)를 기기-특이적 소프트웨어 (바이오-라드)를 사용하여 결정하였다. 결과는 표 2에 제시된다.

표 2: FXI/XIa에 대한 αFXI-18623P 및 αFXI-18611 mAb의 결합					
표적	N	FXI 친화도 평균 K_D ± SD pM		FXIa 친화도 평균 K_D ± SD pM	
		αFXI-18611	αFXI-18623p	αFXI-18611	αFXI-18623P
인간	3	100 ± 38	22.6 ± 2.2	55.4 ± 12.2	37.4 ± 10.4
시노몰구스 원숭이	3	180 ± 70	13.0 ± 5.7	89.2 ± 10.4	19.5 ± 0.6
레서스 원숭이	3	52.9 ± 9.6	72.2 ± 31.7	175 ± 62.6	149 ± 3.8

αFXI-18611 = αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파
αFXI-18623p = αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파

[0302]

[0303]

실시예 2

[0304]

고분자량 (HMW) 키니노겐 및 엘라그산의 존재 하에 FXIIa에 의한 FXI의 FXIa로의 활성화에 대한 항-FXI 항체의 효과

[0305]

FXI 지모겐 활성화에 대한 항-FXI 항체 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파의 효과를 측정하기 위해, 트리-펩티드 형광단 (GPR-AFC)의 FXIa-매개 단백질분해를 측정하는 커플링된 효소적 검정을 사용하여 항체가 그 자체로 FXI 활성화를 억제하는지 결정할 수 있다. 이들 실험을 위해, 항-FXI 항체를 1시간 동안 FXI 지모겐과 함께 사전-인큐베이션하였다. FXIa에 대한 FXI 활성화를 HMW 키니노겐 및 엘라그산의 존재 하에 FXIIa의 첨가에 의해 유도하였다. 후속적으로 트리펩티드 형광단 기질에 대한 FXIa 촉매 활성을 지모겐 활성화에 대한 판독으로서 측정하였다. 커플링된 검정을 또한 대조군으로서 HMW 키니노겐의 부재 하에 실행하였다. 3배 희석 시리즈로 1 μ M 농도에서 출발하는 항-FXI 항체의 11-포인트 용량 적정물을, 코닝(Corning) 3575 비-결합 표면 마이크로플레이트에서 25°C에서 2시간 동안 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% PEG-8000, pH 7.4 중에서 인간 FXI (헤마톨로직 테크놀로지스, 잉크., Cat # HCXI-0150, 최종 농도 30 nM) 및 HMW 키니노겐 (엔자임 리서치 래보러토리즈, Cat # HK, 최종 농도 280 nM)과 함께 사전-인큐베이션하였다. 이어서 활성화 반응을 엘라그산-함유 퍼시픽 헤모스타시스 APTT-XL 시약 (써도피셔 사이언티픽, Cat # 100403, 100 μ M 원액 농도, 최종 농도 2 μ M) 및 새로 희석된 응고 인자 XIIa (엔자임 리서치 래보러토리즈, Cat # HFXIIa, 최종 농도 50 pM)의 첨가에 의해 개시하였다. 반응물을 1 μ M 옥수수 트립신 억제제 (헤마톨로직 테크놀로지스, 잉크., Cat # CTI-01)의 첨가에 의해 켄칭하는 경우에 반응을 25°C에서 1시간 동안 진행하였다. 새로 활성화된 FXIa 효소적 활성을 테칸 인피니트(Tecan Infinite) M200 플레이트판독기를 사용하여 400/505 nm에서 10분 동안 형광을 연속적으로 모니터링함으로써 Z-GPR-AFC 기질 (시그마(Sigma), Cat # C0980-10MG, 최종 농도 150 μ M)의 절단율에 의해 검출하였다. 각각의 데이터 포인트에 대한 %억제를 RFU/분 데이터로부터 재계산하고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어에서 log(억제제) vs. 반응 4 파라미터 방정식을 사용하여 분석하였다. 결과는 표 3에 제시된다.

[0306]

HMW 키니노겐 및 엘라그산의 부재 하에 FXIIa에 의한 FXI의 FXIa로의 활성화

[0307]

3배 희석 시리즈로 1 μ M 농도에서 출발하는 본 발명의 항-FXI 항체의 11-포인트 용량 적정물을, 코닝 3575 비-결합 표면 마이크로플레이트에서 25°C에서 2시간 동안 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% PEG-8000, pH 7.4 중에서 인간 FXI (헤마톨로직 테크놀로지스, 잉크., Cat # HCXI-0150, 최종 농도 30 nM)와 함께 사전-인큐베이션하였다. 이어서 활성화 반응을 새로 희석된 응고 인자 XIIa (엔자임 리서치 래보러토리즈, Cat # HFXIIa, 최종 농도 15 nM)의 첨가에 의해 개시하였다. 반응물을 1 μ M 옥수수 트립신 억제제 (헤마톨로직 테크놀로지스, 잉크., Cat # CTI-01)의 첨가에 의해 켄칭하는 경우에 반응을 25°C에서 1시간 동안 진행하였다. 새로 활성화된 FXIa 효소적 활성을 테칸 인피니트 M200 플레이트판독기를 사용하여 400/505 nm에서 10분 동안 형광을 연속적으로 모니터링함으로써 Z-GPR-AFC 기질 (시그마, Cat # C0980-10MG, 최종 농도 150 μ M)의 절단율에 의해 검출하였다. 각각의 데이터 포인트에 대한 %억제를 RFU/분 데이터로부터 재계산하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어에서 log(억제제) vs. 반응 4 파라미터 방정식을 사용하여 분석하였다. 결과는 표 3에 제시된다.

표 3

FXIIa에 의한 FXI 활성화에 대한 α FXI-18623p 및 α FXI-18611의 효과

항체	N	FXIIa 활성화 + HK 억제 (IC ₅₀ , nM)	FXIIa 활성화, HK 억제 없음 (IC ₅₀ , nM)
α FXI-18611	3	7.6 ± 3.5	34 ± 20
α FXI-18623p	3	6.0 ± 1.1	14 ± 9.5

α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파

α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파

IC₅₀은 평균 ± SD, n=3으로 주어진다

[0308]

- [0309] 합쳐서, 이들 기계론적 연구는 이들 항-FXI 항체가 FXIIa에 의한 FXI 활성화를 막음으로써 및 천연 기질에 대한 FXIa 촉매 활성을 억제함으로써 FXI를 기능적으로 중화시킨다는 것을 입증한다.
- [0310] 실시예 3
- [0311] 수소 중수소 교환 질량 분광측정법에 의한 항-FXI 항체의 애피토프 맵핑
- [0312] 인간 FXI에 대한 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 α FXI-18623p-IgG4 (S228P) (Q1)/LC 카파의 접촉 면적을 수소 중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS) 분석을 사용하여 결정하였다. HDX-MS는 중수소의 단백질의 아미드 백본 내로의 혼입을 측정하고, 이러한 혼입에서의 변화는 수소의 용매 노출에 의해 영향을 받는다. 항원-단독 샘플 및 항체-결합된 샘플에서의 중수소 교환 수준의 비교를 수행하여 항체와 접촉할 수 있는 항원 영역을 확인하였다. 인간 인자 XI는 서열식별번호: 81에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 이랑체 인자 XI를 중수소 완충제 중에서의 인큐베이션 전에 항체로 사전-인큐베이션하였다. 인자 XI로의 중수소 혼입을 질량 분광측정법에 의해 측정하였다.
- [0313] 항체에 의해 중수소화로부터 보호되는 인간 인자 XI 영역은 애피토프-A DIFPNTVF (인자 XI의 잔기 185 - 192; 서열식별번호: 82) 및 애피토프-B PSTRIKKSKALSG (인자 XI의 잔기 247 - 259; 서열식별번호: 83)이다. 도 3a 및 3b는 각각 항체 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파에 의해 결합된 인자 XI 아미노산 잔기의 중수소 표지화 차이 열지도를 제시한다. 이들 아미노산 서열은 인자 XI의 애플 3 도메인 상에 위치한다 (도 2). 어떠한 유의한 중수소화 변화도 애플 1, 2, 4 또는 촉매 도메인에서 관찰되지 않았으며, 이는 이들이 α FXI-18623 결합에 수반되지 않는다는 것을 나타낸다. 따라서, α FXI-18623p-IgG4 (S228P) /카파에 의해 인식되는 애피토프는 애피토프 A 및 애피토프 B를 포함한다.
- [0314] 실시예 4
- [0315] FIX는 FXI 지모겐의 활성 프로테아제인 FXIa의 내인성 단백질 기질이다. FXIa는 FIX를 FIXa로 활성화시켜 응고 캐스케이드를 영속화한다. FIX의 FXIa-매개 활성화의 억제는 FXI mAb에 대한 1종의 잠재적인 작용 메카니즘 (MOA)이다. 이 MOA를 조사하기 위해, 전장 FIX 지모겐을 사용하는 FXIa 효소적 검정이 개발되었다.
- [0316] 소형 트리펩티드 기질에 대한 FXIa 프로테아제 활성
- [0317] 항-FXI 항체를 코닝 3575 비-결합 표면 마이크로플레이트에서 25°C에서 2시간 동안 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% PEG-8000, pH 7.4 중에서 인간 FXIa (세키스이 다이아그노스틱스(Sekisui Diagnostics), 펜실베니아주 엑스톤, Cat # 4011A, 최종 농도 100 pM)와 함께 사전-인큐베이션하였다. FXIa 효소적 활성을 테칸 인피니트 M200 플레이트판독기를 사용하여 400/505 nm에서 10분 동안 형광을 연속적으로 모니터링함으로써 Z-GPR-AFC 기질 (시그마, Cat # C0980-10MG, 최종 농도 100 μM)의 절단율을 측정하여 결정하였다. 항체의 11-포인트 용량 적정물의 최종 농도는 3배 희석 시리즈로 1 μM에서 출발하였다. 각각의 데이터 포인트에 대한 % 억제를 RFU/분 데이터로부터 계산하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어에서 log(억제제) vs. 반응 4 파라미터 방정식을 사용하여 분석하였다. 결과는 표 4에 제시된다.
- [0318] FXIa에 의한 FIX의 FIXa로의 활성화
- [0319] FIX는 FXI 지모겐의 활성 프로테아제인 FXIa의 내인성 단백질 기질이다. FXIa는 FIX를 FIXa로 활성화시켜 응고 캐스케이드를 영속화한다. FIX의 FXIa-매개 활성화의 억제는 FXI mAb에 대한 1종의 잠재적 MOA이다. 이 MOA를 조사하기 위해, FIX 전장을 사용하는 FXIa 효소적 검정이 개발되었다.
- [0320] 3배 희석 시리즈로 1 μM 농도에서 출발하는 항-FXI 항체의 11-포인트 용량 적정물을, 코닝 3575 비-결합 표면 마이크로플레이트에서 25°C에서 2시간 동안 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% PEG-8000, pH 7.4 중에서 인간 FXIa (세키스이 다이아그노스틱스, Cat # 4011A, 최종 농도 100 pM)와 함께 사전-인큐베이션하였다. 이어서, 활성화 반응을 FIX (헤마톨로직 테크놀로지스, 인크., Cat # HCIX-0040-C, 최종 농도 300 nM)의 첨가에 의해 개시하고, 반응물을 FXI의 경쇄 상의 촉매 부위로 지시된 100 nM의 항-FXI 항체 (W02013167669에 개시된 항-FXI 항체 076D-M007-H04)의 첨가에 의해 켄칭한 경우에 25°C에서 1시간 동안 진행하였다. 새로 활성화된 FIXa 효소적 활성을 테칸 인피니트 M200 플레이트판독기를 사용하여 400/505 nm에서 10분 동안 형광을 연속적으로 모니터링함으로써 시클로헥실-GGR-AFC 기질 (CPC 사이언티픽, Cat # 839493, 최종 농도 300 μM)의 절단율에 의해 검출하였다. 각각의 데이터 포인트에 대한 % 억제를 RFU/분 데이터로부터 계산하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어에서 log(억제제) vs. 반응 4 파라미터 방정식을 사용하여 분석하였다. 결과는 표 4에 제시된다.

표 4			
FXIa 촉매 활성에 대한 α FXI-18623p 및 α FXI-18611의 효과			
항체	N	FXIa IC ₅₀ nM (트리-펩티드 기질)	FXIa IC ₅₀ nM (나이브, 전장 기질)
α FXI-18611	3	>1000	1.0 ± 0.3
α FXI-18623p	3	>1000	0.4 ± 0.2

α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파
 α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파
IC₅₀은 평균 ± SD, n=3으로 주어진다

[0321]

[0322] 표 4에 제시된 바와 같이, 항체는 합성, 트리-펩티드 형광단 기질을 이용하는 효소적 검정에서 FXIa 촉매 활성을 억제하지 않았으나, 항체 둘 다는 천연, 전장 기질을 이용하는 검정의 강력한 억제제였다. 이 데이터는 FXIa에 의한 FIX 활성화의 알로스테릭, 경쟁적 억제제로서 행동하는 항체, 뿐만 아니라 애플 3 상의 항체의 "풋프린트"가 FXIa에서의 FIX-결합 엑소사이트와 중첩된다는 것을 시사하는 실시예 3의 에피토프 맵핑 결과와 일치한다.

[0323]

실시예 5

[0324]

덱스트란 슬레이트 상에서의 FXI의 FXIa로의 자가활성화

[0325]

3배 희석 시리즈로 1 μ M 농도에서 출발하는 본 발명의 항-FXI 항체의 11-포인트 용량 적정물을, 코닝 3575 비-결합 표면 마이크로플레이트에서 25°C에서 2시간 동안 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% PEG-8000, pH 7.4 중에서 인간 FXI (헤마톨로직 테크놀로지스, 인크., Cat # HCXI-0150, 최종 농도 30 nM)와 함께 사전-인큐베이션하였다. 이어서, 자가활성화 반응을 텍스트란 슬레이트 (아크로스(ACROS), Cat # 433240250, 대략적 MW 800 kDa, 최종 농도 1 nM)의 첨가에 의해 개시하였다. 새로 활성화된 FXIa 효소적 활성이 테칸 인피니트 M200 플레이트판독기를 사용하여 400/505 nm에서 10분 동안 형광을 연속적으로 모니터링함으로써 Z-GPR-AFC 기질 (시그마, Cat # C0980-10MG, 최종 농도 150 μ M)의 절단율에 의해 검출된 경우에 반응을 25°C에서 1시간 동안 진행하였다. 각각의 데이터 포인트에 대한 %억제를 RFU/분 데이터로부터 재계산하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어에서 log(억제제) vs. 반응 4 파라미터 방정식을 사용하여 분석하였다. 결과는 표 5에 제시된다.

표 5		
FXI 자가활성화에 대한 α FXI-18623p 및 α FXI-18611의 효과		
항체	N	FXI자가활성화 IC ₅₀ nM
α FXI-18611	2	3.3 ± 0.4
α FXI-18623p	2	5.5 ± 4.0

α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파
 α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파
IC₅₀은 평균 ± SD, n=3으로 주어진다

[0326]

실시예 6

[0327]

시험관내 응고를 차단하는 항-FXI 항체의 능력을 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 검정을 사용하여 평가하였다. 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)은 응고의 내인성 및 공통 경로의 활성을 측정하는 응고 시험이다.

[0328]

활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 검정

[0330]

시험을 소듐 시트레이트화 혈장에서 수행하였다. 성별 둘 다의 건강한 공여자로부터의 혈액을 Na 시트레이트 투브 내에 수집함으로써 인간 혈장을 수득하였다 (자르슈테트 응고 9NC/10 mL). 혈액을 1500 x g로 원심분리하고 혈장을 수집하였다. aPTT를 각각의 개별 공여자에 대해 체크하고 정상 범위 (28-40초) 내의 것들을 풀링하고, 분취하고, -80°C에서 저장하였다. 다른 종으로부터의 혈장을 상업적으로 입수하였다 (이노베이티브 리서치 (Innovative Research), 미시간주 노비). 억제제 또는 비히클을 혈장 내에 섞음으로써 시험 샘플을 제조하였다. 이들 섞인 샘플을 인큐베이션한 다음 (60분, RT), 응고 분석기 (STA-R 애볼루션, 스타고 디아그노스티카(Stago Diagnostica), 뉴저지주 파시파니) 상에서 실행하였다. 일반적으로, 분석기는 하기 단계를 수행한다: FXII를 엘라그산 (페시픽 헤모스타시스, 씨모피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)의 첨가에 의해 활성화시킨 다음, 샘플의 재-석회화 후에 응고되기까지의 시간을 측정하였다. FXI의 억제는 aPTT 응고 시간이 연장되도록 할 것이다. 결과는 표 6에 제시된다. 데이터를 비히클 대조군 응고 시간 대비 퍼센트 증가로서 표현하고 응고 시간의 100% (2X) 또는 50% (1.5X) 퍼센트 증가를 유발하는 농도를 보고하였다. aPTT 결과는 도 6, 7, 8, 9 및 10에 제시된다.

표 6

항체	인간		시노몰구스 원숭이		레서스 원숭이	
	2x (nM)	1.5 (nM)	2x (nM)	1.5 (nM)	2x (nM)	1.5 (nM)
αFXI-18623p	24	19	21	15	22	15
αFXI-18611	37	23	218	42	79	22

αFXI-18611 = αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파
αFXI-18623p = αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파

[0331]

[0332] 실시예 7

[0333]

인간 및 NHP 응고 캐스케이드 단백질에 대한 항-FXI 모노클로날 항체의 오프-타겟 결합의 평가를 위한 표면 플라즈몬 공명 검정

[0334]

표면 플라즈몬 공명 (SPR)-기반 검정 (비아코어 T200)을 사용하여 다른 인간 및 NHP 응고 캐스케이드 단백질에 대한 항-인자 FXI mAb, αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파의 잠재적인 비-특이적 상호작용을 결정하였다 (표 7). 항-FXI mAb를 대략 500RU로 항-인자 IgG (Fc) 포획 키트 (지이 헬스케어(GE Healthcare))로 고정화된 CM5 센서 칩 상에서 포획하여, 혈장 유래된 단백질에서 Ig를 공동-정제함으로써 잠재적인 배경을 최소화하였다. 음성 대조군 항체, 항-호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 모노클로날 항체 (mAb)를 참조물로서 사용하고 혈장-유래된 단백질의 배경 결합을 감소시키는 것을 돋는 데 사용하였다. 결합 동역학을 5nM의 FXI의 분석물 농도를 사용하여 측정하였으며; 모든 다른 응고 캐스케이드 단백질을 500 nM의 분석물 농도로 사용하였다. 단일 농도 주입 (n=2)을 30 μL/분, 25°C, HBS-EP+, pH 7.4에서 실행하였다.

표 7
제조합 및 혈장 유래 인간 및 NHP 응고 케스케이드 단백질.

로트 No. / 카탈로그 No.	판매업체	일반 명칭	공급원
00AJF	머크, 샤프 & 돔 코포레이션, 미국 뉴저지주 케닐워스	래서스 원숭이 혈장 칼리크레인	제조합 단백질 C- 말단 His 태그부착됨. NCBI 참조 서열: EHH26351
65AJE	머크, 샤프 & 돔 코포레이션, 미국 뉴저지주 케닐워스	시노몰구스 원숭이 혈장 칼리크레인	제조합 단백질 C- 말단 His 태그부착됨 NCBI 참조 서열: XP_005556538.1
97AJY / HPK 1302	엔자임 리서치 래보러토리즈	인간 혈장 프리칼리크레인	인간 혈장으로부터 단리됨
98AJY / HPKa 1303	엔자임 리서치 래보러토리즈	인간 혈장 칼리크레인	인간 혈장으로부터 단리됨
42AHG / HCP-0010	헤마톨로직 테크놀로지스 인크.	인간 인자 II (α - 트롬빈)	인간 혈장으로부터 단리됨
50AHK / HCVII- 0030	헤마톨로직 테크놀로지스 인크.	인간 인자 VII	인간 혈장으로부터 단리됨
51AHK HCVIIA- 0031	헤마톨로직 테크놀로지스 인크.	인간 인자 VIIa 프로테아제	인간 혈장으로부터 단리됨
38AHG / HCIX- 0040	헤마톨로직 테크놀로지스 인크.	인간 인자 IX	인간 혈장으로부터 단리됨
14AJZ / HFIXa 1080	엔자임 리서치 래보러토리즈	인간 인자 IXa 프로테아제	인간 혈장으로부터 단리됨
15AJZ / HFX1010	엔자임 리서치 래보러토리즈	인간 인자 X	인간 혈장으로부터 단리됨
18AJZ / HFXa 1011	엔자임 리서치 래보러토리즈	인간 인자 Xa 프로테아제	인간 혈장으로부터 단리됨
19AJZ / HFXII 1212	엔자임 리서치 래보러토리즈	인간 인자 XII	인간 혈장으로부터 단리됨
20AJZ / HFXII 1212a	엔자임 리서치 래보러토리즈	인간 인자 XIIa 프로테아제	인간 혈장으로부터 단리됨

23AIR / HCXI-0150-C	헤마톨로직 테크놀로지스 인크.	인간 FXI	인간 혈장으로부터 단리됨
41AHG HCP-0010	헤마톨로직 테크놀로지스 인크.	인간 인자 II (프로트롬빈)	인간 혈장으로부터 단리됨
82AJK / 2460-SE	알앤디	인간 FXI-His 태그부착됨	재조합 단백질 C- 말단 His 태그부착됨. 마우스 콜수종 세포주, NSO 유래됨. NCBI 서열 PO3951.
23AFE	머크, 샤프 & 둠 코포레이션, 미국 뉴저지주 케닐워스	항-RSV mAb IgG4	SEQ ID NO:84 (LC) 및 SEQ ID NO:85 (HC)

[0336]

[0337] 인간, 시노몰구스 및 레서스 원숭이 FXI, 및, 다른 인간 및 NHP 응고 캐스케이드 단백질에 대한 항-인자 FXI mAb, α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파의 결합의 동역학을 상기 기재된 바와 같이 측정하였으며, 이는 도 11 및 도 12에 제시된다. 비아코어 T200 평가 소프트웨어를 사용하여, 회합 속도 상수, ka ($M^{-1} s^{-1}$, 여기서 "M"은 물이고 "s"는 초임) 및 해리 속도 상수, kd (s^{-1})를 결정하기 위해 데이터를 1:1 결합 모델에 피팅하였다. 이들 속도 상수를 사용하여 평형 해리 상수, KD (M)를 계산하였다.

[0338]

[0338] 침 상에 포획된 α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC 카파 및 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC 카파는 비-FXI 응고 캐스케이드 단백질에 대한 어떠한 교차-반응성도 나타내지 않았다 (도 11 및 도 12). 이들 모노클로날 항체는 인간 및 시노몰구스 (및 레서스) FXI 단백질에 대한 예상된 수준의 강한 결합을 나타내었다.

[0339]

실시예 8

[0340]

시노몰구스 원숭이 대퇴 동정맥 (AV) 션트 혈전증 모델

[0341]

α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 항혈전 효능을 머크, 샤프 & 둠 코포레이션 리서치 래보러토리즈(Merck, Sharp & Dohme Corp. Research Laboratories) (미국 뉴저지주 케닐워스 및 미국 캘리포니아주 팔로 알토)에서 개발된 시노몰구스 원숭이 대퇴 동정맥 (AV) 션트 모델에서 생체내 특징화하였다.

[0342]

연구 설계: 이들 연구는 각각의 동물이 2회 연속 시험 기간 동안 2회 션트를 받은 경우에 반복 디자인을 사용하였다 (도 13 연구 개략도 참조). 원숭이에게 각각 제1 및 제2 시험 기간 동안, 비히클을 함유하는 비-항체 (20mM 아세트산나트륨, 9% 수크로스, pH 5.5) 또는 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체 (용량 범위 0.01 내지 1.0 mg/kg)를 투여하였다. 제1 (비히클)과 제2 (항체) 시험 세션 동안 측정된 혈병 중량 사이의 차이는 항혈전 효능을 결정하였다. 즉, α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체 대 비히클 노출 동안의 혈병 중량에서의 보다 큰 감소는 보다 큰 항혈전 효과를 나타낼 것이다. 상기 기재된 반복 대응표본 설계의 사용은 동물 내에서 항혈전 효능의 치료전 vs 치료후 평가를 허용한다.

[0343]

AV 션트 배치 절차 세부사항: 이 모델을 실행하기 위해, 마취된 시노몰구스 원숭이에 대퇴 동맥 및 정맥 카테터를 장착시켰다. 이들 카테터는 AV 션트의 삽입 및 제거가 가능하였다. AV 션트는튜브의 입구를 가로질러 매달아 놓은 실크 봉합사의 조각과 타이gon(TYGON) 튜빙으로 구성되었다. AV 션트를 배치하기 위해, 동맥 및 정맥 카테터 둘 다를 폐쇄하여 혈류를 중단시켰다. 이어서 AV 션트를 2개의 카테터 사이에 배치시켰다. 카테터 배치 및 제거의 시기를 도 13에 나타낸다. 션트가 제자리에 있게 되면, 카테터를 개방하고 혈액을 실크 봉합사에 접촉하는 션트 회로를 통해 유동시켰다. 봉합사와 접촉하는 혈액의 작용은 혈병 형성을 촉진시켰다. AV 션트를 40분 동안 제자리에 두었다. AV 션트를 제거하기 위해, 동맥 및 정맥 카테터 둘 다를 폐쇄하여 AV 션트를 통한 혈류를 중단시켰다. 이어서, 션트를 제거하고 실크 봉합사 및 혈병에 접근하기 위해 절단하였다. 혈병을 칭량하였다. 데이터를 전체 혈병 중량 마이너스 실크 봉합사 중량으로 정의되는 순 혈병 중량으로 보고하였다.

[0344]

α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 응고 바이오마커 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 및 프로트롬빈 시간 (PT)뿐만 아니라 순환 혈장 수준을 도 13에 도시된 바와 같은 실험 전체에 걸쳐 수집된 혈액 샘플로부터 측정하였다. aPTT 및 PT를 Sta 콤팩트 맥스 응고 분석기 (스타고 디아그노스틱, 인크)를 사용하

여 시노몰구스 원숭이로부터 수집된 해동된 동결 (-80°C) 시트레이트화 혈장으로부터 측정하였다. 스타고 분석기는 전자기 기계적 혈병 검출 시스템을 사용하여 혈병 형성의 시간을 측정한다. aPTT 측정을 위해 50 마이크로리터의 혈장을 50 μL의 엘라그산 혼합물 (APTT-XL, 퍼시픽 헤모스타시스; 피셔 디아그노스틱스 cat # 10-0402)과 37°C에서 3분 동안 혼합하였다. 50 마이크로리터의 0.025 M 염화칼슘 (Sta - CaCl₂ 0.025 M, 스타고 디아그노스틱, 인크., cat# 00367)을 혼합물에 첨가하고, 혈병 형성까지의 시간을 측정하였다. PT 측정을 위해 50 마이크로리터의 혈장을 37°C에서 4분 동안 인큐베이션하였다. 혈병 형성에 대한 시기를 100 μL의 트롬보플라스틴 시약 (네오플라스틴 C1 플러스 10, 스타고 디아그노스틱, 인크., cat# 00667)을 첨가함으로써 개시하였다. 혈장을 하기와 같이 측정하였다. 전기화학발광-기반 일반적 hIgG4 면역검정을 사용하여 시노몰구스 원숭이 혈장 중의 항체를 정량화하였다. 검정을 포획 시약으로서 베틸(Bethyl)로부터의 비오티닐화 염소 항-인간 IgG(H+L) (cat# A80-319B), 및 검출 시약을 위한 서던 바이오테크(Southern Biotech)로부터의 술포태그 표지된 마우스 항-인간 IgG (Fc 특이적) (cat#9190-01)로 확립하였다. 이 검정을 정량화하고 검정의 정량 하한치를 100의 최소 요구된 희석에서 40 ng/mL인 것으로 결정하였다.

[0345]

도 14a-14d는 혈전 형성 (도 14a, 도 14b), aPTT (도 14c) 및 PT (도 14d)에 대한 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 투여의 효과를 요약한다. 표 8은 시노몰구스 AV 선트 모델에서의 혈병 중량에 대한 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 효과를 요약한다. 표 9는 시노몰구스 AV 선트 모델에서의 aPTT 및 PT에 대한 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 효과를 요약한다.

[0346]

[0347]

표 8
시노몰구스 AV 선트 모델에서의 혈병 중량에 대한
αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 효과

항체 용량 (mg/kg)	선트 #1 (비하클)	선트#2 (항체)	% 혈병 중량 억제	항체 농도 (μg/mL)
1	772.0	1.0	100%	29.13
0.1	957.0	1.0	100%	2.42
0.01	974.0	1007.0	-3%	0.17
0.03	927.0	935.0	-1%	0.54
0.04	909.0	887.0	2%	0.79
0.05	607.0	472.0	22%	0.91
0.05	710.0	147.0	79%	1.03
0.05	688	66	90%	0.83

표 9
시노몰구스 AV 선트 모델에서의 aPTT 및 PT에 대한
αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 효과

항체 용량 (mg/kg)	% aPTT 변화	% PT 변화	항체 농도 (μg/mL)
1	143%	1%	29.13
0.1	93%	1%	2.42
0.01	4%	3%	0.17
0.03	10%	1%	0.54
0.04	5%	-2%	0.79
0.05	17%	2%	0.91
0.05	21%	0%	1.03
0.05	42%	3%	0.83

- [0348] 도 14a, 14b 및 표 8에 제시된 바와 같이, α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체는 1 μ g/mL 초과 (약 10 nM)의 혈장 [항체]에서 관찰된 완전 효능과 혈병 중량에서의 용량- 및 혈장 농도-의존성 감소 (90-100% 혈병 감소)를 나타내었다. 도 14c 및 표 9에 제시된 바와 같이, 항체는 aPTT에서의 용량- 및 혈장 농도-의존성 증가를 나타내었다. α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 2.4 μ g/mL (~17 nM)의 혈장 농도는 aPTT에서 93% 증가를 생성하였고, α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 29 μ g/mL (~200 nM) (시험된 최고 용량)는 aPTT에서 143% 증가를 생성하였다. aPTT와는 달리, 도 14d 및 표 9에 제시된 바와 같이, PT는 평가된 항체의 농도에 걸쳐 10% 미만으로 변화하였으며, 이는 내인성 응고 경로에 대한 FXI 억제의 선택적 효과와 일치한다.
- [0349] 실시예 9
- [0350] 시노몰구스 원숭이 템플릿 출혈 시간 모델.
- [0351] 항-FXI mAb α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 출혈 성향을 머크, 샤프 & 돔 코포레이션 리서치 래포러토리즈 (미국 뉴저지주 케닐워스 및 미국 캘리포니아주 팔로 알토)에서 개발된 시노몰구스 원숭이 템플릿 출혈 시간 모델에서 생체내 특징화하였다. 이 모델은 이전에 삼중 항혈소판 요법으로 다중 해부학적 부위에서 템플릿 출혈 시간의 유의한 증가를 입증하는 데 사용되었다 (Cai et al., Eur. J. Pharmacol. 758:107-114 (2015)).
- [0352] 이 모델을 실행하기 위해, 템플릿 출혈 시간을 협측 점막 (내부 입술), 손가락 패드 및 말단 꼬리 상에서 스프링-로딩된 란세트를 사용하여 출혈을 유도하기 위한 다양한 시점에서 결정하였다.
- [0353] 출혈 시간 시험: 출혈 시간 시험을 마취된 시노몰구스 원숭이에서 하기와 같이 수행하였다.
- [0354] ● 각각의 시험 영역 (협측 점막, 손가락 패드 또는 말단 꼬리)을 검사하여 출혈 유도에 적합한 절개 부위를 확인하였다.
- [0355] ● 출혈을 유도하기 위해, 스프링-로딩된 란세트를 선택된 시험 부위에 대해 견고히 배치하고 활성화시켜 균일한 선형 절개를 유발하였다. 란세트 규격은 절개 치수를 결정하였다.
- [0356] ● 절개 부위로부터의 혈액을 자유롭게 유동하도록 하고 출혈이 멈출 때까지 연속 30초 동안 모니터링하였다. 이는 출혈 시간 (BT)을 정의하였다. BT를 각각의 BT 부위에 대해 기록하였다. BT 결정 동안, 말단 꼬리 절개 부위를 따뜻한 멸균 락테이트화 링거 용액으로 초관류시키고, 손가락 패드 부위를 따뜻한 멸균 락테이트화 링거 중에 침지시켰다. 락테이트화 링거를 적용하는 것은 이들 부위에 대한 혈류를 보는 능력을 개선시켰다.
- [0357] 연구 설계: 각각의 연구를 3개의 시험 영역에서 3개의 30분 템플릿 출혈 시간 시험 (BT)으로 구성하였다 (도 15 연구 개략도 참조). 제1 BT를 기준선 출혈로 결정하였다. 제2 BT를 비히클을 함유하는 비-화합물 (20 mM 아세트산나트륨, 9% 수크로스, pH 5.5)의 3분 IV 주입 (4.17 ml/kg) 70분 후에 발생시켰다 (치료 #1). 제3 BT를 비히클을 함유하는 비-화합물 또는 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 (10 mg/kg)의 3분 IV 주입 (4.17 ml/kg) 70분 후에 발생시켰다 (치료 #2). 출혈을 모니터링하고 출혈 시간을 상기 기재된 바와 같이 기록하였다. 출혈이 멈쳤을 때의 시간을 각각의 부위에 대해 기록하였다. 주기적 혈액 샘플을 수집하여 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 항체의 순환 혈장 수준, aPTT 및 PT를 결정하였다.
- [0358] 각각의 시험 동물은 2개 연구 세션을 가졌다. 연구 세션 #1에서, 비히클 후 비히클이 각각 치료 #1 및 치료 #2를 구성하였다. 연구 세션 #2에서, 비히클 후 10 mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파가 각각 치료 #1 및 치료 #2를 구성하였다.
- [0359] 시험 물품 주입의 종료와 출혈 시간 평가의 개시 사이의 70분 시간 기간은 혈전 질량 결정을 위한 AV 센트 모델 (치료후 센트 배치 30분 + 센트를 통한 40분 혈류)에서 시기를 미리링하였다. α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 10 mg/kg IV 시험 용량은 이전에 기재된 PK/PD 영장류 모델링 연구에 기초하여 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파에 대한 투영 인간 Cmax의 10x를 달성하는 것으로 추정되었다.
- [0360] α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 응고 바이오마커 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 및 프로트롬빈 시간 (PT)뿐만 아니라 순환 혈장 수준을 도 15에 도시된 바와 같은 실험 전체에 걸쳐 수집된 혈액 샘플로부터 측정하였다. aPTT 및 PT를 Sta-R 애플루션 응고 분석기 (스타고 디아그노스틱, 잉크)를 사용하여 동물로부터 수집된 해동된 동결 (-80°C) 시트레이트화 혈장으로부터 측정하였다. 응고 분석기는 전자기 기계적 혈병 검출 시스템을 사용하여 혈병-형성까지의 시간을 측정한다. aPTT 측정을 위해, 분석기는 50 μ L의 혈장을 50 μ L의 엘라그산 (APTT-XL, 퍼시픽 헤모스타시스; 피셔 디아그노스틱스 cat # 10-0402)과 큐벳에서 혼합한 다

음, 이를 37°C에서 3분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 50 μL의 0.025M 염화칼슘 (Sta - CaCl₂ 0.025M, 스타고 디아그노스틱, 잉크., cat# 00367)을 혼합물에 첨가하여 응고를 개시하고, 혈병-형성까지의 시간을 측정하였다. PT 검정을 위해, 50 μL의 혈장을 큐벳에서 37°C에서 4분 동안 인큐베이션하고; 100 μL의 용해된 트롬보플라스틴 시약 (트리니클롯 PT 액셀, 티코아그, 잉크.(TCoag, Inc.), cat# T1106)을 첨가함으로써 응고를 개시하였다.

[0361] 전기화학발광-기반 일반적 hIgG4 면역검정을 사용하여 레서스 원숭이 혈장 중 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파를 정량화하였다. 검정을 포획 시약으로서 베틸로부터의 비오티닐화 염소 항-huIgG(H+L) (cat# A80-319B), 및 검출 시약으로 서던 바이오테크로부터의 술포태그 표지된 마우스 항-huIgG (Fc 특이적) (cat#9190-01)를 사용하여 확립하였다. 이 검정을 정량화하고 검정의 정량 하한치를 100의 최소 요구된 회석에서 41 ng/mL인 것으로 결정하였다.

[0362] 도 16a-16f는 협측 점막 (도 16a, 16d), 손가락 패드 (도 16b, 16e) 및 말단 꼬리 (도 16c, 16f) 템플릿 출혈 시간에 대한 6마리의 시노몰구스 원숭이에서의 비히를 및 10 mg/kg IV αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 투여의 효과를 요약한다. 절대 출혈 시간 (좌측 패널) 및 출혈 시간의 퍼센트 변화 (우측 패널)를, 연구 세션 #1에서 치료 #1 및 2로서의 비히클-비히클, 및 연구 세션 #2에서 치료 #1 및 #2로서의 비히클- αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파와 비교함으로써 출혈 시간에 대한 효과를 평가하였다. 비히클 vs αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 절대 출혈 시간뿐만 아니라 출혈 시간의 비히클-비히클 vs 비히클- αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 백분율 변화 둘 다의 비교에서 이 시험 용량의 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 투여로의 시험 부위 중 어느 것에서의 출혈 시간에서 어떠한 통계적으로 유의한 변화도 검출되지 않았다.

[0363] 시노몰구스 출혈 시간 연구에서의 10 mg/kg IV 시험 용량으로 달성된 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 혈장 농도는 290.7±17.2 (평균±SEM) μg/ml (~1938.2 nM)였다. 혈장 aPTT 값은 기준선에서 31.0±0.5 초 vs 10 mg/kg IV αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 후 71.3±1.6초였다 (2.3배 증가). 혈장 PT 값은 기준선에서 12.7±0.1초 vs 10 mg/kg IV αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파 후 12.6±0.1초였다 (인지가능한 증가 없음).

[0364] 실시예 10

[0365] 레서스 원숭이에서의 다중 정맥내 투여 후의 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 약동학적 (PK) 및 약역학적 (PD) 평가.

[0366] αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 PKPD 특성을 레서스 원숭이에서 생체내 특징화하였다. 목적은 총 매주 2회 용량 후에 PK 특성에 대해 평가하는 것 및 PK/PD 관계를 확립하는 것이었다.

[0367] 연구 설계. 레서스 원숭이 (투여 군당 4마리의 동물)에게 비-화합물 비히클 (10 mM 아세트산나트륨, pH 5.5, 7% 수크로스, 0.02% PS-80) 또는 αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파를 0.1, 0.3, 1, 3 및 6 mg/kg의 5 개 용량 수준으로 투여하였다 (IV). 연구의 지속기간은 22일이었고, 1.5 mL의 혈액을 약물 수준 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)의 결정을 위해 수집하였다.

[0368] αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC의 응고 바이오마커 (aPTT) 및 순환 혈장 수준을 표 10에 도시된 바와 같은 실험 전체에 걸쳐 수집된 혈액 샘플로부터 측정하였다.

표 10 샘플 수집 스케줄	
수집 유형	시간
PK	제-3일; 제0일: 사전투여 (- 1시간) 및 30분, 3시간, 6시간, 24시간 (제1일), 48시간 (제2일), 96시간 (제4일)
	제7일: 사전투여 및 제2 투여후 1시간, 6시간, 24시간 (제8일), 48시간 (제9일), 96시간 (제11일), 168시간 (제14일), 264시간 (제18일) 및 528시간 (제22일)
PD (aPTT의 평가)	제-3일: 제0일 : 사전투여 (- 1시간) 및 30분, 3시간, 6시간, 24시간 (제1일), 48시간 (제2일), 96시간 (제4일)
	제7일: 사전투여 및 제2 투여후 1시간, 6시간, 24시간 (제8일), 48시간 (제9일), 96시간 (제11일), 168시간 (제14일), 264시간 (제18일) 및 528시간 (제22일)

[0369]

[0370]

aPTT를 Sta-R 애볼루션 응고 분석기 (스타고 디아그노스틱, 인크.)를 사용하여 동물로부터 수집된 해동된 동결 (-80°C) 시트레이트화 혈장으로부터 측정하였다. 응고 분석기는 전자기 기계적 혈병 검출 시스템을 사용하여 혈병-형성까지의 시간을 측정한다. aPTT 측정을 위해, 분석기는 50 μL의 혈장을 50 μL의 엘라그산 (APTT-XL, 퍼시픽 헤모스타시스; 피셔 디아그노스틱스 cat # 10-0402)과 큐벳에서 혼합한 다음, 이를 37°C에서 3분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 50 μL의 0.025M 염화칼슘 (Sta - CaCl₂ 0.025M, 스타고 디아그노스틱, 인크., cat# 00367)을 혼합물에 첨가하여 응고를 개시하고, 혈병-형성까지의 시간을 측정하였다.

[0371]

전기화학발광-기반 일반적 hIgG4 면역검정을 사용하여 레서스 원숭이 혈장 중 aFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파를 정량화하였다. 검정을 포획 시약으로서 베틸로부터의 비오티닐화 염소 항-huIgG(H+L) (cat# A80-319B), 및 검출 시약으로 서던 바이오템으로부터의 술포태그 표지된 마우스 항-huIgG (Fc 특이적) (cat#9190-01)를 사용하여 확립하였다. 이 검정을 정량화하고 검정의 정량 하한치를 100의 최소 요구된 희석에서 41 ng/mL인 것으로 결정하였다.

[0372]

aFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파에 대한 개별 동물 혈장 농도-시간 데이터를 비-구획 (NCA) 방법을 사용하여 분석하였다 (Gabrielsson and Weiner, 2000). 모든 PK 파라미터를 포에닉스 32 원논린 6.3 (버전 6.3.0.395, 세르타라 엘.피.(Certara L.P.), 미주리주 세인트 루이스, 2012)을 사용하여 추정 또는 계산하였다. 비구획 분석은 모델 201 (IV)을 이용하였다. 모든 농도 데이터 및 PK 파라미터를 유효 숫자 3자리로 반올림하였다. 정량 하한치 (< LLOQ) 미만의 농도 값을 갖는 샘플을 PK 분석 및 평균 데이터 계산에서 배제하였다. 그 래프 목적을 위해, < LLOQ의 값은 개별 동물 농도-시간 플롯에 대한 최소 보고 가능한 농도의 ½이도록 설정하였다.

[0373]

S자형 E_{max} 반응 (PK/PD) 모델을 사용하여 노출과 aPTT 사이의 관계를 그래프패드 프리즘 버전 7.00 (그래프패드 소프트웨어 인크)을 사용하여 특징화하였다. 모델에서, E_{max} 값은 기준선으로부터 달성된 aPTT에서의 최대 증가에 상응하고 EC₅₀ 값은 반수-최대 유효 농도에 상응한다. 가변성은 소프트웨어에 의해 제공된 EC₅₀ 값에 대한 95% 신뢰 구간 (CI)으로서 보고되었다.

[0374]

결과. aFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파에 대한 개별 농도-시간 프로파일은 도 17a에 도시된다. 비-선형성을 모든 PK 파라미터에 대해 관찰하였다. 평균 클리어런스 값은 시험된 최저 용량 (0.1 mg/kg)의 경우에 약 8 mL/kg · 일로부터 시험된 최고 용량 (6 mg/kg)의 경우에 약 4 mL/kg · 일로 감소하였다. aPTT 농도-시간 프로파일은 도 17b에 도시된다. aPTT에서의 용량 의존성 증가를 관찰하였다. S자형 E_{max} 모델에 의해 가장 잘 설명된 aFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파의 혈장 농도와 aPTT 사이의 관계는 이러한 관계를 충분히

설명하였다. α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC 카파에 대한 추정된 EC₅₀ 값은 약 3.6 μ g/mL였다.

SEQ ID NO:	설명	서열
1	α FXI-18611p 및 α FXI - 18611 HC-CDR1	YSISSGYFWG
2	α FXI-18611p 및 α FXI - 18611 HC-CDR2	SILHSGVTYYNPSLKS
3	α FXI-18611p HC-CDR3	ARDRTTVSMIEYFQH
4	α FXI - 18611 HC-CDR3	ARDRTTVSLIEYFQH
5	α FXI-18611p 및 α FXI - 18611 LC-CDR1	QASQDISNYLN
6	α FXI-18611p 및 α FXI - 18611 LC-CDR2	DASNLET
7	α FXI-18611p 및 α FXI - 18611 LC-CDR3	QQFHLLPIT
8	α FXI-18623p HC-CDR1	GSIYSGAYYWS
9	α FXI-18623p HC-CDR2	SIHYSGLTYYNPSLKS
10	α FXI-18623p HC-CDR3	ARDVDDSSGDEHYGMDV
11	α FXI-18623p LC-	RASQGIDSWLA

	CDR1	
12	αXI-18623p LC-CDR2	AASSLQS
13	αXI-18623 pLC-CDR3	QQYHIVPIT
14	LC 리더 서열 A	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC
15	HC 리더 서열 B	MEWSWVFLFFLSVTGVHS
16	인간 IgG4 HC 불변 도메인: (S228P) 위치 108에서의 S가 P로 대체됨	<i>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPVSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK</i>
17	인간 IgG4 HC 불변 도메인: (S228P) 위치 108에서의 S가 P로 대체됨; C-말단 K-부 재	<i>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPVSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG</i>
18	인간 IgG1 HC 불변 도메인	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT OKSLSLSPGK</i>
19	인간 IgG1 HC 불변 도메인 C-말단 K-부 재	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT OKSLSLSPG</i>
20	인간 카파 LC 불변	<i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC</i>

	도메인	
21	α XI-18611p HC-가변 영역; (Q1) (M105)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLCAVSGYSISSGYFWGWRQPPKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>CARDRTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSS</u>
22	α XI-18611p HC-가변 영역; (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLCAVSGYSISSGYFWGWRQPPKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>CARDRTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSS</u>
23	α XI - 18611 HC-가변 영역; (Q1) (L105)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLCAVSGYSISSGYFWGWRQPPKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>AR DRRTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSS</u>
24	α XI - 18611 HC-가변 영역; (E1) (L105)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLCAVSGYSISSGYFWGWRQPPKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>AR DRRTVSLIEYFQHWGQGTLVTVSS</u>
25	α XI-18611p 및 α XI-18611 LC-가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSQSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC QQFHLLPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
26	α XI-18611p 및 α XI-18611 카파 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYDASNLETGVPSRFSGSQSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC QQFHLLPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
27	α XI-18611p 및 α XI-18611 카파 LC를 코딩하는 DNA	GACATCCAGATGACCCAGAGGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCAGACAGACTGACCATCACCTGTCAAGCCTCCCAGGACATCTCCAACACTACCTGAACCTGCTGATCTACGACGCCCTCAACCTGGAAGGCTCCAAGCTGCTGAGCTCCGGCAAGCCGGTAGCAGATTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACAGACTTCACCTCACCATCAGCTCCCTGCAGCCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTTCACCTGCTGCCTATCACCTTCGGCGGCCACCAAGGTGGAGATCAAAGGACCGTCGCCGCCCCTAGCGTGTTCATCTTCCCCCTAGCGACGAGCAGCTCAACAGCTCAAGTCCGGCACCGCCAGCGTGGTGTCTGCTAACAACTTCTACCCCAAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACAGAACAGGACAGCAAGGATTCACATACAGCCTGAGCTACCCTGACCCCTGAGCAAGGCCAGTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCGCTGTGAGCTCCAGCTCCCCCGTGAACAGAGCTTCAACAGAGGCCAATGCTGA
28	α XI-18623p HC-가변 영역; (Q1)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCVSGGSIYSGAYYWSWIRQHPGKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<u>CARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSS</u>

29	α FXI-18623p HC-가변 영역; (E1)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKSSV TAADTA VYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTT TVSS
30	α FXI-18623p LC-가변 영역	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGIDSWLA WYQQKPGK APKLLIYAASSL QSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQ QYHIVPITFGGGT KVEIK
31	α FXI-18623p 카파 LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGIDSWLA WYQQKPGK APKLLIYAASSL QSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQ QYHIVPITFGGGT KVEIK RVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTILT SKADYEHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC
32	α FXI-18623p 카파 LC를 코딩하는 DNA	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCGTGAGGCCA GCGTGGCGATAGGGTGACC ATCACCTG CAGAGCCTCCCAG GGCATCGACAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCC GG CAAGGCCCTAA GCTG GATCTACGCC GCTAGCAGC CTGC AGAGCGGTGCCTAGCAGGTT CAGCGGAAGCGGAGCGG CACCGACTTCACACTGACC ATCAGCAGC CTGCAAC CTGAGG ACTTCGCACCTACTACTGCCAGCAGTATCACATCGT CCCC ATCACCTCGGCGGGGAACCAAGGTGGAGATTAAAGAGGA CCGTGGCCGCCCCCAGCGT GTTATCTT CCCCCAGCGATG AGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCCAGCGTGGT GCTG CTG CTG AACAACTCTACCC CAGAGGCCAAGGTG CAGT GGAA TGGACAACGCC CTGCAGTCCGGAAACAGCCAGGAGAGCGT GACCGAGCAGGATT CCAAGGATAGCACCTACAGC CTGAGC AGCACCC TGACACTGAGCAAGGCC ACTACGAGAACACA AGGTGTACGCC TGAGGTGACCCATCAGGC CTGAGCAGC CCTGTGACCAAGAGCTT AACAGGGCGAGT GCTGA
33	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLCAVSGYS ISSGYFWG WIRQPPKGKLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS RVTISVDT SKNQFSLKSSVTAADTA VYYCARDRTT VSMIEYFQHWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE TA ALGCLVKD YFPEPV TWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLG TKTYTC NVD H KPSNTKV D KR VES KYGPPCP CP CPA PEFLGGPSVFLFP PKD TL MISRT P EVT C V V D V SQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKT KPREEQFN STYRVV S VL VLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP SIEKT ISKAKGQP REPQV Y TLPPS QEE MTKNQVSLTCLVKGF YPSDIA WE WESNG OPENNYK TPPVLD SDG SFFLYSRLTV DKSRW QEGNV FSCVMHEALHNHY TOK SL SL SL LGK
34	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1) (M105)를 코딩하는 DNA; xxx= CAG 또는 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCC CTGGC TGGTGAAGCCTAGCAGACACTGCTGCC GTAGC GGCTACAGCATCTCCAGCGGCTATTCTGGGGATGGATCGGTT CTATC CTGCACTCC GGCGT ACATACTATAACCC TAGC CTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCC GTGG ATACCAGCAAGAATCAGTCAGCCTGAAGCTCAGCAGCGT GACCGCCGCC GATACCGCTGTACTACTGCCAGCAGACAGGCC CT CCATGATCGAGTACTTCCA GCA CTGGGCCAAGGCACC CTGGT CACCGT GTC CTCCGCC T

		CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCTTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCCCTGGGCTGTCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCCTGCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACTGAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTGTCCCCCTGTCCCTGC TCCCAGTTCTCGCGGGACCTAGCGTGTCCCTGTTCCCTCC CAAGCCCCAAGGATAACCCGTATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCCAGGAGGACCTGAG GTCCAGTTAACTGGTACGTGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCCCTGACCGTGCTGACCAAGGACTGG CTGAATGAAAGGAGTACAATGCAAGGTCTCAAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCAAAGGCCAAG GCCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAATGACCAAGAACCAAGGTGTCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTCTATCCTAGCGACATGCCGTGGAGT GGAGAGCAATGCCAGCCCCAGAATAACTACAAGACACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTCTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCTGTCCTGGCAAGTGA
35	α XI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDILMISRTPETCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGK
36	α XI-18611p IgG4 HC S228P ; (E1) (M105)를 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCAGGCCCTGCCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTCTGGGATGGATCGACAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGATCGTTCTATCCTGCACTCC GGCCTGACATACTATAACCCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCCCTCCGCCT CCACCAAGGGCCTAGCGTGTTCCTTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCGCTGCCCTGGGCTGTCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCCTGCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG

		GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTTGTCCCTGC TCCCAGTTCTCGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTCCCTCC CAAGCCCAGGATACCCGTATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAATGAAAGGAGTACAATGCAAGGTCTCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAATGACCAAGAACCAAGGAGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGCCAGCCCAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTGATAGCGACGGCAGCTCTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTAGCTGCTCCGTATGCACAGGAGGCCCTGCATAACCAACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGCAAGTGA
37	αFXI-18611 IgG4 HC S228P) (Q1) (L105)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIROPPG KGLEWIGSILHSGVTVYNNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWQGQTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK
38	αFXI-18611 IgG4 HC S228P) ; (Q1) (L105)를 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCTGAGCCTCACATGCGCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGATTACTG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTCCGTCTCCCTCTGGCCCTTGAGC AGAACGACCTCCGAGTCCACAGCGCCCTGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCGTACAGTCTCTGGAACT CCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTCCCCGCGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCAC CGTGCCTCCCTCCAGCCTGGGACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCTGGCCCCCTTGTCTG CCCCCGAGTTCTGGGAGGACCCCTCCGTGTTCTCTTCCCTC CCAAGCTAAGGACACCCTGATGATCTCAGGACCCCGAA GTGACCTGCGTGGTGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCTGA GGTGCAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGACT

		GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTAGGTGTACACCCCTGCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGCCAGCCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCCTGTTCCGTATGCAATGAGGCCCTGACAACCA CTACACACAGAACAGCCTGTCCTGTCCTGGCAAGTGA
39	α XI-18611 IgG HC (S228P) (E1) (L105)	EVQLQESGPGLVKPSETSLTCAVSGYSISSGYFWGWRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYDGEVHNNAKTKPREEQFNSTYRIVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAYEWESNGOPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLGK
40	α XI-18611 IgG HC (S228P) (Q1) (L105)를 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCGGAAACCCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGGGATACTTCTGGGGCTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CCCGGCAAAGGCCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGCGTGACATACTACAACCCCTCCGTAAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAAGCAGTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGCCCTTCCGTCTCCCTCTGGCCCTTGCAGC AGAACGACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCGAGCCCGTCACAGTCTCTGGAACT CCGGCGCTCTGACCAAGCGGAGTGCACACCTTCCCGCCGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCAGCGTGGTCAC CGTGCCTCCCTCAGCCTGGGACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCTGCCCTTGTCTG CCCCCGAGTTCTGGGAGGACCCCTCGTGTCTCTTCCCTC CCAAGCTAAGGACACCCGTATGATCTCCAGGACCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCTGA GGTCAGTTAAGTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCCTGCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTACCCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGCCAGCCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCTCCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTCTGTACA

		GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTTCCTGTTCCGTATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCTGTCCCTGGGCAAGTGA
41	α XI- 18623p HC- IgG4 (S228P) (Q1)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLTCTVSGGSIYSGAYYWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQQTTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYLFPFPEPVTVWSNSGALTSG VHTFPAVILOSSGLYSLSSVTVPPSSLGKTYTNCVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDITLMISRTPETCV VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTPREEQFNSTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPPVL DSDGSFFLYSRLTVDSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
42	α XI-18623 pHC-IgG4 (S228P) (Q1)를 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGCCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCAGGGT GACCACAGCGTCGACACAAGCAAGAACGAGTCCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG AGCAGGCCAGCACAAAGGACCTCCGTCTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCAGGCGCTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCAGGCGCTCTGCAGAGCAGCGCCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCTTCCAGCCTGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCTGCCCTC CTTGTCTGCCCGAATTCTGGCGGGCTTCCGTGTTCC TGTTCCTCCCAAGCCCAAGGATACCTGTAGTACAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGTG ACCAGGACTGGCTGAACGAAAGGAGTACAAGTGC GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGCCAGCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAACCAAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGAGAGCAACGCCAACCCGAGAACAACT ATAAGACACACCCCCCGTCTGGACTCGATGGCTTCT TCCGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GCAAGTGA
43	α XI- 18623p HC-	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTLTCTVSGGSIYSGAYYWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSKLSSV

	IgG4 (S228P) (E1)	TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPDKTLMISRTPEVTCV VVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGOPREPOVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSL SLGK
44	α XI- 18623p HC- IgG4 (S228P) (E1)를 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGCCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCAGGGT GACCACATCAGCGTCAACACAAGCAAGAACAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGCTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTACAGTG AGCAGGCCAGCACCAGGACCCCTCCGCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCAGGCCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCAGGCTCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTAACCTCCGTAGCT CCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCCTGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTCCAAGTACAGTACGGCCCCCTGCCCTC CTTGTCTGCCCTGAATTCTGGGCGGGCTTCCGTGTTCC TGTTCCTCCCAAGCCCAAGGATAACCTGTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGACGTGACGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGTACAGTGTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGC AAAGTGTCAAACAGGGCTGCCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGGCCAGGGAGGCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAACAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGAGAGCAACGCCAACCCGAGAACAACT ATAAGACACACCCCCCGTCTGGACTCCGATGGCTCTCT TCCGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCAACTATACCCAGAAGTCCCTGCCCCGTCAGCCTGG GCAAGTGA
45	α XI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVLFPPKPDKTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTV

		LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPPVLDS DGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
46	α XI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105)을 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGCTATTCTGGGGATGGATCGGTTATCCTGCACTCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTATCCTGCACTCC GGCGTACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTAC CATCTCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTACCGCCGATACCGCTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCATGATCGAGTACTCCA GCACTGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCCCTCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAAGCGCGGAACAGCAGCCCTGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACT CCGGAGCCCTGACATCCGGCTGCACACCTTCCCCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTAGCTCGTGTGAC AGTCCCTCCAGCAGCCTGGGACACAGACTTACATTGCA ACGTGAACCAAAACCTTCAAACACTAAAGGTGGACAAAAA GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGACCTCCGTCTTTC TGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCGG ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACGTCAAGCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT GCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCGAAGCCGGATGAACGTGACCAAAAACCAAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTACCCAAAGCGATATT GCCGTGAGTGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCACCCACCTGTGTGGACTCCGATGGGAGCTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGGCCA GGAAAGTGA
47	α XI- 18611p HC IgG1 (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVLFPPPKPDITIMISRIPVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPPVLDS DGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
48	α XI-	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT

	18611p HC IgG1 (Q1) (M105)을 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E)	AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGCACATAACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGAACGCCGCGATACCGCTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCCCTCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAAGCGCGGAACAGCAGCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACT CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTGAC AGTCCCTCCAGCAGCCTGGGACACAGACTTACATTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCAAACACTAAAGGTGGACAAAAA GGTGGAACCCAAATCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGACCTTCCGTCTTC TGTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACGTCAAGCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGAAAACCAAACCTAGAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTCCGTCTGACAGTGTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT GCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATAC CCTGCCCCAAGCCGGATGAACGTGACCAAAAACAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTACCCAAAGCGATATT GCCGTCAGTGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCACCCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACACCAACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGAAAGTGA
49	α XI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105)	QVQLQESGPGLVKPSETSLTCAVSGYSISSLGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLEYFQHWGQGTLTVVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVDYFPEPVTVWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL HQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLD S DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
50	α XI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) 을 코딩하는	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACCTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGCGTGCACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACAGTTCCTCAAG

	DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q)	CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCCCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTGTA CAGTCCCTTCAGCAGCCTGGCACACAGACTTACATTGC AACGTGAACCACAAACCTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTCTCCTAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATA CCCTGCCCTAACGGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTAAAGGGTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACACCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTCTGTACAGCAAGTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGAAAGTGA
51	α XI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLLKSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLSLIEFYFQHWGQQGLTVVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPGPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPETCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL HQDWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
52	α XI-18611 HC IgG1 (E1)(L105) 을 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGAGCACCTCCAAGAACCAAGTCTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG

		TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGCCTTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCAGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTGTA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGCACACAGACTTACATTGC AACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCTCAAACAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTGACAGTGCTC CACCAAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTCAAGG TGAGCAACAAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATA CCCTGCCCAAGCCGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTAAAGGGTTTACCCAAAGCGATAT TGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGAGCTT TTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGCAACGTGTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGAAAGTGA
53	α FXI- 18623p HC IgG1 (1Q)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSIYSGAYYWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSKLSSV TAADTAVVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPNSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTPREEQYNSTYRIVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
54	α FXI- 18623p HC IgG1 (1Q)을 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCCTGACCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGAAGGGCCTGGAATGGATCGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAAGCTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCACCCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGCCAGGGACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAGGACCAAGCGTGTTCACGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAAGCGGCCAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTGCAACGTGAACCACAAACCTCCAACACTAAGG

		TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCCACCTTGTCCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTCTGTTCCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACG TCAGGCCAGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAAGTCCACAACGCACAAACCAACTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAGGGCAGCCACGGAACCCCA GGTGTATACCTGCCCAAGCCGGGATGAACGTGACCAAAA ACCAGAGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTACCCA AGCGATATTGCCGTGAGTGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCACAACCAACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGAAAGTGA
55	α XI- 18623p HC IgG1 (1E)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSYISGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLYYNNPSLKS _R VTSVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSLG _T QTYICNVNHKP _S NTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRIVS VLTVLHQDWLN _G KEYCKVSNKA _L PAPIEK _T ISKAKGQP _R PQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFFLYSKLIVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
56	α XI- 18623p HC IgG1 (1E)을 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCTGGTAAGCCT AGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACGAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCACCCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGTACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAAGCGGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACACT TCCCCTGCTGTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTGACAGTCCCTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTGCAACGTGAACCAACACCTCCAACACTAAGG TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCCACCTTGTCCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTCTGTTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACG TCAGGCCAGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG

		GATGGAGTGGAAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTG ACAGTGCTCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCA GGTGTATACCTGCCCAAGCGGGATGAACGTGACCAAAA ACCAGGTAGCAGCTGACATGCCCTGGTGAAGGGTTTACCCA AGCGATATTGCCCTGAGTGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTCTGTACAGCAAGCTACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGAAAGTGA
57	αFXI- 18611p IgG HC (S228P) (Q1) (M105) (C- 말단 K- 부재)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPETCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSYMHEALHNHYTQKSLSLG
58	αFXI- 18611p IgG HC (S228P)(Q1) (M105)를 코딩하는 DNA; xxx= CAG 또는 CAA (Q) (C-말단 K- 부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCAGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGCTATTCTGGGGATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTACATACTATAACCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAACATCAGTTAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGAACCGCCGATACCGCTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGCTCCATGATCGAGTACTTCA GCACTGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCGCCT CCACCAAGGGCCTAGCGTGTCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCGCTGCCCTGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTCCCCGAGCCCGTGAACAGTGTCTGGAACAG CGCGCCCTGACAAGCGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAAGCCTGAGCTCCGTGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATACCTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTGTCTGC TCCCAGTTACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGACAA CAAGCCCAAGGATACCCCTGATGATCAGCAGGAGCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGACAA CGCCAAGACCAAGGCCAGAGAGGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGCTGCACCAAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAAGGAGGTGTCCCTGACATGC

		CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGCCAGCCCCGAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTCTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTCAGCTGCTCCGTATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGC
59	α XI- 18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105) (C-말단 K- 부재)	EVQLQESGPGLVKPSETSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTTYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSG
60	α XI- 18611p IgG4 HC (S228P) ; (E1) (M105)를 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCAGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGCTACAG CATCTCCAGCGCTATTCTGGGATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGCACATACTATAACCCTAGCAGAACAGACAGCCCC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAACATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGAACGCCGCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCCCTCCGCCT CCACCAAGGGCCTAGCGTTCTGGCCCTGGCTGTGTC GATCCACAAAGCAGAGACCCGCTGCCCTGGCTGTGTC AAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGAAACAG CGCGCCCTGACAAGCGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTGTCCCCCTGTCCCTGC TCCCGAGTTCTCGCGGGACCTAGCGTTCTGTGTC CAAGCCCCAAGGATACCCGTATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCCAGGAGGACCTGAG GTCCAGTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAGCGTCCTGACCGTGTGTCACCAGGACTGG CTGAATGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCAAGGTGTACACCCCTGCCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAAGGAGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGCCAGCCCCGAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTCTTCTGTACAGC AGGTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTCAGCTGCTCCGTATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGC
61	α XI-18611	QVQLQESGPGLVKPSETSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG

	IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) (C-말단 K-부재)	KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSV <i>FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFP</i> <i>AVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK</i> <i>YGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVS</i> <i>QEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQ</i> <i>DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSQEE</i> <i>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG</i> <i>SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSG</i>
62	α XI-18611 IgG4 HC (S228P) ; (Q1) (L105)를 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCTGAGCCTCACATGCGCCGCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAAGCAGGTTCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGATTACTG CGCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATGGGGCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTCCCTCTGGCCCCCTTGCAAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCTGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCGTACAGTCTCCTGGAACT CCGGCGCTCTGACCAAGCGGAGTGACACACCTCCCCGGTGT CTGCAAAGCAGCGGCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCAC CGTGCCTCCCTCCAGCCTGGGACCAAGACCTACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCTGCCCTGGTCTTCCCT CCCCCGAGTTCTGGGAGGACCCCTCCGTGTTCCCTCTTCCCT CCAAGCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCGAA GTGACCTGCGTGGTGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCGTGA GGTCAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAACCAGGACT GGCTGAACGGAAAGAGTACAAGTCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCCTGCCCTC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGTCCCTGACCT GCCCTGGTCAAGGGATTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCCTCCCGTGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTCTGTACA GCAGGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCTGTTCCGTGATCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
63	α XI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) (C-말단 K-부재)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSIEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSV <i>FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFP</i> <i>AVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK</i> <i>YGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPETCVVVDVS</i> <i>QEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQ</i> <i>DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSQEE</i>

		<i>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLG</i>
64	α XI-18611 IgG HC (S228P) (Q1) (L105)를 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCTGAGCCTCACATGCGCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGATTACTG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTCCGTCTCCCTCTGGCCCTGCAGC AGAAGCACCTCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCGTACAGTCTCTGGAACT CCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTCACACCTCCCCCGCTG CTGAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCAC CGTGCCTCCCTCCAGCCTGGGACCAAGACCTACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCTGGCCCCCTTGTCTG CCCCCGAGTTCTGGGAGGACCCCTCCGTGTTCTCTTCTC CCAAGCTAAGGACACCCTGATGATCTCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTGTGGAGCTGTCCCAGGAGGAGCCCTGA GGTCAGTTAACGGTACGGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCCATCGAGAAGACCAATTAGCAAGGCCA AGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGAGGTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCA CCCCTCCGTGCTCGATTCCGACGGCAGCTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
65	α XI- 18623p HC- IgG4 (S228P) (Q1) (C- 말단 K- 부재)	<i>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLTCTVSGGSIYSGAYYWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQQTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVLFPPPKDLMISRTPETCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCNSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSL SLG</i>
66	α XI- 18623p HC- IgG4 (S228P)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC

	(Q1)를 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q) (C-말단 K-부재)	AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAAGCTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTATTAT TCGGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG AGCAGGCCAGCACCAAAGGACCCCTCCGTCTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAGCAGAACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTAAGGACTACTTCCGAGGCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCAGCGTCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCCTGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCTGCCCTC CTTGTCCTGCCCTGAATTCTGGCGGCCCTCCGTGTTCC TGTTCCCTCCAAGGCCAAGGATAACCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTTGAGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCCTCACAGTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGC AAAGT GTCCAACAAGGGCCCTGCCCTCCTCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGCCAGGGAGGCCAACGGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAATGACCAAAAACAGGTCT CCCTGACCTGCTGGTAAGGGCTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACAAACT ATAAGACACACCCCCCGTCTGGACTCCGATGGCTCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATAACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GC
67	α XI- 18623p HC- IgG4 (S228P) (E1) (C- 말단 K- 부재)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGSIYSGAYYWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQQTTVTSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSG VHTFPAVLOSSGLYSLSSVTVPSLGTKYTCNVDHKPNSNTKVDK RVEKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPETCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
68	α XI- 18623p HC- IgG4 (S228P) (E1)를 코딩하는 DNA xxx=GAA	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCTGGTAAGCCT AGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAAGCTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTATTAT TCGGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG

	또는 GAG (E) (C-말단 K-부재)	AGCAGGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCAGCCGTCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGAACCGTGCCTCCTCCAGCCTGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCTGCCCTC CTTGTCCCTGCCCCGAATTCTGGGCGGGCTTCCGTGTTCC TGTTCCTCCCAAGCCCAAGGATAACCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGCCAGCCCAGGGAGGCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACAGGTCT CCCTGACTCTGCTGGTAAGGGCTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAACCGAGAACAACT ATAAGACACACCCCCCGTCTGGACTCCGATGGCTCCTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCTGAGCCTGG GC
69	α FXI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105) (C- 말단 K- 부재)	QVQLQESGPGLVKPSETSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQQLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNWKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDITLMISRTPEVTCVV VDVSHEDEPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTPREEQYNSTYRVSVLTV LHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
70	α FXI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105)을 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGCTATTCTGGGGATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCCCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAAGCGCCGGAACAGCAGCCCTGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACT CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTGAC

		AGTCCCTTCAGCAGCCTGGCACACAGACTTACATTGCA ACGTGAACCACAAACCTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA GGTGGAACCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGACCTCCGTCTTC TGTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACGTCAAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGAAAAACCAAAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCCTC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT GCAAGGAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATAC CCTGCCCCAAGCCGGATGAACCTGACCAAAAACCAAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTACCCAAGCGATATT GCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAAACCACTACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCC GGA
71	α FXI- 18611p HC IgG1 (E1) (M105) (C- 말단 K- 부재)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLCAVSGYSISSLGYFWGWIRQPPG KLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWQGTLTVVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYPFPEVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPDTLMSRTPETCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
72	α FXI- 18611p HC IgG1 (Q1) (M105)을 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCAGCGGCTATTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCATACCGCTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGCCAAGGCACCCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACCTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAAGCGCGGAACAGCAGCCCTGGGTGCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAACT CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGACACCTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTGAC AGTCCCTCCAGCAGCCTGGGACACAGACTTACATTGCA ACGTGAACCACAAACCTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA GGTGGAACCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGACCTCCGTCTTC TGTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG

		ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGCCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGCCAAAGAGTATAAGTCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT GCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGGTGTATAC CCTGCCCCAAGCCGGATGAACGTGACCAAAAACCAAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTACCCAAGCGATATT GCCGTGAGTGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCCCCACCTGTGTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGGCCA GGA
73	α XI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) (C-말단 K- 부재)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFOHWGQGTLVTSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWNNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHCPAPCPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL HQDWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
74	α XI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) 을 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCTGAGCCTCACATGCGCCGCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CCCGGCAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGACACCTCCAAGAACAGCTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTCCACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGCGGAACAGCAGCCCTCGGGCTGGCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGAAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTGTA CAGTCCCTTCCAGCAGCTGGCACACAGACTTACATTGC AACGTGAACCACAAACCTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCA CCTTGTCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGACCTTCCGTCTT CTGTTTCTCAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGCCAAAGAGTATAAGTCAAGG

		TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGCAGCACGGGAACCCCAGGTGTATA CCCTGCCCAAGCGGGATGAAGTGCACCAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTAAAGGGTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTCCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGCAACGTTTCTGCTCCGTATGCACGGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGA
75	α XI-18611 HC IgG1 (E1)(L105) (C-말단 K- 부재)	EVQLQESGPGLVKPSETSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS R VTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVS L IYEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWN S GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKV D KKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD T LMISRIPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN A TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLN G KEYKCKVS N KALPAPIEK T SKAKGQP R PQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYK T IPPVLD S DG S FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQ K SLSLSP G
76	α XI-18611 HC IgG1 (E1)(L105) 을 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCC T GAGCCTCACATGCGCCGCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATC G TTCTATTCTCCACAG CCC G CAAAAGCCTGGAGTGGATC G TTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCC T CC G TAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGACACCT C CAAGAACCAAGT T TCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGT T CCACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGCGGAACAGCAGCC T CGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTCCCTGAGCCAGTCACAGTGT C CTGGAAAC TCCGGAGCC T GACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTGTGA CAGTCCCTTCAAGCAGCCTGGCACACAGACTTACATTGC AACGTGAACCACAAACCT C CAACACTAAGGTGGACAAA AGGTGGAA C CCAAATCCTGTGATAAGACCC C ACATGCCA CCTTGTCCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGAC T CCGTCTT CTGTTCT C AAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACGT C AGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACA C ACGCAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATA C AGGGTGGTGT C CTGACAGT G CTC CACCAAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGT G CAAGG TGAGCAACAAGGCC T GCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATA CCCTGCCCAAGCCGGATGA A CTGACCAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTAAAGGGTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT

		TACAAAACCACCCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTCCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATAACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGA
77	α XI- 18623p HC IgG1 (1Q) (C-말단 K- 부재)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLYYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSLGTQTYICNVNHKPNSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVS VLVLHLDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPG
78	α XI- 18623p HC IgG1 (1Q)을 코딩하는 DNA xxx= CAG 또는 CAA (Q) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGCTCCGGAG CATCTATCCGGCCCTACTACTGGTCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGCTCCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAAGCTCTCCCTA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCCAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTCCAGCAGCCTGGCACACAGAC TTACATTGCAACGTGAACCACAAACCTCCAACACTAAGG TGGACAAAAGGTGGAACCCAAATCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGCCCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGACC TTCCGTCTTCTGTTCCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCGAAGTCACCTGTGTTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAAGTCCACAACGCAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTCCGTCTG ACAGTGTCCACCAAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCTGCCCTGACATGCCCTGGTAAAGGGTTTACCCA ACGATATTGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATAACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGA

79	α XI-18623p HC IgG1 (1E) (C-말단 K-부재)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSKLSSV TAADTAVVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLGTQTYICNVNHKPNSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPVCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPV TCVVWDVSHEDEPKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKGQPREPQVY TLPSSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPG
80	α XI-18623p HC IgG1 (1E)을 코딩하는 DNA xxx=GAA 또는 GAG (E) (C-말단 K-부재)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGTACCCTGTCGGCTCCGGAAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACACTTACAACCCCTCCCTGAAGTCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACAGTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGGCCGCCACACGCCGTGATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG AGCAGCCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCACGGCGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCCTGGTAAGGGATTACTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCT TCCCCTGCTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGCACACAGAC TTACATTGCAACGTGAACCACAAACCTCCAACACTAAGG TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGCCCCGCTCTGAGCTGCTGGGGGACC TTCCGTCCTTCTGTTCCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTG ACAGTGCTCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCTGCCCCAAGCCGGATGAACGTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCCTGGTAAAGGGTTTACCCA AGCGATATTGCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCGAT GGGAGCTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGA
81	인간 FXI	ECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFTFT AESPSEDPTRWFTCVLKDSVTETLPRVNRTAAISGYSFKQCSH QISACNKDIYVLDLMKGINYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCH FFTATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRITKLDKVSGFSLK SCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCGRICTHPG

		CLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLK TSEGLPSTRIKKSKALSGFSL QSCRHSIPVFCHSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQKLCTNA VRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLKLSNSNGSPTKILHGRGGIS GYTLRLCKMDNECTTKIKPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTS PTQRHLCGGSIIGNQWILTAAHCFYGVESPILRVYSGILNQSEI KEDTSFFGVQEIIHDQYKMAESGYDIALLKLETTVNYTDQRP ICLPSKGDRNVIYTDCWVTGWRKLRDKIQNTLQKAKIPLVT NEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDGGPLSCKH NEVWHLVGITSWGECAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQA V
82	에피토프 A	DIFPNTVF
83	에피토프 B	PSTRIKKSKALSG
84	항-RSV 카파 경쇄	MAPVQLLGLLVFLPAMRCQVTLRESGPALVKPTQTLTCTFSGFS VGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCFQGSGYPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFJFPPSDEQL KSGTASVCLNNFYPREAKVOWKVDNAOSGNSOESVTEQDSKDSTYSL SSTLTSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC
85	항-RSV IgG4 HC S228P	MAVVQLLGLLVFLPAMRCQVTLRESGPALVKPTQTLTCTFSGFS LSTSGMSVGVIRQPPGKALEWLADIWWDDKKDYNPSLKSRLTISKD TSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWYFDVVGAGTTVTV SSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWNSGALTSG VHTFPAVLOSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPPDKDTLMISRPEVTCVVVDVSQED PEVOFNWYWDGVEVHNAKTKPREEOFNSTYRVSVLIVLHODWLNKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGOPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLV KGFPYPSDIAWESENQOPENNYKTPPYVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVEFSCSVVMHEALHNHYTOKSLISLIGK

불변 영역은 이 탤릭체로 제시된다.

밑줄 표시된 아미노산 서열은 CDR이다.

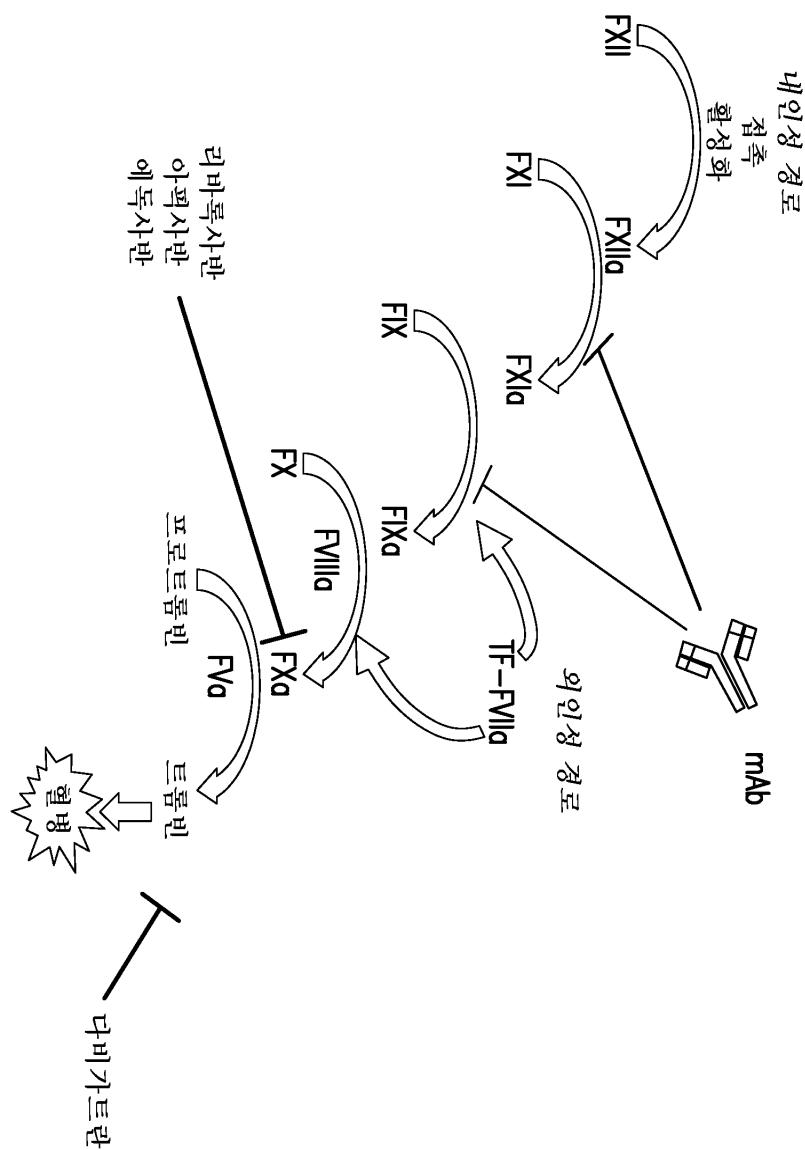
[0400]

[0401]

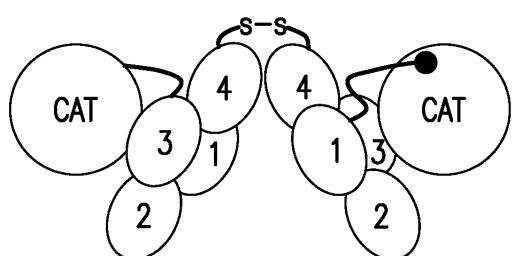
본 발명은 예시된 실시양태를 참조하여 본원에 기재되어 있으나, 본 발명이 이에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖고 본원에 교시에 따를 수 있는 자는 본 발명의 범주 내의 추가의 변형 및 실시양태를 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 오직 본원에 첨부된 청구범위에 의해서만 제한된다.

도면

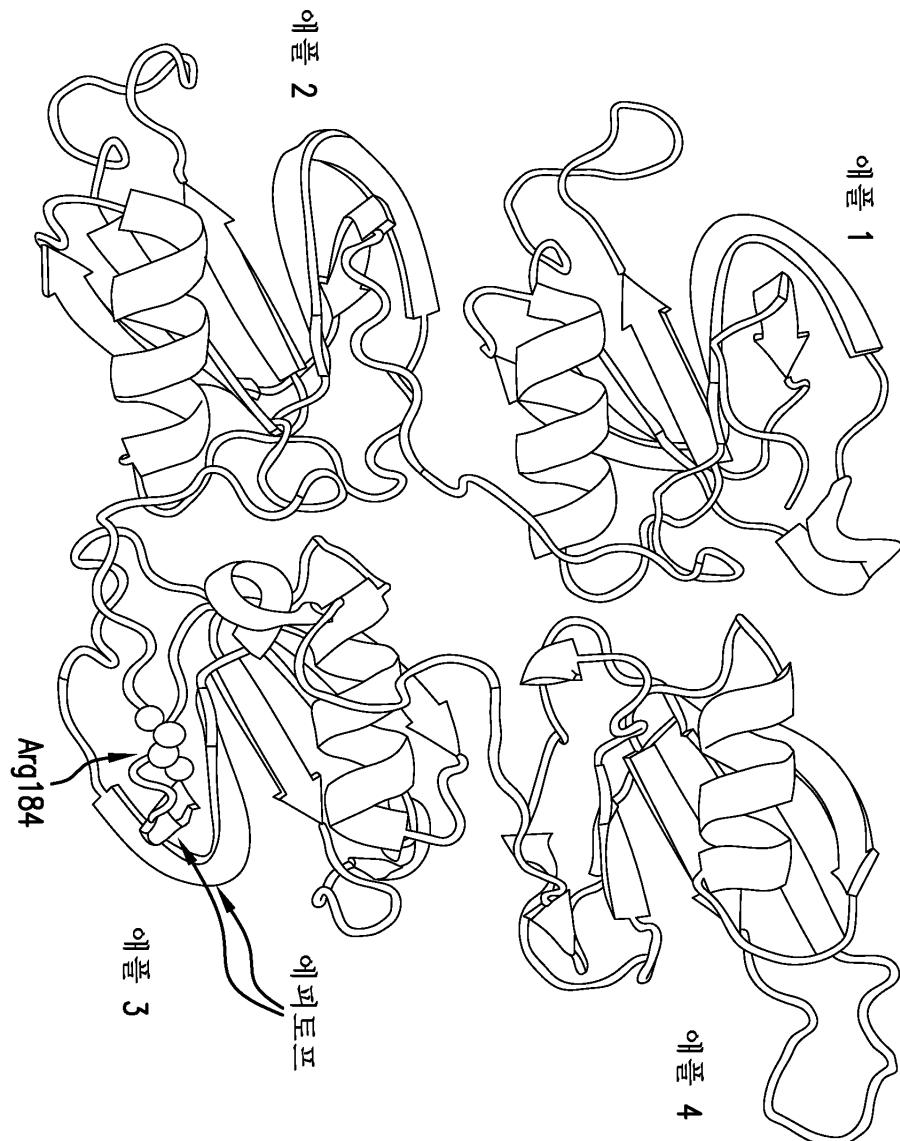
도면 1a



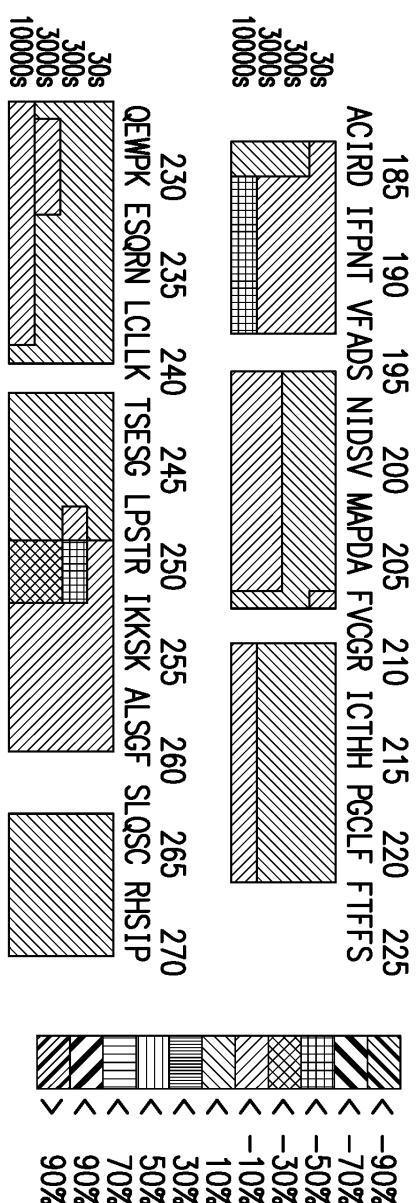
도면 1b



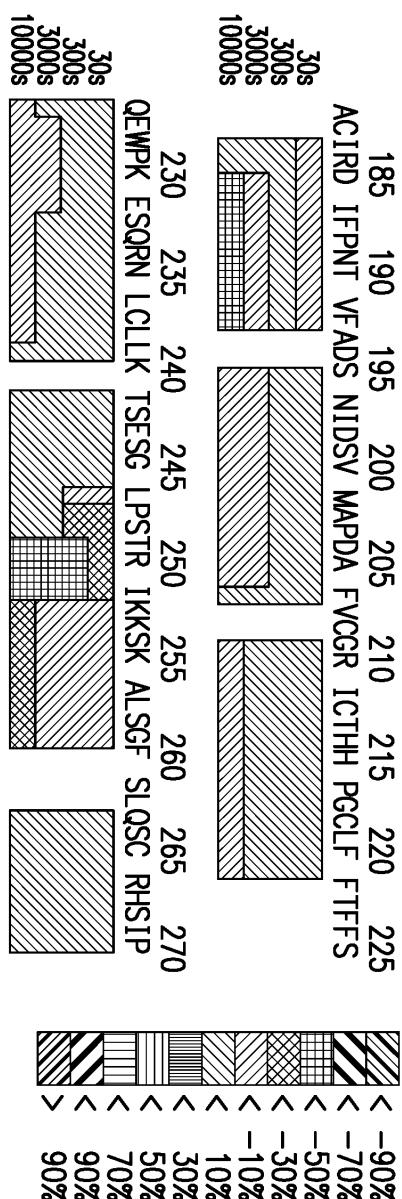
도면2



도면3a



도면3b



도면4a

αFXI-18611p(E1)(M105)의 중쇄 가변 도메인 (SEQ ID NO:22)

HC-CDR1 HC-CDR2

—1

HC-CDR3

567890abcde1234567890123	DRTTVSMIEYFQHMGQTLVTVSS
--------------------------	-------------------------

HC-CDR3

|αFX|-18611(E1)(L105)의 중쇄 가변 도메인 (SEQ ID NO:24)

HC-CDR1

567890abcdef1234567890123
DRTTVSLIEYFQHMGQGTLVTVSS

HC-CDR3

- 77 -

도면4b

αFX|-1861p(Q1)(M105)의 중쇄 가변 도메인 (SEQ ID NO:21)

αFXI-18611(Q1)(L105)의 증식 가변 도메인 (SEQ ID No:23)

5678900bcde1234567890123
DRTVSLIEYFQHMGQCTLVTWSS

도면4c

αFXI-1861p 및 αFXI-18611 패밀리의 경쇠 가변 도메인 (SEQ ID NO:25)

890123456
GGTKVEIK

도면5a

αFX|-18623p(Q1)의 증쇄 가변 도메인 (SEQ ID N0:28)

HICKS

Hc-CDR2

567890abcdefg1234567890123
DVDDSSGDEHYGMDWMCQGTTVTVSS

HC-CDR3 1
990abcde fg1234567890123
SSSGDDEHYGMDVWGGQGTTVTVSS
0 1
1 1

HC-CDK3

αFXI-18623p(E1)의 중쇄 가변 도메인 (SEQ ID No:29)

HC-UDKZ

EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSIYSGAYWSWIRQHPKGLEWICSIHYSGLTYNPLSLKSRTISVDTSKNQFSKLSSLTAADTAVYCAR

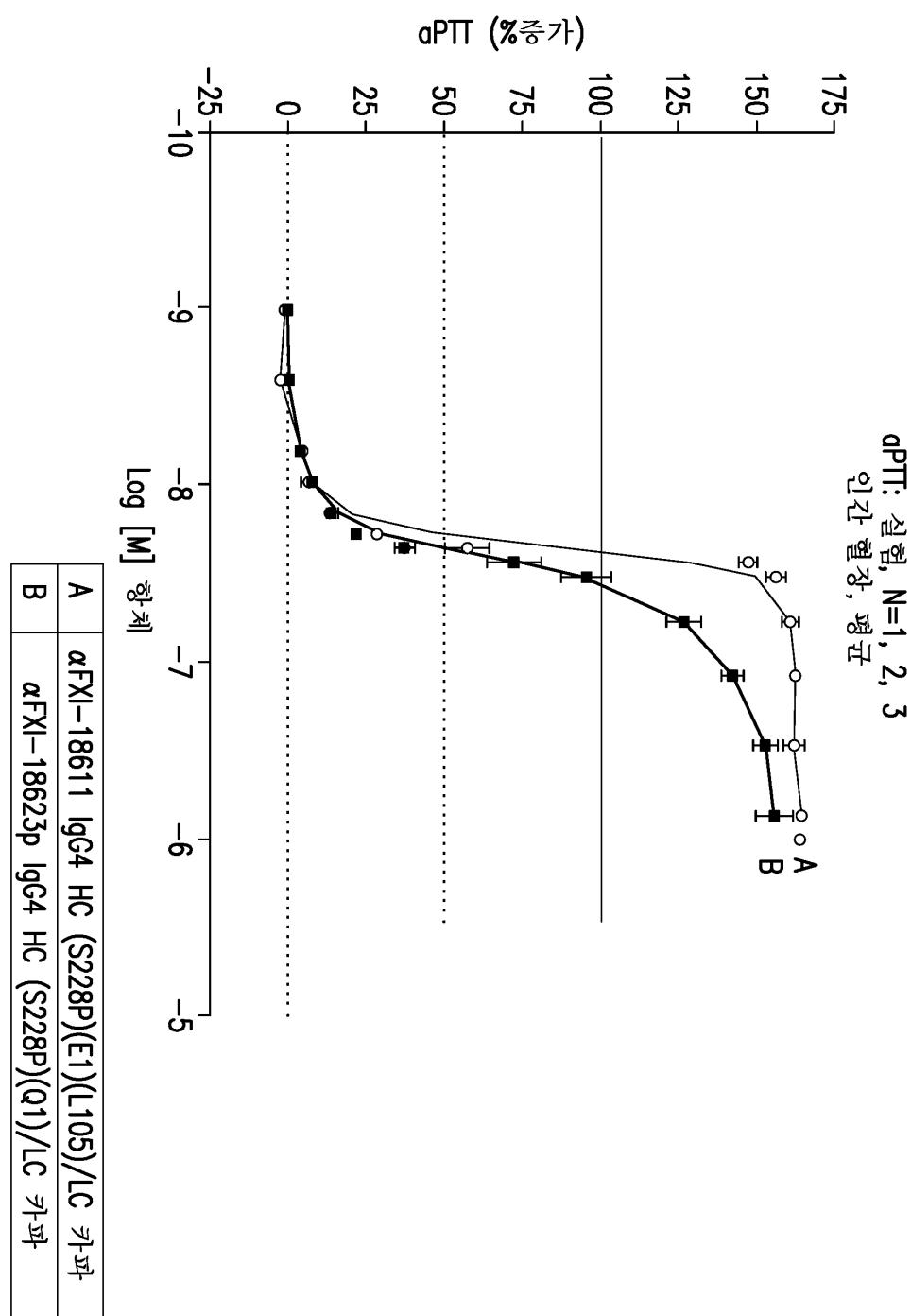
567890abcdefg1234567890123
DVDDSSGDEHYGMDWIGQGTTVTVSS

HC-CDR3

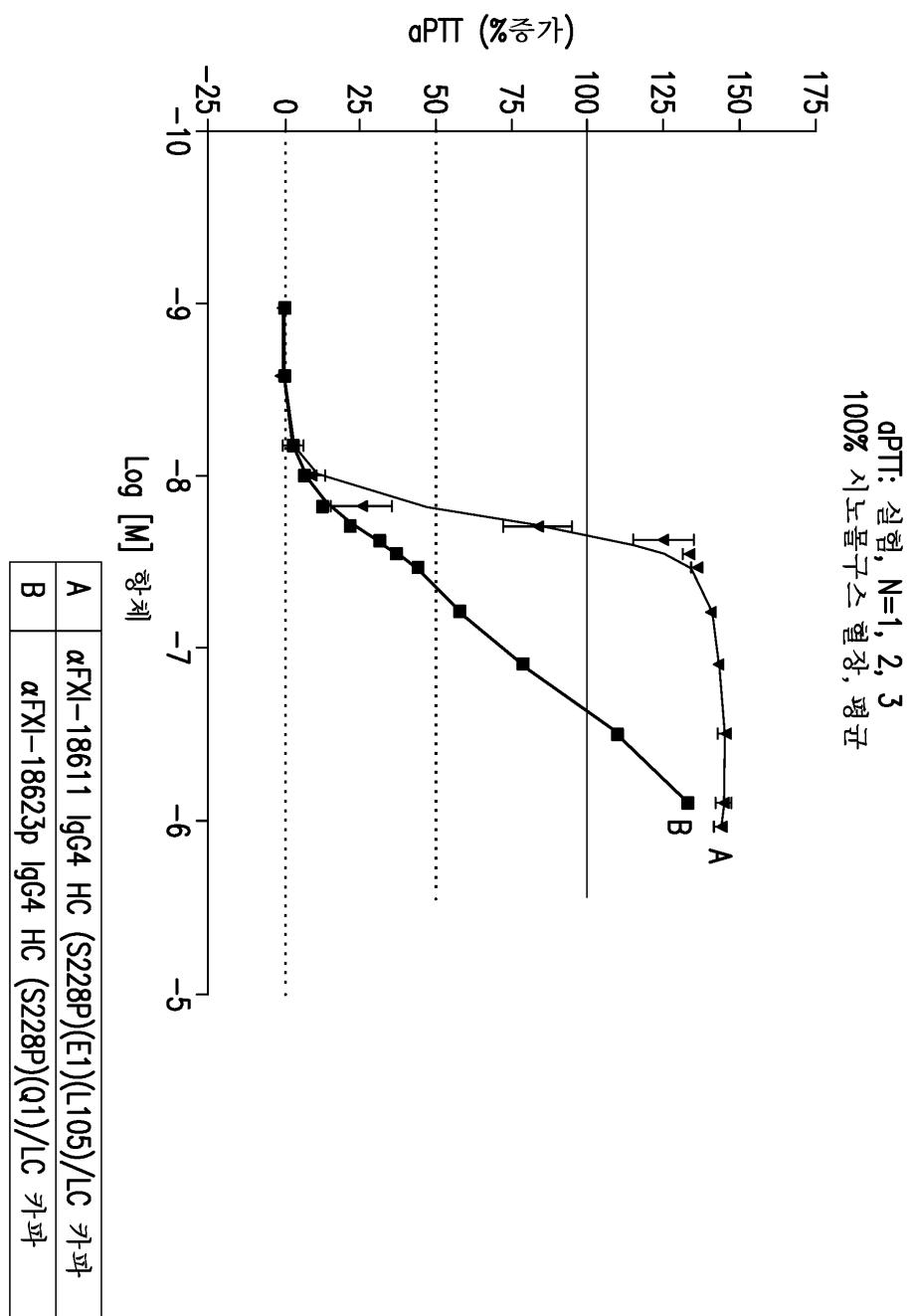
도면5b

alphaFX|18623p 페밀리의 경쇠 가변 도메인 (SEQ ID NO:30)

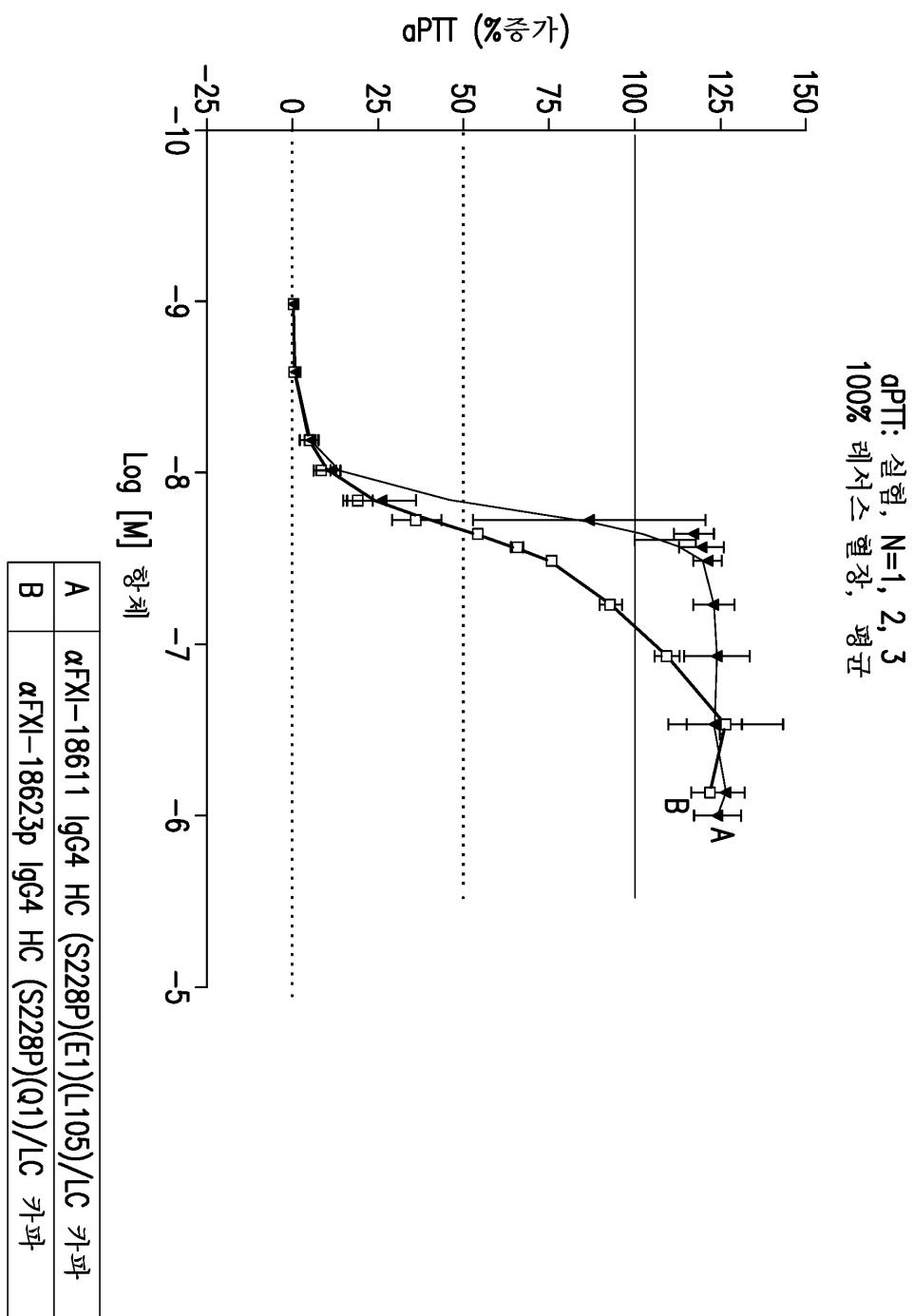
도면6



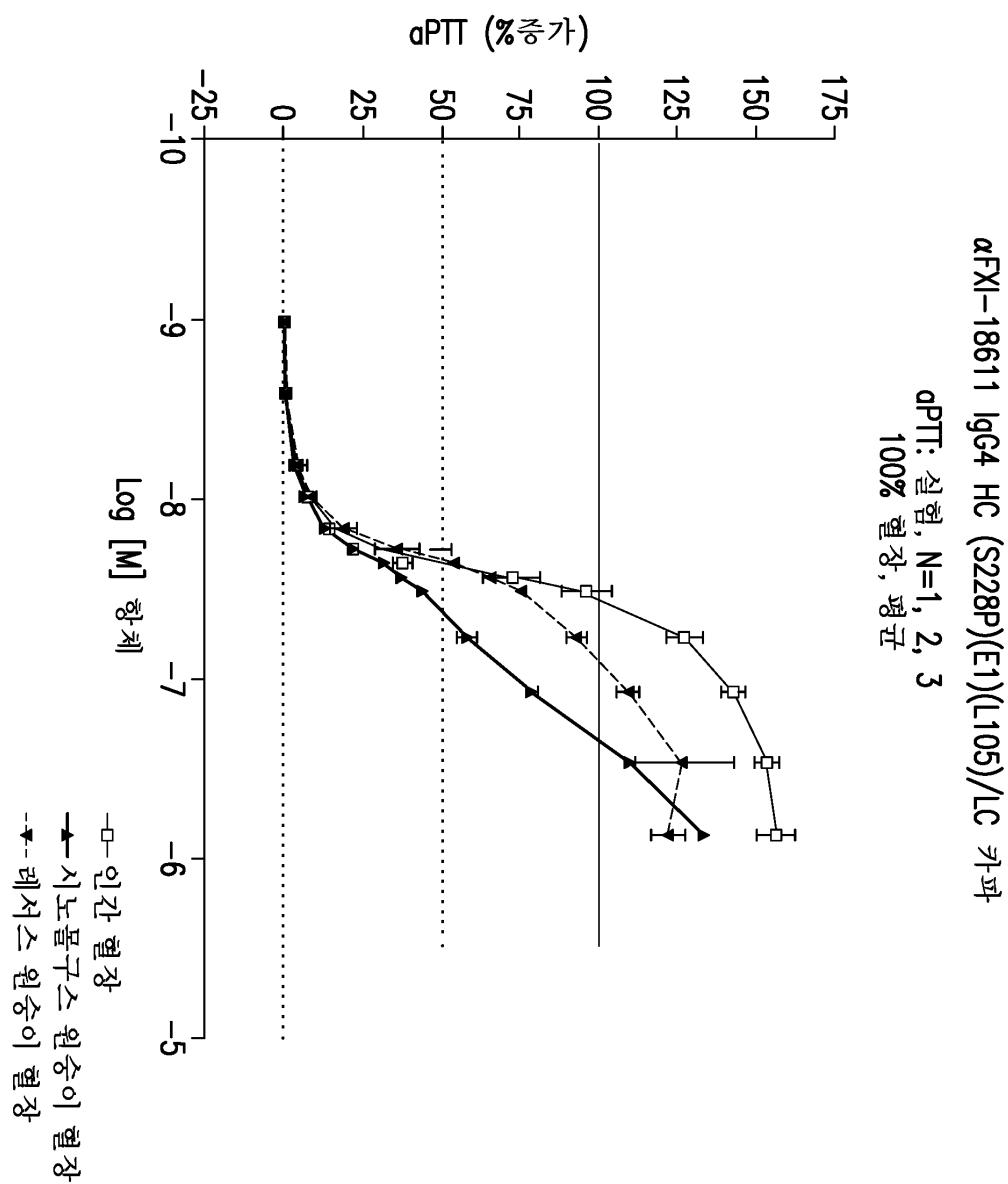
도면7



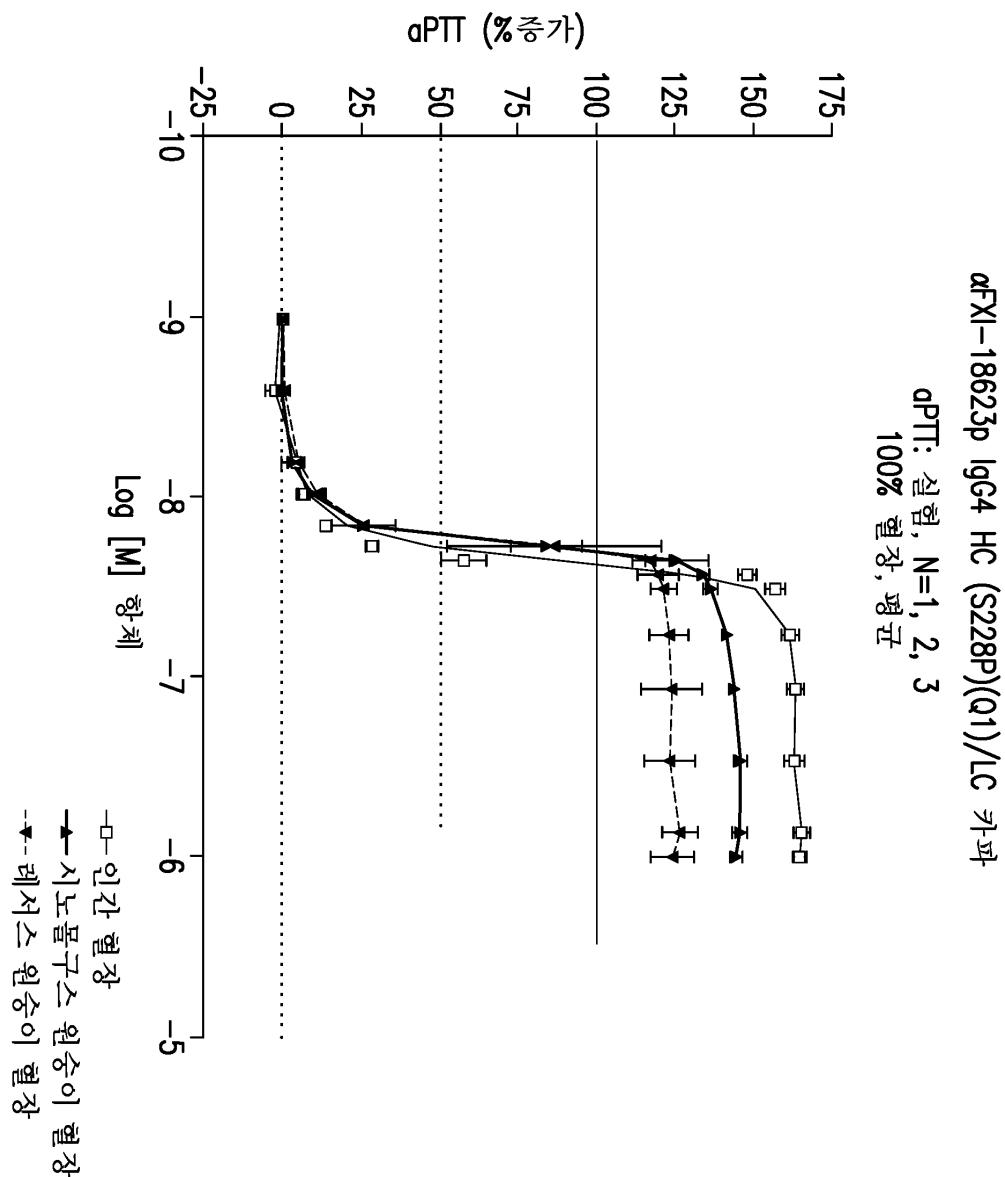
도면8



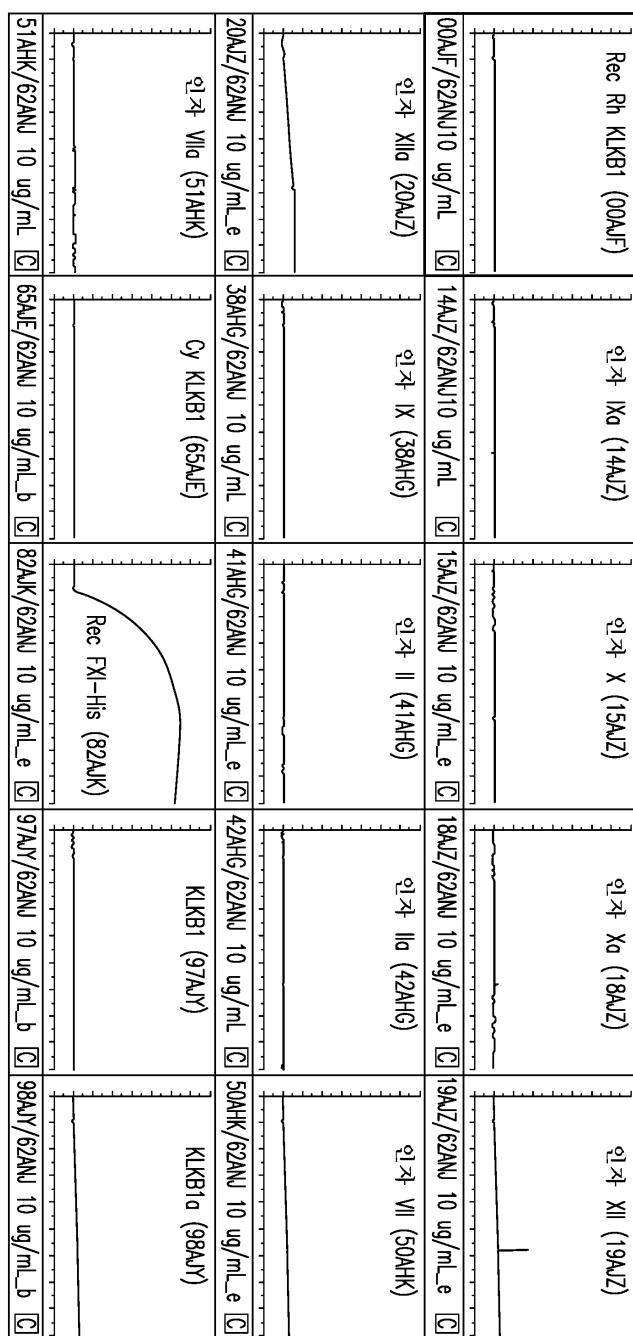
도면9



도면10



도면11



스케일: -10~140 RU
 하기로 표시되지 않는 한 모두 인자:
 ○ - 시노풀구스
 Rec - 계조류
 Rh - 레저스
 His - 폴리히스티딘 배그

도면12

Rec Rh KLKB1 (00AIF)	인자 Xα (14AIZ)	인자 X (15AIZ)	인자 Xα (18AIZ)	인자 XII (19AIZ)
00AIF/64ANJ 10 ug/mL C	14AIZ/64ANJ 10 ug/mL C	15AIZ/64ANJ 10 ug/mL b	18AIZ/64ANJ 10 ug/mL b	19AIZ/64ANJ 10 ug/mL b
인자 XIIa (20AIZ)	인자 X (38AHG)	인자 II (41AHG)	인자 IIa (42AHG)	인자 VII (50AHK)
20AIZ/64ANJ 10 ug/mL b	38AHG/64ANJ 10 ug/mL C	41AHG/64ANJ 10 ug/mL b	42AHG/64ANJ 10 ug/mL C	50AHK/64ANJ 10 ug/mL C
인자 VIIa (5AHK)	Cy KLKB1 (65AIE)	Rec FXI-His (82AIK)	KLKB1 (97AHY)	KLKB1a (98AHY)
51AHK/64ANJ 10 ug/mL C	65AIE/64ANJ 10 ug/mL e	82AHK/64ANJ 10 ug/mL b	97AHY/64ANJ 10 ug/mL e	98AHY/64ANJ 10 ug/mL e

스케일:-10~140 RU

하기로 표시되지 않는 원 모두 인자:

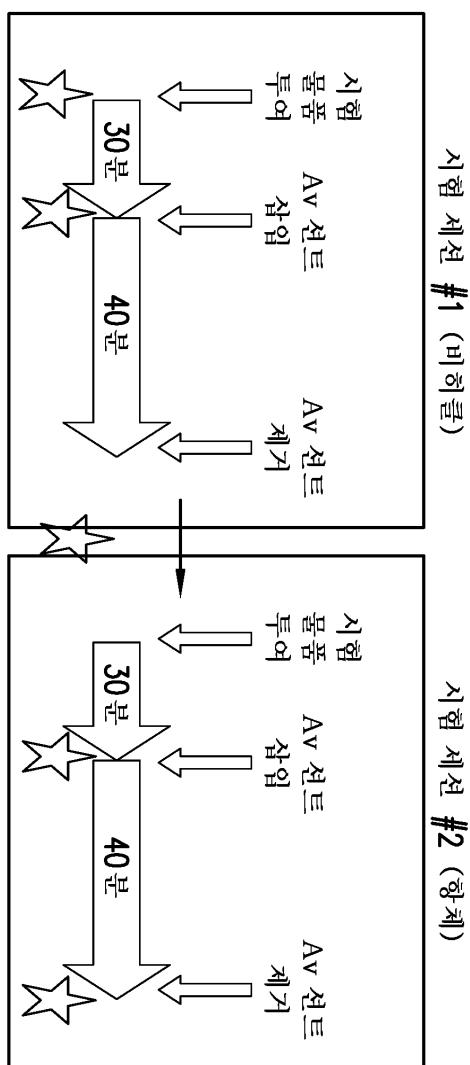
Rec - 제조업체

Cy - 시노풀구스

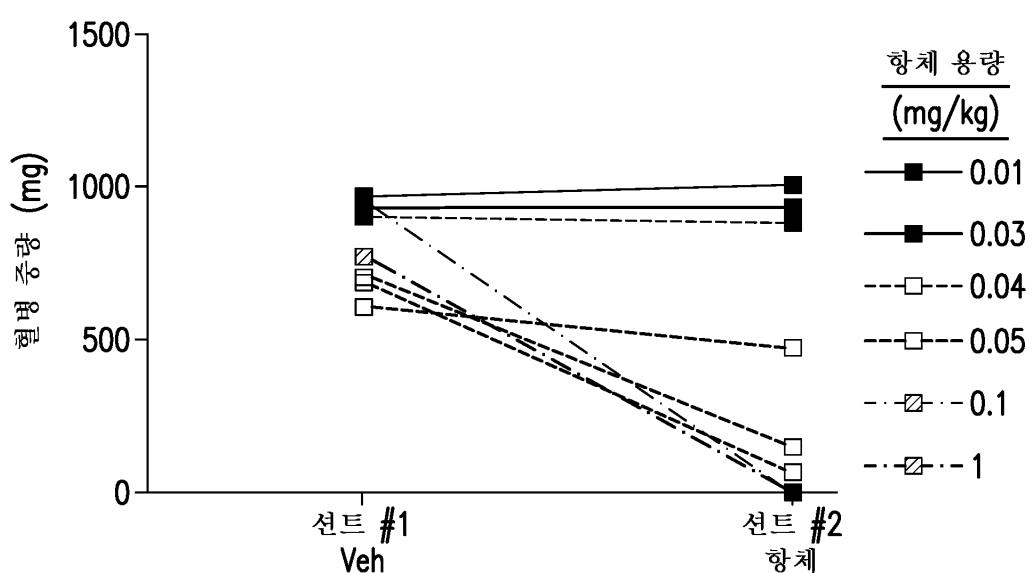
Rh - 레지스

하기를 제외하고 모두 혈장 유래됨:

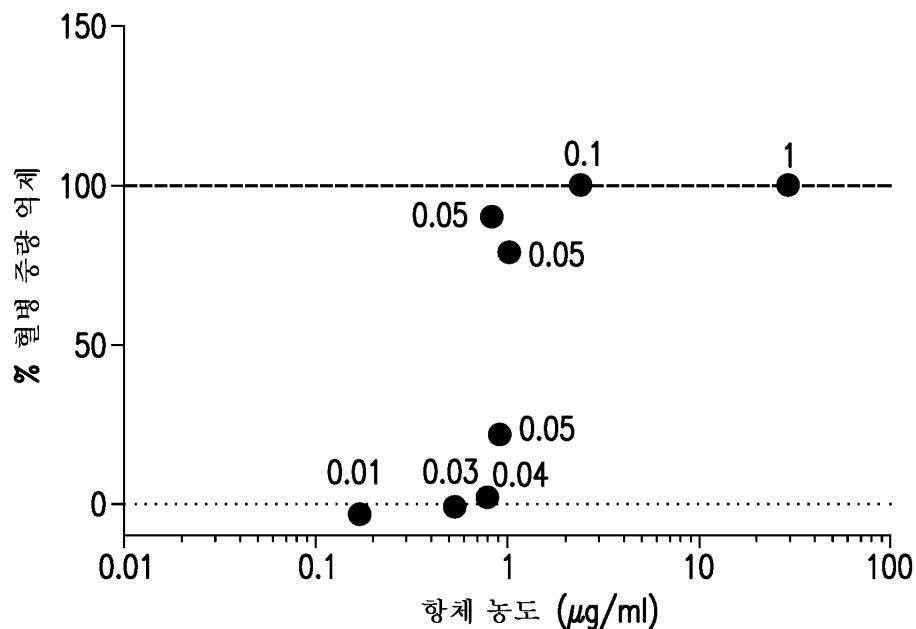
도면13



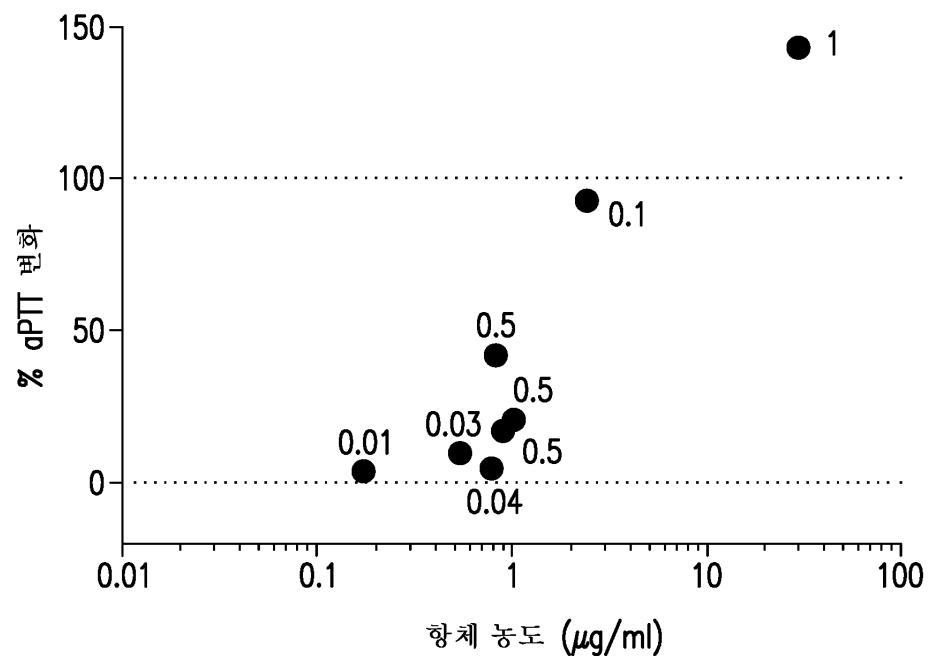
도면14a



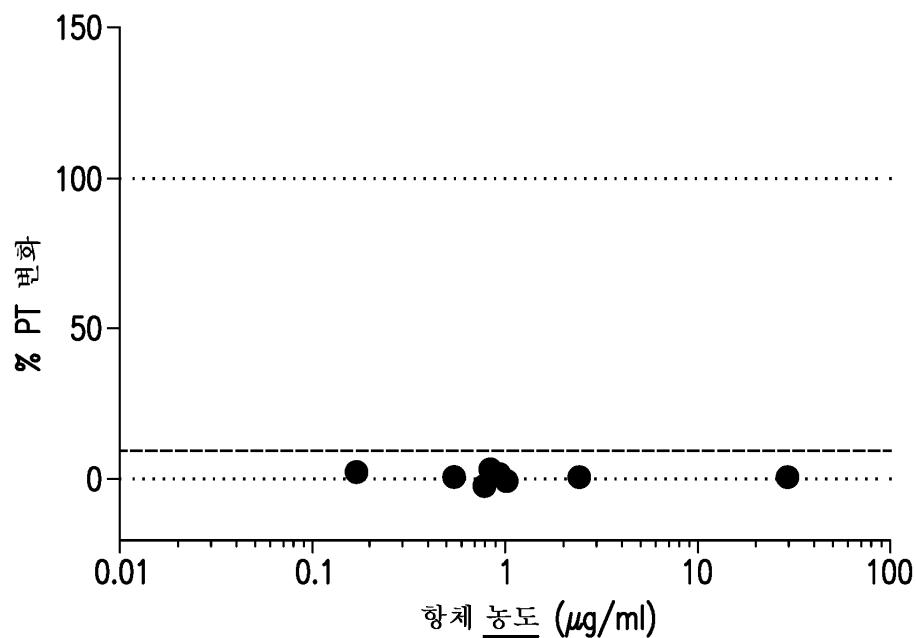
도면14b



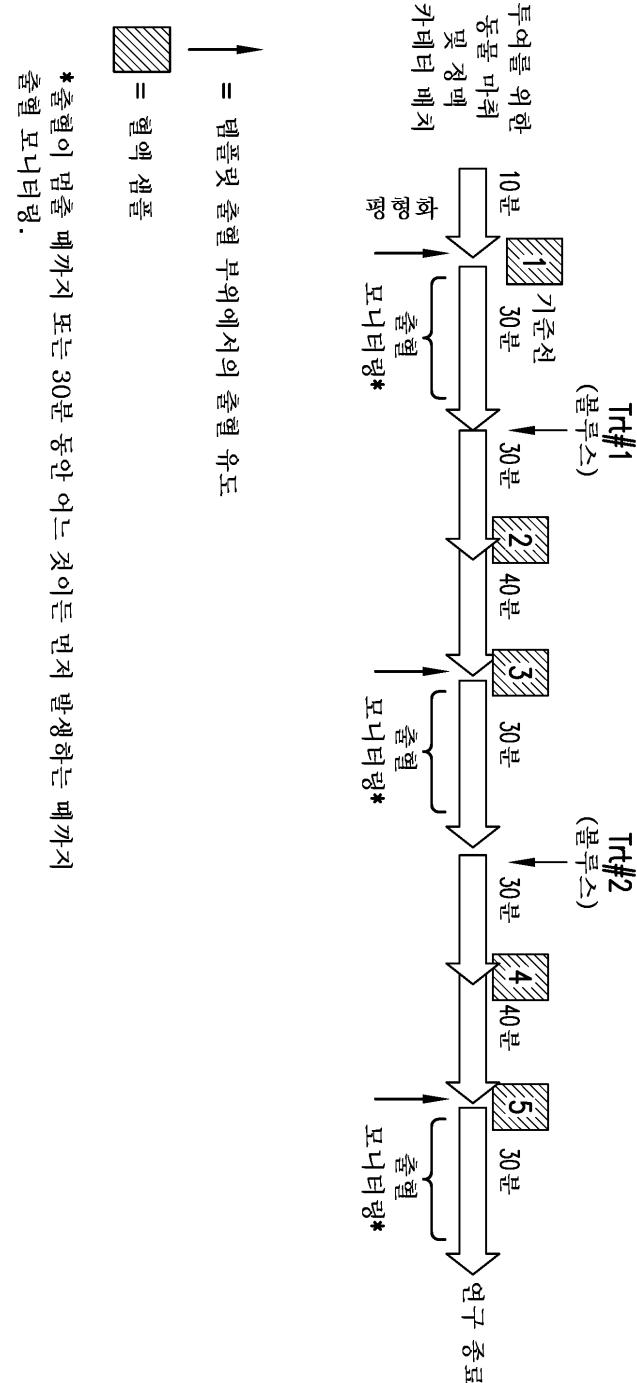
도면14c



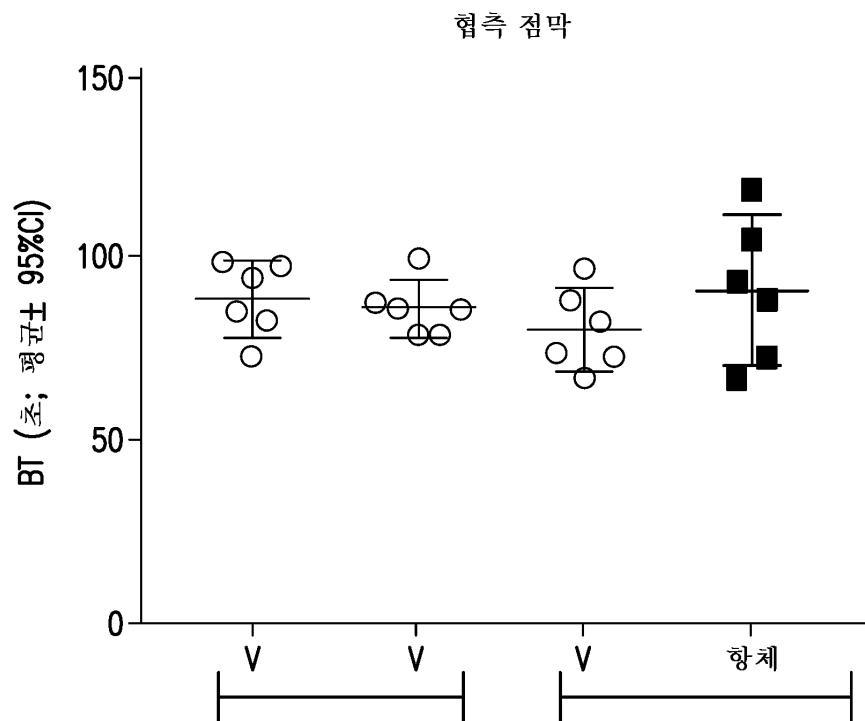
도면 14d



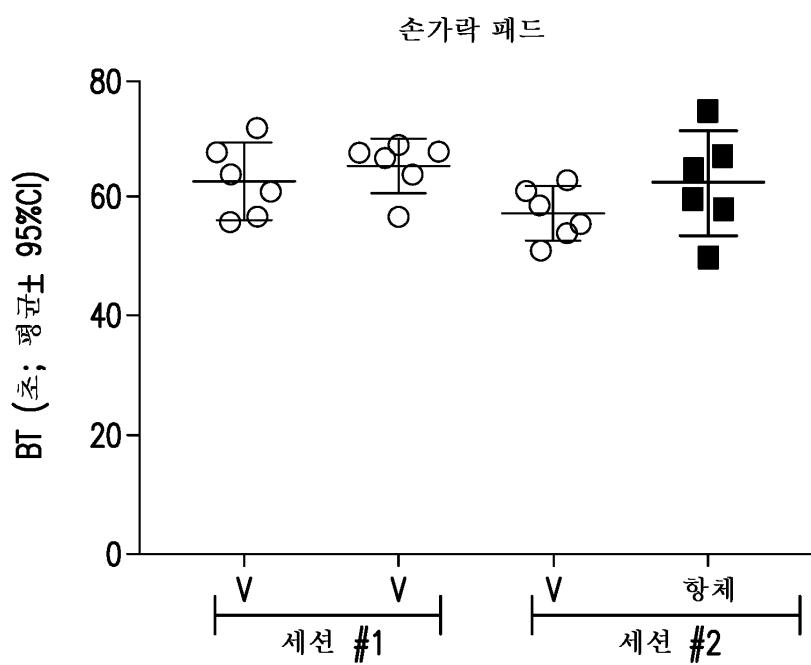
도면15



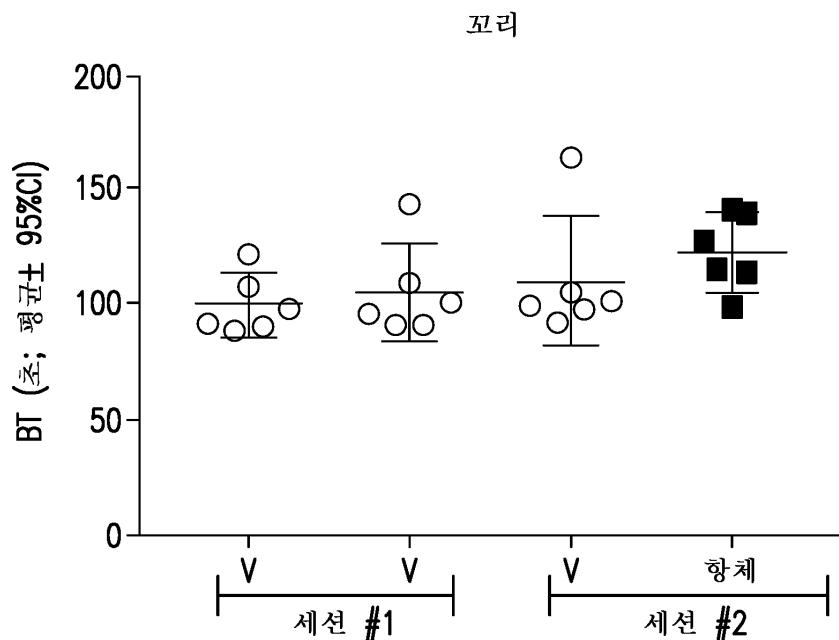
도면16a



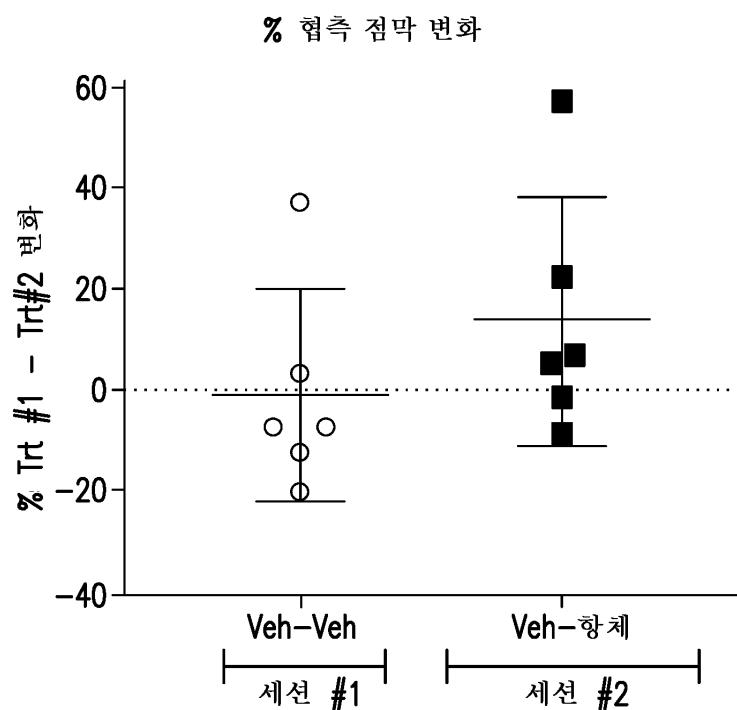
도면16b



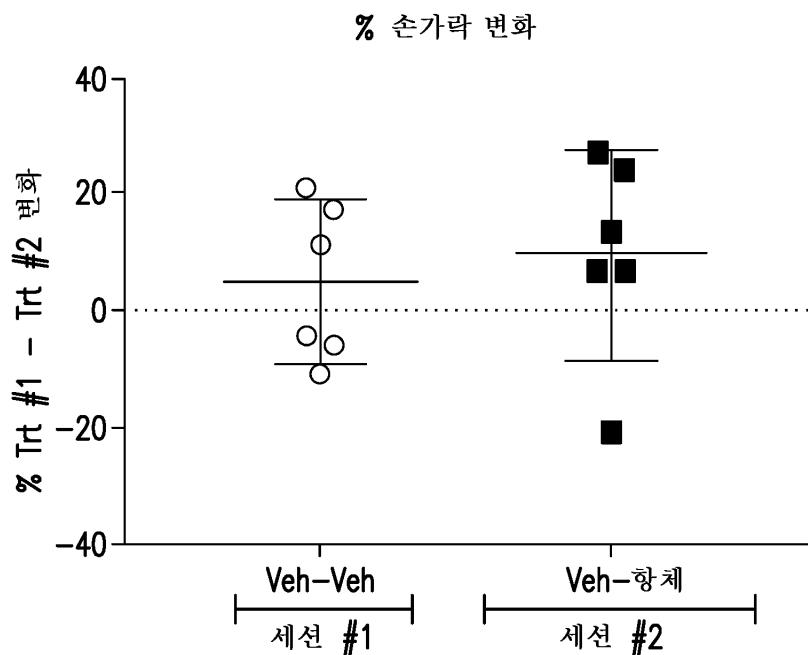
도면 16c



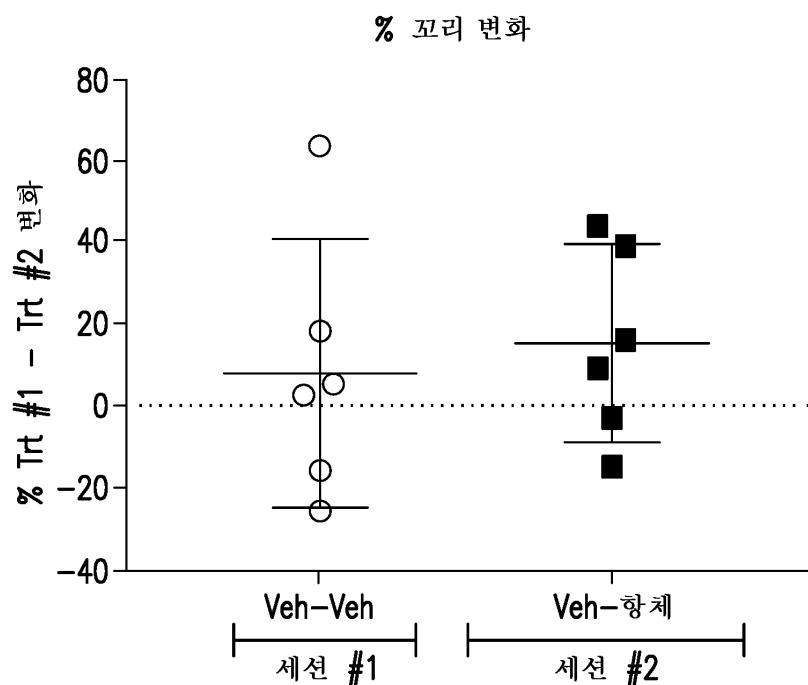
도면 16d



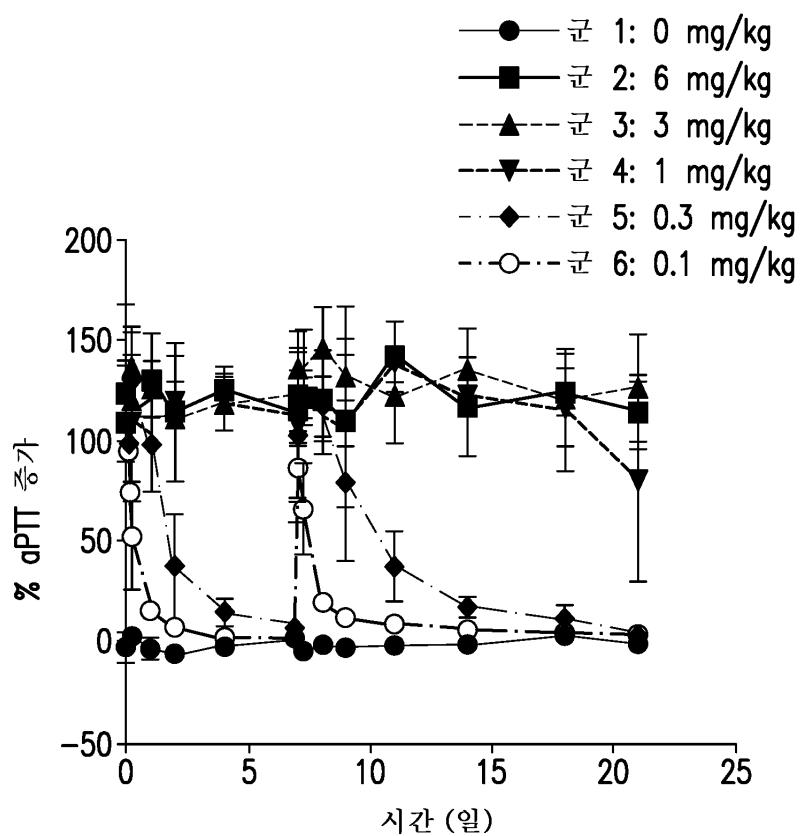
도면 16e



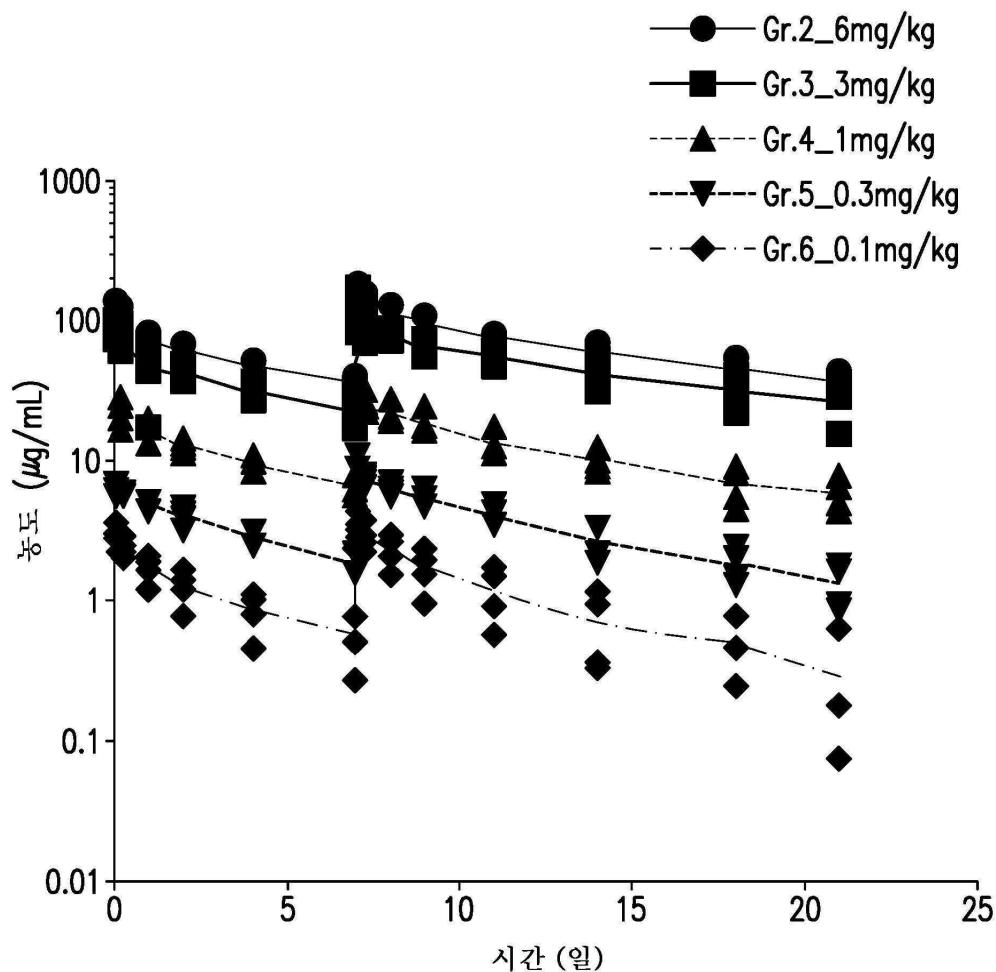
도면 16f



도면17a



도면17b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Merck Sharp & Dohme Corp.

Chen, Zhu

Ellsworth, Kenneth P

Milligan, James

Oldham, Elizabeth

Seiffert, Dietmar

<120> ANTI-COAGULATION FACTOR XI ANTIBODIES

<130> 24339

<150> 62/349,888

<151> 2016-06-14

<160> 85

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 1

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Phe Trp Gly

1 5 10

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 2

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

1 5 10 15

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 3

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His

1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 4

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His

1 5 10 15

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 5

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 6

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 7

Gln Gln Phe His Leu Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 8

Gly Ser Ile Tyr Ser Gly Ala Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 9

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

1 5 10 15

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 10

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

1 5 10 15

Val

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 11

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 12

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 13

Gln Gln Tyr His Ile Val Pro Ile Thr

1 5

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 14

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

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys

20

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 15

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 16

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 16

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

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 17

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245

250

255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305

310

315

320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

325

<210> 18

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245	250	255	
-----	-----	-----	--

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260	265	270	
-----	-----	-----	--

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

275	280	285	
-----	-----	-----	--

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

290	295	300	
-----	-----	-----	--

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325	330		
-----	-----	--	--

<210> 19

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 19

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30	
----	----	----	--

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

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

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

50	55	60	
----	----	----	--

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95	
----	----	----	--

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 20

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> 21

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 21

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

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

<210> 22

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 22

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 23

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 23

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 122

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 24

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser		
65	70	75
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 25

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20	25	30
----	----	----

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Leu Leu Pro Ile

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105
-----	-----

<210> 26

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 26

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Leu Leu Pro Ile

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210
<210> 27
<211> 645
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Protein
<400> 27

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys			
1	5	10	15
Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr			
20	25	30	
Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Cys			
35	40	45	
Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala			
50	55	60	
Cys Cys Thr Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala			
65	70	75	80
Gly Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys			
85	90	95	
Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys			
100	105	110	
Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys			
115	120	125	
Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Thr Cys			
130	135	140	
Thr Ala Cys Gly Ala Cys Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Cys			
145	150	155	160
Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Cys Cys			
165	170	175	
Thr Ala Gly Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys			
180	185	190	
Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly			

195	200	205
Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr		
210	215	220
Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys		
225	230	235
Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr		
245	250	255
Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr		
260	265	270
Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Ala Thr Cys		
275	280	285
Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala		
290	295	300
Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala		
305	310	315
Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Cys		
325	330	335
Cys Cys Thr Ala Gly Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr		
340	345	350
Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Ala		
355	360	365
Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys		
370	375	380
Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr		
385	390	395
Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr		
405	410	415
Cys Thr Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys		
420	425	430
Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly		
435	440	445

Thr Gly Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala
 450 455 460
 Gly Ala Gly Cys Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
 465 470 475 480

Gly Ala Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Cys
 485 490 495
 Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Cys
 500 505 510
 Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys
 515 520 525
 Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala
 530 535 540

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala
 545 550 555 560
 Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys
 565 570 575
 Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Cys
 580 585 590
 Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys
 595 600 605

Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys
 610 615 620
 Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Ala Ala Thr
 625 630 635 640
 Gly Cys Thr Gly Ala
 645

<210> 28

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 28

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 29

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 29

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65	70	75	80												
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
85							90						95		
Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	Glu	His	Tyr	Gly	Met
100							105						110		

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein

<400> 30

Asp Ile G

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Se

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser dry Ser dry Thr Asp Thr Ile Leu Thr Thr Ser Ser Ser Leu Glu Pro

00 70 70 00

ara Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Glu Tyr

811-814

<212> BPT

<212> Artificial S.

<220><223>

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ile Val Pro Ile

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 32

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 32

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc gtgagcgcca gcgtggcgta tagggtgacc	60
atcacctgca gagcctccca gggcatcgac agctggctgg cctggtagcca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgcc gctagcagcc tgcagagcgg cgtgcctagc	180
aggttcagcg gaagcggcag cgccaccgac ttcacactga ccatcagcag cctgcaacct	240

gaggacttcg ccacctaacta ctgccagcag tatcacatcg tgcccatcac cttcgccggc	300
ggaaccaagg tggagattaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttat ctttccccc	360
agcgatgagc agctgaagag cgaaaccgccc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420
cccaagagg ccaagggtgca gtggagggtg gacaacgccc tgcagtcgg aaacagccag	480
gagagcgtga ccgagcagga ttccaaggat agcacctaca gcctgagcag caccctgaca	540
ctgagcaagg ccgactacgaa gaagcacaag gtgtacgcgt gtgaggtgac ccatcaggc	600
ctgagcagcc ctgtgaccaa gagcttcaac agggcgcagt gctga	645

<210> 33

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 33

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 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 Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

Lys

<210> 34

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 34

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcgagacact 53

Xaa

1

gtccctgacc tgccggcgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct gggatggat 113

cagacagcccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac 173

atactataac cctaggctga agagcagggt gaccatctcc gtggatcca gcaagaatca	233
gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
agacaggacc accgtctcca tcatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctgg	353
caccgtgtcc tccgcctcca ccaaggccc tagcgtttt ccctggccc cctgccttag	413
atccacaagc gagagcaccg ctgcctggg ctgtctggc aaggactact tccccgagcc	473

cgtgacagtgccttggaaaca gcgccgcctt gacaaggcgcgtccatacat tccccggcgt	533
gctgcagtcc agcggactgt atagccttagt ctccgtggt accgtgcctt ccagcagcct	593
ggaaaccaag acatataacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtgcacaa	653
gagggtgtagtggag agcaagtaacg gaccccttg tccccctgt cctgctcccg agttccctgg	713
cggaccttagc gtgttccgtt ttccctccaa gcccaaggat accctgatga tcagcaggac	773
ccctgaggtaacctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagttaa	833
ctggtagctg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaaagacc aagcccagag aggagcatt	893

caattccacc tacagggtgg tgagcgtctt gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg	953
aaaggaggtaaaatgcaagg tctccaaaca gggcctccctt agcagcatcg agaagaccaat	1013
ctccaaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctgcctc ctagccagga	1073
ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctggt aaggccttctt atcctagcga	1133
catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccacccccc	1193
tgtgctcgat agcgacggca gcttcttctt gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag	1253
gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta	1313

cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg caagtga	1350
--	------

<210> 35

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 35

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 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 Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

Lys

<210> 36

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 36

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcgagacact 53

Xaa

1

gtccctgacc tgcccgta gcccgtacag catctccagc ggctatttct gggatggat	113
cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
gttcagcctg aagtctagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
agacaggacc accgtctcca tgatcgagta ctccagcac tggggccaag gcaccctgg	353
caccgtgtcc tcggctcca ccaagggecc tagcgtgtt cctctggccc cctgctccag	413

atccacaagg gagagcacccg ctgcccggg ctgtctggc aaggactact tccccgagcc	473
cgtgacagtgc tccctggaca gcggcgcct gacaaggcgc gtccatacat tccccccgt	533
gctgcgtcc agcggactgt atagccttag ctccgtggc accgtgcctt ccagcagcct	593
gggaaccaag acatataacct gcaacgtgga ccataaggccc agcaacacaa aagtcgacaa	653
gagggtggag agcaagtacg gaccccttg tcccccttg cctgctcccg agttcctcg	713
cggaccttagc gtgtccctgt ttccctccaa gcccaggat accctgtatga tcagcaggac	773
ccctgaggc acctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagttaa	833

ctggtaacgtg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaaagacc aagcccagag aggaggcgtt	893
caattccacc tacagggtgg tgagcgtctt gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg	953
aaaggaggat aatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat	1013
ctccaaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctgcctc ctagccagga	1073
ggaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctggc aaggcttct atcctagcga	1133
catgcccgtg gagtggaga gcaatggcca gcccggaaat aactacaaga ccacccccc	1193
tgtgctcgat agcgacggca gttttttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag	1253

gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta	1313
cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg caagtga	1350

<210> 37

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 37

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			
325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
340	345	350	
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
355	360	365	
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
370	375	380	
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys			
405	410	415	
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
420	425	430	
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
435	440	445	
Lys			

<210> 38

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 38

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaaggcct ccgaaaccct 53

Xaa

1

gagcctcaca tgccgtctt ccggatacag catcagcagc ggataacttctt ggggtggat	113
cagacagccc cccggcaaaag gcctggagtgtatcggtttctt attctccaca gcggcgtgac	173
atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacccatccaagaacca	233
gttttcctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta ctccagcat tggggccagg gcacactgg	353

gaccgtcagc agcggccagca ccaaggcccc ttccgtcttc cctctggccc cttgcagcag	413
aagcacctcc gagtccacag ccggccctggg atgcctcgtaaggattact tccccgagcc	473
cgtcacagtc tcctggaaact ccggcgctctt gaccagcggtgtcacacccat tccccggcgt	533
gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggcaccgtgcctt cctccagcct	593
gggcaccaag acctacacat gcaacgtggccacaacgccttccaaacacca aggtggacaa	653
gagagtgaa agcaagtacg gccccccctg ccccccctgt cctgcccccg agtttctgg	713
aggacctcc gtgtccctctt ccctcccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac	773

ccccgaagtacctgcgtgg tcgtggacgt gtcccgaggag gaccctgagg tgcagttaa	833
ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaaagacc aagcccaggaggaggcgtt	893
caatagcacc tacagggtgg tgcgtgtctt gaccgtgtc caccaggact ggctgaacgg	953
caaagagtac aagtgcacaa tccatggccccc tccatcg agaagaccat	1013
tagcaaggcc aaggccagc ttagggagcc tcagggtac accctgcccc ccagccagga	1073
ggagatgacc aagaaccagg tgcgtgtac ctgcgtggc aaggatgtt accccagcga	1133
catcgctgtg gaatgggaga gcaatggcca gcccggaaac aactacaaga ccaccctcc	1193

cgtgctcgat tccgacggca gcttttct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag 1253
 gtggcagggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta 1313
 cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg caagtga 1350
 <210> 39
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Protein
 <400> 39

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Phe Leu 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
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
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 Gly

435

440

445

Lys

<210> 40

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 40

nnn gtccagctgc aggagagccg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct	53
--	----

Xaa

1

gaggcctaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggataacttct gggctggat	113
---	-----

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
---	-----

atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggcacacct ccaagaacca	233
--	-----

gtttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
--	-----

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta ctccagcat tggggccagg gcacactgg	353
---	-----

gaccgtcagc agcggccagca ccaaggcccc ttccgtctc cctctggccc cttgcagcag	413
---	-----

aagcacctcc gagtccacag ccgcctggg atgcctcgta aaggattact tccccgagcc	473
--	-----

cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccccccgt	533
--	-----

gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggtc accgtgcctt cctccagcct	593
---	-----

gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaaggct tccaacacca agtgtggacaa	653
--	-----

gagagtggaa agcaagtacg gccccccctg ccccccttgt cctgcccccg agtttctggg	713
---	-----

aggaccctcc gtgttccctt ttccctccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac	773
---	-----

ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcagttaa	833
--	-----

ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaaagacc aagcccagg aggagcagt	893
caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg	953
caaagagtac aagtgcaaaag tcagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat	1013
tagcaaggcc aaggccagc cttagggagcc tcagggtac accctcccc ccagccagga	1073

ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggc aaggatttt accccagcga	1133
catcgctgtg gaatggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccctcc	1193
cgtgctcgat tccgacggca gcttttct gtacagcagg ctgaccgtgg ataagagcag	1253
gtggcagggaa ggcaacgtgt tctccgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta	1313
cacacagaag accctgtccc tgtccctggg caagtga	1350

<210> 41

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 41

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

1	5	10	15												
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Ser	Gly

	20		25		30										
Ala	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu

	35		40		45										
Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser

	50		55		60										
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe

	65		70		75		80								
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr

	85		90		95										
Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Asp	Glu	His	Tyr	Gly	Met

	100		105		110										
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr

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

130	135	140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys		
195	200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		

370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Lys Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Leu Gly Lys		
450		
<210> 42		

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 42

nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaaggcta gccagaccct	53
--	----

Xaa

1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccctact actggtcctg	113
--	-----

gattaggcag cacccggca agggcctgga atggatcgcc tccatccact acagcggcct	173
gaccttac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agegtcgaca caagcaagaa	233
ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgcccgtt attattgcgc	293
cagagacgtg gacgactct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
cacaacagtg acagtgagca gcggcagcac caaaggaccc tccgtttcc ctctggcccc	413

ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctggc tgcctggta aggactactt	473
tcccgagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt	533

tcccgccgtc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgtggta ccgtgccttc	593
ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaaggcta gcaataccaa	653
ggtggacaag agggtgaat ccaagtacgg ccccccattgc cctccttgta ctgccccgaa	713
atttctggc ggccttcgg ttttcctgtt ccctcccaag ccaaggata ccctgtatgt	773
cagcaggacc cctgaggtga cctgtgttgt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt	833
gcagttcaac tggtaacgtgg atggcgtgaa agtgcacaat gccaagacaa agcccaggaa	893
ggagcagttc aatagcacct acagggtgtt cagcgtgctc acagtgtgc accaggactg	953

gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccacaag ggcctgccct cctccatcga	1013
aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc cagggagccc caagtgtata ccctcccccc	1073
tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggct ctcctgacc tgtctggta agggcttcta	1133
tcccagcgcac atcgctgtgg agtggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac	1193
cacacccccc gtcctggact ccgatggctc cttcttcctg tacagcaggc tgaccgtcga	1253
caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctcctgttagc gtcatgcacg aggccctgca	1313
caaccactat acccagaagt ccctgtccct gagcgtggc aagtga	1359

<210> 43

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 43

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Gly Lys

450

<210> 44

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 44

nnn gtccagctgc aggaatccgg acccgccctg gtgaaggcta gccagaccct 53

Xaa

1

gagcctgacc tgcgttgtt cggcggaag catctattcc ggccctact actggcctg	113
gattaggcag caccggca agggcttggatggatcgcc tccatccact acagcggcct	173
gacatttttttccatccact acagcggcct	233
ccatccact acagcggcct	293
cagagacgtg gacgactctt ccggagacga gcactacggc atggacgtt gggccagg	353
cacaacagtg acagtggatggatggacgcacaaaggaccc tccgtttcc ctctggcccc	413
ttgtccagg agcacaagcg aaagcacacgc cgccctggc tgccctggta aggactactt	473

tcccgagccc gtgaccgtga gctggaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt	533
tcccgccgtc ctgcagagca gcccgttgc ctccctgagc tccgtggta ccgtgccttc	593
ctccagccgtg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaaggcta gcaataccaa	653
gttgacaaag agggtaat ccaagtacgg ccccccgtc ctcctgtc ctgccccga	713
atttctggc ggccttcg tttctgtt ccctccaag ccaaggata ccctgtatgt	773
cagcaggacc cctgagggtga cctgtgtgtt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt	833
gcaggtaaac ttgtacgtgg atggcgttggatggcacaat gccaagacaa agccaggaa	893

ggagcgttc aatagcacct acagggtgtt cagcgtgtc acagtgtgc accaggactg	953
gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaagt gtccaaacaag ggcctccct cttccatgaa	1013
aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc cagggagccc caagtgtata ccctcccccc	1073
tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggctt ctcctgacc tttctgttggatggctcta	1133
tcccgccgtc atcgctgtgg agtggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac	1193
cacacccccc gtctggact ccgtggcctt cttttccctg tacagcaggc tgaccgtcgaa	1253
caagtccagg tggcaggaaagaaacgtttt ctcctgttagc gtcatgcacg aggccctgca	1313

caaccactat acccagaagt ccctgtccct gagcctggc aagtga	1359
---	------

<210> 45

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 45

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Gly Lys		
450		
<210> 46		
<211> 1359		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> DNA		
<220><221> CDS		
<222> (1)..(3)		

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 46

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcgagacact 53

Xaa

1

gtccctgacc tgcgcgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct gggatggat	113
cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgact ccggcgtgac	173
atactataac ccttagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
agacaggacc accgtctcca tgatcgagta ctccagcac tggggccaag gcaccctgg	353
caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgtt ccactggcac ctagcagcaa	413

atccaccaggc ggcggaacag cagccctcg gtgcctggtg aaggattact tccctgagcc	473
agtcacagt tcctggact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtctg acagtcctt ccagcagcc	593
ggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta agttggacaa	653
aaaggtgaa cccaaatctt gtgataagac ccatacatgc ccaccttgc ccgctctiga	713
gctgctgggg ggaccttcg tcttctgtt tcctccaaaa caaaagaca cactcatgat	773
cagccggacc cccgaagtca cctgtgttgt ggtggacgac agccacgaag atccagaggt	833

caagttcaat tggtagtgg atggagtgg agtccacaac gaaaaacca aacctagaga	893
agaacagtac aatagcacat acagggtgtt gtccgtctg acagtgtcc accaggactg	953
gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
gaaaacaatt agcaaggca aggggcagcc acggaaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
aagccggat gaactgacca aaaaccaggc cagcctgaca tgcctggtg aagggttta	1133
cccaagcgt attgccgtcg agtggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
caccccacct gtgctggact ccgatggag cttttcctg tacagcaagc tcacagtgg	1253

caagttccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttccctgtcc gtgatgcacg aggcctcca	1313
caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccgagga aagtga	1359

<210> 47

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 47

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220													
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
225			230			235			240						
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
	245				250			255							
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
	260				265			270							
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
	275			280			285								
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
	290			295			300								
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
305			310			315			320						
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
	325				330			335							
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
	340			345			350								
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
	355			360			365								
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
	370			375			380								
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
385			390			395			400						
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
	405				410			415							
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
	420			425			430								
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
	435			440			445								
Ser	Pro	Gly	Lys												
	450														

<210> 48
<211> 1359
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> DNA
<220><221> CDS
<222> (1)..(3)
<223> nnn=GAA or GAG
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> n is a, c, g, or t

<400> 48

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcgagacact 53

Xaa

1

gtccctgacc tgccgcgtga gcccgtacag catctccagc ggctatttct gggatggat 113
cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact cggcgtgac 173
atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca 233
gttcagcctg aagtcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag 293agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcacctgg 353
caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgtt ccactggcac ctgcgcacaa 413
atccaccagc ggcggAACAG cagccctcggt gcctggatg aaggattact tccctgagcc 473
agtacacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacaccc tccccgtgt 533
gctgcaatcc agcggactgt atagccttag ctccgtcgat acgtccctt ccagcagcc 593
ggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaaacacta aggtggacaa 653
aaaggtggaa cccaaatctt gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgcctctg 713gctgctgggg ggaccttcg tcttctgtt tcctccaaaa cccaaagaca cactcatgt 773
cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt 833
caagttaat tggtaacgtgg atggagtggat agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga 893
agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg 953
gctcaatggc aaagagtata agtgcaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga 1013
gaaaacaatt agcaaggcaa agggcagcc acggaaaccc caggtgtata ccctgcccc 1073

aagccggat gaactgacca aaaaccaggc cagcctgaca tgcctggta aagggttta 1133

cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac 1193

caccccacct gtgctggact ccgatggag cttttcctg tacagcaagc tcacagtgg 1253

caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttccctgctcc gtgatgcacg aggccctcca 1313

caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagccagga aagtga 1359

<210> 49

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20	25	30
----	----	----

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

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

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335

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

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

405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Gly Lys		
450		
<210> 50		
<211> 1359		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223		
> DNA		
<220><221> CDS		
<222> (1)..(3)		
<223> nnn= CAG or CAA		
<220><221> misc_feature		
<222> (1)..(3)		
<223> n is a, c, g, or t		
<400> 50		
nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct	53	
Xaa		
1		
gaggcctcaca tgccgggtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat	113	
cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gggcgtgac	173	
atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggcacacct ccaagaacca	233	
gtttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293	
ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactgg	353	
gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcgtgtt ccactggcac ctgcgcgaa	413	
atccaccaggc ggcggAACAG cagccctcggt gcgcctgggt aaggattact tccctgagcc	473	
agtacacagtgc tcctggaaact ccggagccct gacatccggc gtgcacaccc tccccgtgt	533	
gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgta acagtcctt ccagcagcc	593	
gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653	

aaagggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgc ccgctcctga	713
gctgctgggg ggaccttccg tctttctgtt tcctccaaa ccaaaagaca cactcatgat	773
cagccggacc cccgaagtca cctgtgttgt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
caagttaat tggtaacgtgg atggagtgg agtccacaac gaaaaaccca aacctagaga	893
agaacagtac aatagcacat acagggttgt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg	953
gctcaatggc aaagagtata agtgcaggt gagcaacaag gccctgcctg caccattga	1013

gaaaacaatt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
aagccggat gaactgacca aaaaccaggt cagcctgaca tgcctggta aagggttta	1133
cccaagcgat atgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
caccccacct gtgctggact ccgatggag cttttcctg tacagcaagc tcacagtgg	1253
caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttccgtctcc gtgatgcacg aggccctca	1313
caaccactat acacaaaagt cccttcct cagcccagga aagtga	1359

<210> 51

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 51

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		400
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445

Ser Pro Gly Lys

450	
<210> 52	
<211> 1359	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> DNA	
<220><221> CDS	
<222> (1)..(3)	
<223> nnn=GAA or GAG	
<220><221> misc_feature	
<222> (1)..(3)	
<223> n is a, c, g, or t	
<400> 52	

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct	53
--	----

Xaa

1

gagcctcaca tgcccgctc ccggatacag catcagcagc ggataacttct ggggctggat	113
---	-----

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggcacacct ccaagaacca	233
gtttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactggt	353
gaccgtcagc agcgctagca caaaaggacc aagcggttt ccactggcac ctgcagcaa	413
atccaccagc ggcggAACAG cagccctcggt gcgcctggta aaggattact tccctgagcc	473
agtacacagtgc tcctggact ccggagccct gacatccggc gtgcacacac tccccgtgt	533

gctgaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgta acagtcctt ccagcagcct	593
gggcacacag attacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
aaagggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccacccgtc ccgctccgt	713
gctgctgggg ggacccctcg tcttctgtt tcctccaaa cccaaagaca cactcatgtat	773
cagccggacc cccgaagtca cctgtgttgtt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
caagttcaat tggtagtgg atggagtggaa agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
agaacagtagtac aataggcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg	953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaatttga	1013
gaaaacaattt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctggcccc	1073
aagccggat gaactgacca aaaaccaggta cagcgtgaca tgctggta aagggtttta	1133
cccaagcgat attgccgtcg agtggagag caacggacag ccagaaaaaca attacaaaac	1193
caccccacct gtgtggact ccgtatgggg cttttcctg tacagcaagc tcacagtggaa	1253
caagtccaga tggcaacagg gcaacgtttt ttccgtcctc gtgtgcacg aggccctcca	1313
caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagccagga aagtta	1359

<210> 53

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 53

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

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

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

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

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 54

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 54

nnn gtccagctgc aggaatccgg accccggcctg gtgaagccta gccagaccct 53

Xaa

1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccctact actggcctg	113
gattaggcag caccggca agggcctgga atggatcggc tccatccact acagcggcct	173
gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa	233
ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgcccac accggcgtgt attattgcgc	293
cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct gggccaggg	353
cacaacagtg acagttagca gcgttagcac aaaaggacca agcgttttc cactggcacc	413

tagcagcaaa tccaccagcg gcggAACAGC agccctcggtgcctggta aggattactt	473
ccctgagcca gtcacagtgt cctggAACTC cggagccctg acatccggcg tgcacacctt	533
ccccgctgtg ctgcaatcca gcggactgtatgcctc tccgtcgta cagtccttc	593
cagcagcctg ggcacacaga cttacatttgcacgtgaa cacaacacctt ccaacactaa	653
ggtggacaaa aaggtggAAC ccaaattcctgtgataagacc catacatgcc cacattgtcc	713
cgctcctgag ctgtggggg gacattccgtt ctttctgttt cctccaaac caaaagacac	773
actcatgatc agccggaccc ccgaagtacatgtgtgtgtggacgtca gcccacgaaga	833

tccagaggTC aagtcaatt ggtacgtggatggaggaa gtccacaacg caaaaaccaa	893
acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctgaa cagtgtccaa	953
ccagggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggtg agcaacaagg ccctgcgtc	1013
accaatttggaa aaaacaatta gcaaggcAAA gggcagCCA cgggaacccc aggtgtatac	1073
cctggggggg agccgggatg aactgaccaa aaaccaggTC agcctgacat gcctggtaa	1133
agggttttac ccaagcgata ttggcgtcga gtggagacg aacggacagc cagaaaacaa	1193
ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatggggcgttccctgt acagcaagct	1253

cacagtggac aagtccagat ggcaacaggcaacgtgttt tcctgctccgtgatgcacga	1313
ggccctccac aaccactata cacaAAAGTC cctctccctc agcccaggaa agtga	1368

<210> 55

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 55

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

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

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

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

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

245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 56		
<211> 1368		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> DNA		

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 56

nnn gtccagctgc aggaatccgg accccggcctg gtgaaggcta gccagaccct 53

Xaa

1

gaggcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccgcctact actggcctg 113

gattaggcag cacccggca agggcctgga atggatcgac tccatccact acagcggcct 173

gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa 233

ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgcccac accgcccgtt attattgcgc 293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg 353

cacaacagtg acagttagca ggcgttagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc 413

tagcagcaaa tccaccagcg gcgaaacagc agccctcggt tgccctggta aggattactt 473

ccctgagcca gtcacagtgt cctggaaactc cggagccctg acatccggcg tgacacac 533

ccccgcgttg ctgcaatcca gcgactgtt tagcctcagc tccgtcgta cagtccttc 593

cagcagcctg ggcacacaga cttacatttca caacgtgaac cacaacactt ccaacactaa 653

ggtgacaaa aaggtggaac ccaaattctg tgataagacc catacatgcc cacattgtcc 713

cgctcctgag ctgctgggg gaccttccgt ctttctgtt cctccaaaac caaaagacac 773

actcatgatc agccggaccc ccgaagtcac ctgtgtgggt gtggacgtca gccacgaaga 833

tccagaggtc aagttcaatt ggtacgtgaa tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa 893

accttagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtgggt tccgtcctga cagtgcctca 953

ccaggactgg ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggtt agcaacaagg ccctgcctgc 1013

accaattttagg aaaaacaatta gcaaggcaaa gggcagcca cggaaacccc aggtgtatac 1073

cctgccccca agccggatg aactgaccaa aaaccagggtc agcctgacat gcctgggtgaa 1133

agggtttac ccaagcgata ttggcgatca gtggagagc aacggacagc cagaaaacaa 1193

ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatggagc ttttcctgt acagcaagct 1253

cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tcctgctccg tcatgcacga 1313

ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccaggaa agtga 1368

<210> 57

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 57

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20	25	30
----	----	----

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

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

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Phe Leu Gly Gly Pro

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245	250	255
-----	-----	-----

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

260	265	270
-----	-----	-----

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

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

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

355	360	365
-----	-----	-----

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

370	375	380
-----	-----	-----

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

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405	410	415
-----	-----	-----

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

420	425	430
-----	-----	-----

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435	440	445
-----	-----	-----

<210> 58
<211> 1344
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> DNA
<220><221> CDS
<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 58

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcgagacact	53
--	----

Xaa

1

gtccctgacc tgccgcgtga gcccgtacag catctccagc ggctatttct gggatggat	113
--	-----

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact cggcgtgac	173
--	-----

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
---	-----

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
---	-----

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta ctccagcac tggggccaag gcaccctgg	353
---	-----

caccgtgtcc tccgcctcca ccaaggcccc tagcgtgtt cctctggccc cctgctccag	413
--	-----

atccacaagg gagaggaccgc ctgcccggg ctgtctggc aaggactact tccccgagcc	473
--	-----

cgtgacagtgc ttctggaaca gggcgccct gacaaggcgc gtccatacat tccccggcgt	533
---	-----

gctgcagtcc agcggactgt atagccttag ctccgtggt accgtgcctt ccagcagcct	593
--	-----

gggaaccaag acatataacct gcaacgtgga ccataaggccc agcaacacaa aagtgcacaa	653
---	-----

gagggtggag agcaagtacg gaccccttg tccccttgt cctgctcccg agttcctcg	713
--	-----

cgacacctgc gtgtcctgt ttctcccaa gccaaggat accctgatga tcagcaggac	773
--	-----

ccctgaggtc acctgcgtgg tggtcgacgt gtcccaggag gaccctgagg tccagttaa	833
--	-----

ctggtacgta gacggagtgg aggtgcacaa cgccaaggacc aagcccagag aggagcgtt	893
---	-----

caattccacc tacagggtgg tgagcgtctt gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg	953
---	-----

aaaggagtac aaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat	1013
---	------

ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctgcctc ctagccagga 1073

gaaaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctggtg aaggccttct atcctagcga 1133

catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccacccccc 1193

tgtgctcgat agcgacggca gttttctgt tacaggcagg ctgaccgtgg acaagagcag 1253

gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta 1313

cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg c 1344

<210> 59

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 59

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 60

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 60

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcggagacact	53
---	----

Xaa

1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct gggatggat	113
--	-----

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
---	-----

atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
---	-----

gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
---	-----

agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctgg	353
--	-----

caccgtgtcc tccgcctcca ccaaggccc tagcgtgtt cctctggccc cctgctccag	413
---	-----

atccacaagc gagagcaccg ctgccctggg ctgtctggtc aaggactact tccccgagcc	473
---	-----

cgtgacagtg tcctggaaca gcggcgccct gacaagcggc gtccatacat tccccgcccgt	533
--	-----

gctgcagtcc agcggactgt atagcctgag ctccgtggtg accgtgcctt ccagcagcct	593
---	-----

gggaaccaag acatataacct gcaacgtgga ccataagccc agcaacacaa aagtcgacaa	653
--	-----

gagggtggag agcaagtacg gacccccttg tcccccttgt cctgctcccg agttcctcg	713
--	-----

cggacctagc gtgtccctgt ttccctccaa gccaaggat accctgatga tcagcaggac	773
ccctgaggtc acctgcgtgg tggtcgacgt gtcccgaggag gaccctgagg tccagttaa	833
ctggtagctg gacggagtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagt	893
caattccacc tacagggtgg tgagcgtct gaccgtgctg caccaggact ggctgaatgg	953
aaaggagtagaaatgcaagg tctccaacaa gggcctccct agcagcatcg agaagaccat	1013

ctccaaggcc aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctgcctc ctagccagga	1073
gaaaaatgacc aagaaccagg tgtccctgac atgcctggtg aagggcttct atcctagcga	1133
catcgccgtg gagtgggaga gcaatggcca gcccgagaat aactacaaga ccacccccc	1193
tgtgctcgat agcgacggca gttttttct gtacagcagg ctgaccgtgg acaagagcag	1253
gtggcaagag ggcaacgtgt ttagctgctc cgtcatgcac gaggccctgc ataaccacta	1313
cacccaaaaa tccctgtccc tgtccctggg c	1344

<210> 61

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 61

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val 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> 62

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 62

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct 53

Xaa

1

gaggctcaca tgcgcgtct ccggatacag catcagcagc ggatacttct ggggctggat 113

cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac 173

atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca 233

gtttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag 293

ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactgg 353

gaccgtcagc agcggccagca ccaagggccc ttccgtctc cctctggccc cttgcagcag 413

aagcacctcc gagtccacag ccgcctggg atgcctcgta aaggattact tccccgagcc 473

cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccccgcgt 533

gctgcaaaggc agcggcgtgt acagcctgtc cagcgtggc accgtgcctt cctccagcct 593
 gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaaggct tccaacacca aggtggacaa 653
 gagagtgaa agcaagtacg gcccccctg ccccccctgt cctgccccg agttctgg 713
 aggacctcc gtgttccctt ttccctccaa gcctaaggac accctgtatga tctccaggac 773
 ccccgaaatgt acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcatgttaa 833
 ctggtagtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaaagacc aagcccaggagg aggagcgtt 893
 caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgt gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg 953

caaagagtac aagtgcaaag ttagcaacaa gggcctgccc tcctccatcg agaagaccat 1013
 tagcaaggcc aagggccaggc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccaggaa 1073
 ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggc aagggatttt accccagcga 1133
 catcgctgtg gaatggaga gcaatggcca gcccggaaac aactacaaga ccaccctcc 1193
 cgtgctcgat tccgacggca gcttttcct gtacaggagg ctgaccgtgg ataagagcag 1253
 gtggcaggaa ggcacgtgt tctccctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta 1313
 cacacagaag agcctgtccc tgtccctggg c 1344

<210> 63

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 63

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20	25	30
----	----	----

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

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

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 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 Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

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

370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
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> 64		
<211> 1344		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> DNA		
<220><221> CDS		
<222> (1)..(3)		
<223> nnn=GAA or GAG		
<220><221> misc_feature		
<222> (1)..(3)		
<223> n is a, c, g, or t		
<400> 64		

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaagccct ccgaaaccct	53
--	----

Xaa

1

gagcctcaca tgccgggtct ccggatacag catcagcagc ggataacttct ggggctggat	113
cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gccgcgtgac	173

atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcgcgtggacacct ccaagaacca	233
gtttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactgg	353
gaccgtcagc agcgccagca ccaagggcc ttccgtctc cctctggccc cttgcagcag	413
aagcacctcc gagtccacag ccgcctggg atgcctcgta aaggattact tccccgagcc	473

cgtcacagtc tcctggaact ccggcgctc gaccagcgga gtgcacacct tccccggcgt	533
gctgcaaagc agcggcctgt acagcctgtc cagcgtggc accgtgcctt cctccagcct	593
gggcaccaag acctacacat gcaacgtgga ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa	653
gagagtgaa agcaagtacg gccccccctg ccccccctgt ctgcgcggc agtttctggg	713
aggaccctcc gtgttcctct ttccctccaa gcctaaggac accctgatga tctccaggac	773
ccccgaagtg acctgcgtgg tcgtggacgt gtcccaggag gaccctgagg tgcatgttaa	833
ctgtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagg aggagcagt	893

caatagcacc tacagggtgg tgtccgtgt gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg	953
caaagagtac aagtgcaaag tcagcaacaa gggctgccc tcctccatcg agaagaccat	1013
tagcaaggcc aagggccagc ctagggagcc tcaggtgtac accctgcccc ccagccagga	1073
ggagatgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggc aaggatttt accccagcga	1133
catcgctgtg gaatggaga gcaatggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccctcc	1193
cgtgctcgat tccgacggca gcttttctgt acagcagg ctgaccgtgg ataagagcag	1253
gtggcaggaa ggcaacgtgt tctcctgttc cgtgatgcat gaggccctgc acaaccacta	1313

cacacagaag accctgtccc tgtccctggg c	1344
------------------------------------	------

<210> 65

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 65

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Leu Glu

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

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

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

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

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

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Gly

450

<210> 66

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 66

nnn gtccagctgc aggaatccgg accccggcctg gtgaaggcta gccagaccct 53

Xaa

1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccctact actggcctg	113
gattaggcag cacccggca agggcctgga atggatcgcc tccatccact acagcggcct	173
gaccttac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagaagaa	233
ccagtttc ctaaagctga gcagcgtgac cgccgccc acccgcgtgt attatigcgc	293
cagagacgtg gacgactctt ccggagacga gcactacggc atggacgtct gggccaggg	353
cacaacagtg acagttagca ggcgcageac caaaggaccc tccgtttcc ctctggcccc	413

ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctggc tgccgtgtga aggactactt	473
tcccgagccc gtgaccgtga gctgaaatag cggagccctc acctccggag tccacacatt	533
tcccgccgtc ctgcagagca gggcctgta ctccctgagc tccgtggta ccgtgccttc	593
ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaaggcta gcaataccaa	653
ggtgacaaag agggtgaaat ccaagtacgg ccccccgtgc cttccgtgtc ctgccccgaa	713
atttctggc ggccttcgg tggctctgtt ccctccaaag ccaaggata ccctgtatgt	773
cagcaggacc cctgaggtga cctgtgttgt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt	833

gcagttcaac tggtaacgtgg atggcgtgga agtgcacaat gccaagacaa agcccgaggaa	893
ggagcgttc aatagcacct acagggttgt cagcgtgctc acagtgtgc accaggactg	953
gctgaacgga aaggagtaca agtgcacaaat gtccaaacaag ggcctccct cctccatcgaa	1013
aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc caggagcccc caagtgtata ccctcccccc	1073
tagccaggag gaaatgacca aaaaccaggat cttccgtacc tggctgtgtga agggcttcta	1133
tcccgccgtc atcgctgtgg agtggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac	1193
cacacccccc gtcctggact ccgtggctc cttctccgt tacagcaggc tgaccgtcga	1253

caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctcctgttagc gtcatgcacg agccctgca	1313
caaccactat acccagaagt ccctgtccct gagcctggc	1353

<210> 67

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 67

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

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

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

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

 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Gly
 450
 <210> 68
 <211> 1353
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 68

nnn gtccagctgc aggaatccgg accccggcctg gtgaaggcta gccagaccct 53

Xaa

1

gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccctact actggcctg	113
gattaggcag caccccgca agggcctgga atggatcgcc tccatccact acagcggcct	173
gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgctgaca caagcaagaa	233
ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgcccac accggcgtgt attattgcgc	293

cagagacgtg gacgactcct ccggagacga gcactacggc atggacgtct gggccaggg	353
cacaacagtg acagttagca gcggccagcac caaaggaccc tccgtttcc ctctggcccc	413
ttgctccagg agcacaagcg aaagcacagc cgccctggc tgcgttgtga aggactactt	473
tcccgagccc gtgaccgtga gtcggatag cggagccctc acctccggag tcccacacatt	533
tcccgccgtc ctgcagagca gcggcctgta ctccctgagc tccgttgtga ccgtgccttc	593
ctccagcctg ggcaccaaga cctacacctg caacgtggac cacaaggcta gcaataccaa	653
ggtgacaaag agggtgaaat ccaagtacgg ccccccgtc ctccttgtc ctgccccgaa	713

atttctggc ggccttcgg tttctgtt ccctccaag cccaggata ccctgtatgtat	773
cagcaggacc cctgagggtga cctgtgttgt ggtggacgtg agccaggagg accccgaggt	833
gcaggtaaac tggtagtgg atggcgtgga agtgcacaat gccaagacaa agcccgaggaa	893
ggagcgttc aatagcacct acagggttgt cagcgtgctc acagtgtgc accaggactg	953
gctgaacgga aaggagtaca agtgcaaaat gtccaaacaag ggcctgccct cctccatgaa	1013
aaagaccatc tccaaggcca aaggccagcc cagggagccc caagtgtata ccctcccccc	1073
tagccaggag gaaatgacca aaaaccagggt ctccctgacc tgttgttgtaa agggcttcta	1133

tcccgccgtc atcgctgtgg agtggagag caacggccaa cccgagaaca actataagac 1193

cacacccccc gtcctggact ccgatggctc cttttccctg tacagcaggc tgaccgtcga 1253
 caagtccagg tggcaggaag gaaacgtgtt ctcctgttagc gtcatgcacg aggccctgca 1313
 caaccactat acccagaagt ccctgtccct gagcctggc 1353
 <210> 69
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Protein
 <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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20	25	30
----	----	----

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

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

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Met Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430

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

435

440

445

Ser Pro Gly

450

<210> 70

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 70

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcgagacact	53
--	----

Xaa

1

gtccctgacc tgcgcgtga gcggctacag catctccagc ggctatttct gggatggat	113
---	-----

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgact ccggcgtgac	173
--	-----

atactataac cctaggctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
---	-----

gttcagcctg aagtcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
--	-----

agacaggacc accgtctcca tcatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctgg	353
--	-----

cacgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgtt ccactggcac ctgcgcgaa	413
--	-----

atccaccaggc ggcggAACAG cagccctcggt gtcacacact tccctgagcc	473
--	-----

agtacagtg tcctggaact ccggagccct gacatccggc gtgcacacact tccccgtgt	533
--	-----

gctgcaatcc agcggactgt atagccttag ctccgtcggt acagtccctt ccagcggact	593
---	-----

gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
---	-----

aaagggtggaa cccaaatctt gtgataagac ccatacatgc ccacctgtc ccgctctga	713
--	-----

gctgctgggg ggaccttcgg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaaagaca cactcatgt	773
--	-----

cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
---	-----

caagttcaat tggtagtgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtctg acagtgtcc accaggactg	953
gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013

gaaaacaatt agcaaggcaa agggcagcc acggaaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
aagccggat gaactgacca aaaaccaggc cagcctgaca tgcctgtga aagggttta	1133
cccaagcgat attgccgtcg agtggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
caccccacct gtgctggact ccgatggag cttttcctg tacagcaagc tcacagtgga	1253
caagtccaga tggcaacagg gcaacgttt ttccctgcctc gtgatgcacg aggccctcca	1313
caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga	1353

<210> 71

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 71

Glu 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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

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

370	375	380														
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
385		390		395		400										
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
	405		410		415											
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
	420		425		430											
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
	435		440		445											

Ser Pro Gly

450

<210> 72

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 72

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggcctg gtgaaggcta gcgagacact	53
--	----

Xaa

1

gtccctgacc tgcgccgtga gcggtacag catctccagc ggctatttct gggatggat	113
---	-----

cagacagccc cctggcaagg gcctggaatg gatcggttct atcctgcact ccggcgtgac	173
atactataac cctagcctga agagcagggt gaccatctcc gtggatacca gcaagaatca	233
gttcagcctg aagctcagca gcgtgaccgc cgccgatacc gctgtgtact actgcgccag	293
agacaggacc accgtctcca tgatcgagta cttccagcac tggggccaag gcaccctggt	353
caccgtgtcc tccgctagca caaaaggacc aagcgtgttt ccactggcac cttagcagcaa	413

atccaccaggc ggccggAACAG cagccctcggt gtcgcctggta aggattact tccctgagcc	473
agtacacagtgc tcctggAACT ccggagccct gacatccggc gtgcacacacct tccccgtgt	533

gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgta acagtcctt ccagcagecct	593
gggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
aaagggtggaa cccaaatctt gtgataagac ccatacatgc ccaccttgcc cgctcctga	713
gctgctgggg ggaccttcgg tctttctgtt tcctccaaaa ccaaagaca cactcatgtat	773
cagccggacc cccgaagtca cctgtgtggt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
caagttcaat tggtacgtgg atggagtggaa agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893
agaacagtac aatagcacat acagggtggt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg	953

gctcaatggc aaagagtata agtgcaaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaatttga	1013
gaaaacaattt agcaaggcaa aggggcagcc acgggaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
aagccggat gaactgacca aaaaccaggta cagcctgaca tgcctggta aagggtttta	1133
cccaagcgat attgccgtcg agtgggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
caccccacct gtgtggact ccgatggag cttttcctg tacagcaagc tcacagtggaa	1253
caagtccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttccctgctcc gtgatgcacg aggccctcca	1313
caaccactat acacaaaagt ccctctccct cagcccagga	1353

<210> 73

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 73

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 Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 74

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 74

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaaggcct ccgaaaccct 53

Xaa

1

gagcctcaca tgcgccgtct ccggatacag catcagcagc ggataacttct ggggctggat	113
cagacagccc cccggcaaag gcctggagtg gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
gtttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgcag	293
ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta cttccagcat tggggccagg gcacactgg	353
gaccgtcagc agcgttagca caaaaggacc aagcgtttt ccactggcac ctacgagcaa	413
atccaccagc ggcggaacag cagccctcg gtgcctggta aaggattact tccctgagcc	473

agtacacagt tcctggaact cggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
gctcaatcc acggactgt atagcctcag ctccgtcgt acagtcctt ccagcagcc	593
ggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta aggtggacaa	653
aaagggtggaa cccaaatcct gtgataagac ccatacatgc ccaccttgtc ccgctcctga	713
gctgctgggg ggaccttcg tcttctgtt tcctccaaa caaaagaca cactcatgat	773
cagccggacc cccgaagtca cctgtgttgt ggtggacgtc agccacgaag atccagaggt	833
caagttcaat tggtagtgg atggagtgga agtccacaac gcaaaaacca aacctagaga	893

agaacagtac aatagcacat acagggttgt gtccgtcctg acagtgtcc accaggactg	953
gctcaatggc aaagagtata agtgcaggta gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
gaaaacaatt agcaaggcaa agggcagcc acggaaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
aagccggat gaactgacca aaaaccaggta cagcgtgaca tgccgtgtga aagggttta	1133
cccaagcgat attgccgtcg agtggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
caccccacct gtgctggact ccgtatggag cttttcctg tacagcaagc tcacagtgg	1253
caagtccaga tggcaacagg gcaacgttt ttccgtcgtcc gtgtgcacg aggccctcca	1313

caaccactat acacaaaagt ccctccct cagccagga	1353
--	------

<210> 75

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 75

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

Ile Gly Ser Ile Leu His Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Thr Thr Val Ser Leu Ile Glu Tyr Phe Gln His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

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

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Gly		
450		
<210> 76		
<211> 1353		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> DNA		
<220><221> CDS		
<222> (1)..(3)		

<223> nnn=GAA or GAG

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 76

nnn gtccagctgc aggagagcgg ccctggactc gtgaaggcct cgaaaccct 53

Xaa

1

gagccctaca tgcccgctc ccggatacag catcagcagc ggatacttct gggctggat	113
cagacagccc cccggcaaag gcctggagt gatcggttct attctccaca gcggcgtgac	173
atactacaac ccctccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacct ccaagaacca	233
gtttccctc aagctgagca gcgtgaccgc cgctgacaca gccgtgtatt actgcgccag	293
ggacaggacc accgtgtccc tgattgagta ctccagcat tggggcagg gcacactgg	353
gaccgtcagc agcgttagca caaaaggacc aagcgtgtt ccactggcac ctagcagcaa	413

atccaccagc ggcggaacag cagccctcg gtgcctggtg aaggattact tccctgagcc	473
agtcacagt tcctggact ccggagccct gacatccggc gtgcacacct tccccgtgt	533
gctgcaatcc agcggactgt atagcctcag ctccgtcgt acagtccctt ccagcagccct	593
ggcacacag acttacattt gcaacgtgaa ccacaaacct tccaacacta agttggacaa	653
aaaggtggaa cccaaatctt gtgataagac ccatacatgc ccaccttgc ccgctctiga	713
gctgctgggg ggaccttcg tcttctgtt tcctccaaaa caaaagaca cactcatgat	773
cagccggacc cccgaagtca cctgtgttgt ggtggacgac agccacgaag atccagaggt	833

caagttcaat tggtagtgg atggagtgg agtccacaac gaaaaacca aacctagaga	893
agaacagtac aatagcacat acagggtgtt gtccgtccctg acagtgtcc accaggactg	953
gctcaatggc aaagagtata agtgcaggt gagcaacaag gccctgcctg caccaattga	1013
gaaaacaatt agcaaggca aggggcagcc acggaaaccc caggtgtata ccctgcccc	1073
aagccggat gaactgacca aaaaccaggc cagcctgaca tgcctggtg aagggttta	1133
cccaagcgat attgccgtcg agtggagag caacggacag ccagaaaaca attacaaaac	1193
caccccacct gtgctggact ccgatggag cttttcctg tacagcaagc tcacagtgg	1253

caagttccaga tggcaacagg gcaacgtgtt ttccctgtcc gtgatgcacg aggcctcca	1313
caaccactat acacaaaagt cccttcctt cagcccgagga	1353

<210> 77

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 77

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
450		

<210> 78

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA

<220><221> CDS

<222> (1)..(3)

<223> nnn= CAG or CAA

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223>

> n is a, c, g, or t

<400> 78

nnn gtccagctgc aggaatccgg acccggcctg gtgaaggcta gccagaccct	53
Xaa	
1	
gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccctact actggccttg	113
gattaggcag cacccggca agggcctgga atggatcgcc tccatccact acagcggcct	173
gacctattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agcgtcgaca caagcaagaa	233
ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgcccac accggcgtgt attattgcgc	293
cagagacgtg gacgactctt ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
cacaacagtg acagttagca ggcgttagcac aaaaggacca agcgtgttc cactggcacc	413
tagcagcaaa tccaccagcg gcgaaacagc agccctcggg tgcctggta aggattactt	473
ccctgagcca gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacatt	533
ccccgctgtg ctgcaatcca gcgactgta tagcctcagc tccgtcgta cagtccttc	593
cagcagcctg ggcacacaga cttacatttca acacgtgaac cacaacacctt ccaacactaa	653
ggtggacaaa aaggtggaac ccaaattctg tgataagacc catacatgcc cacattgtcc	713
cgctcctgag ctgctgggg gacattccgt ctttctgttt cttccaaaac caaaagacac	773
actcatgatc agccggaccc cggaaatcac ctgtgtggtg gtggacgtca gcccacgaa	833
tccagaggta aagttaattt ggtacgtgaa tggagtgaa gtccacaacg caaaaaccaa	893
accttagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgttca	953
ccagggactgg ctcaatggca aaggtataa gtgcaagggtg agcaacaagg ccctgcctgc	1013
accaattttagg aaaacaatta gcaaggcaaa gggcagcca cggaaacccc aggtgtatac	1073

cctgccccca agccggatg aactgaccaa aaaccaggc agcctgacat gcctggtaaa 1133

agggttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtggagagc aacggacagc cagaaaacaa 1193

ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatggagc ttttcctgt acagcaagct 1253

cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgtt tcctgctccg tcatgcacga 1313

ggccctccac aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccagga 1362

<210> 79

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 79

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Gly

20	25	30
----	----	----

Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Leu Glu

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

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

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

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

<210> 80
<211> 1362
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA	
<220><221> CDS	
<222> (1)..(3)	
<223> nnn=GAA or GAG	
<220><221> misc_feature	
<222> (1)..(3)	
<223> n is a, c, g, or t	
<400> 80	
nnn gtccagctgc aggaatccgg acccgccctg gtgaaggcta gccagaccct	53
Xaa	
1	
gagcctgacc tgtaccgtgt ccggcggaag catctattcc ggccctact actggtcctg	113
gattaggcag cacccggca agggcctgga atggatcgac tccatccact acagcggcct	173
gaccttattac aaccctccc tgaagtccag ggtgaccatc agegtcgaca caagcaagaa	233
ccagttctcc ctcaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgcccgtgt attattgcgc	293
cagagacgtg gacgactctt ccggagacga gcactacggc atggacgtct ggggccaggg	353
cacaacagtg acagttagca gcgctagcac aaaaggacca agcgttttc cactggcacc	413
tagcagcaa tccaccagcg gcgaaacagc agccctcggt tgccctggta aggattactt	473
ccctgagcca gtcacagtgt cctgaaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt	533
ccccgctgtg ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtccttc	593
cagcagcctg ggcacacaga cttacatttca caacgtgaac cacaacacctt ccaacactaa	653

ggtgtgacaaa aagggtgaaac ccaaattcctg tgataagacc catacatgcc caccttgcc	713
cgcctcgttag ctgctgggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac	773
actcatgatc agccggaccc ccgaagtac ac tggatggta gtggacgtca gccacgaaga	833
tccagaggta aagtcaatt ggtacgtgta tggatggaa gtccacaacg caaaaaccaa	893
acctagagaa gaacagtaca atagcacata cagggtggta tccgtcctga cagtgtcca	953
ccagagactgg ctaatggca aagagtataa gtgcaagggtg agcaacaagg ccctgcgtgc	1013

accaattttag aaaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cgaaaacccc aggtgtatac	1073
cctggcccca agccggatg aactgaccaa aaaccaggta agcctgacat gcctggtaa	1133
agggttttac ccaagcgata ttgccgtcga gtggagagc aacggacagc cagaaaacaa	1193
ttacaaaacc accccacctg tgctggactc cgatggagc ttttcctgt acagcaagct	1253
cacagtggac aagtccagat ggcaacaggg caacgtgtt tcctgctccg tcatgcacga	1313
ggccctccac aaccactata cacaaggta cctctccctc agccagga	1362

<210> 81

<211> 607

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Glu Cys Val Thr Gln Leu Leu Lys Asp Thr Cys Phe Glu Gly Gly Asp

1 5 10 15

Ile Thr Thr Val Phe Thr Pro Ser Ala Lys Tyr Cys Gln Val Val Cys

20 25 30

Thr Tyr His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Thr Phe Thr Ala Glu Ser Pro

35 40 45

Ser Glu Asp Pro Thr Arg Trp Phe Thr Cys Val Leu Lys Asp Ser Val

50 55 60

Thr Glu Thr Leu Pro Arg Val Asn Arg Thr Ala Ala Ile Ser Gly Tyr

65 70 75 80

Ser Phe Lys Gln Cys Ser His Gln Ile Ser Ala Cys Asn Lys Asp Ile

85 90 95

Tyr Val Asp Leu Asp Met Lys Gly Ile Asn Tyr Asn Ser Ser Val Ala

100 105 110

Lys Ser Ala Gln Glu Cys Gln Glu Arg Cys Thr Asp Asp Val His Cys

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Asn Ile Cys Leu Leu Lys His Thr Gln Thr Gly Thr Pro Thr Arg Ile

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Leu Ser Asn Leu Ala Cys Ile Arg Asp Ile Phe Pro Asn Thr Val Phe

180	185	190
-----	-----	-----

Ala Asp Ser Asn Ile Asp Ser Val Met Ala Pro Asp Ala Phe Val Cys

195	200	205
-----	-----	-----

Gly Arg Ile Cys Thr His His Pro Gly Cys Leu Phe Phe Thr Phe Phe

210	215	220
-----	-----	-----

Ser Gln Glu Trp Pro Lys Glu Ser Gln Arg Asn Leu Cys Leu Leu Lys

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245	250	255
-----	-----	-----

Leu Ser Gly Phe Ser Leu Gln Ser Cys Arg His Ser Ile Pro Val Phe

260	265	270
-----	-----	-----

Cys His Ser Ser Phe Tyr His Asp Thr Asp Phe Leu Gly Glu Glu Leu

275	280	285
-----	-----	-----

Asp Ile Val Ala Ala Lys Ser His Glu Ala Cys Gln Lys Leu Cys Thr

290	295	300
-----	-----	-----

Asn Ala Val Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Thr Pro Ala Gln Ala Ser

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

Leu Arg Leu Cys Lys Met Asp Asn Glu Cys Thr Thr Lys Ile Lys Pro

355	360	365
-----	-----	-----

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Ile Ile Gly Asn Gln Trp Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Tyr

405 410 415

Gly Val Glu Ser Pro Lys Ile Leu Arg Val Tyr Ser Gly Ile Leu Asn

420 425 430

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

435 440 445

Ile Ile His Asp Gln Tyr Lys Met Ala Glu Ser Gly Tyr Asp Ile Ala

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Arg Asn Val Ile Tyr Thr Asp Cys

485 490 495

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

500 505 510

Thr Leu Gln Lys Ala Lys Ile Pro Leu Val Thr Asn Glu Glu Cys Gln

515 520 525

Lys Arg Tyr Arg Gly His Lys Ile Thr His Lys Met Ile Cys Ala Gly

530 535 540

Tyr Arg Glu Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro

545 550 555 560

Leu Ser Cys Lys His Asn Glu Val Trp His Leu Val Gly Ile Thr Ser

565 570 575

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

580 585 590

Val Val Glu Tyr Val Asp Trp Ile Leu Glu Lys Thr Gln Ala Val

595 600 605

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 82

Asp Ile Phe Pro Asn Thr Val Phe

1 5

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protein

<400> 83

Pro Ser Thr Arg Ile Lys Lys Ser Lys Ala Leu Ser Gly

1 5 10

<210> 84

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-RSV Kappa Light Chain

<400> 84

Met Ala Pro Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala

1 5 10 15

Met Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala

20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

85 90 95

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 85

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-RSV IgG4 HC S228P

<400> 85

Met Ala Val Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala

1 5 10 15

Met Arg Cys Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys

20 25 30

Pro Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

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

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

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

 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Gly Lys
 465