

(19)
(12)

(KR)
(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07K 16/42

(11)
(43)

2002 - 0007366
2002 01 26

(21)	10 - 2001 - 7013103
(22)	2001 10 13
	2001 10 13
(86)	PCT/EP2000/03288
(86)	2000 04 12

(87)

WO 2000/63252
2000 10 26

(81)

:

- 가 ,

가 ,

가 ,

가 ,

가 ,

가 ,

가 ,

가 ,

가 ,

가 ,

AP ARIPO : , 가 ,

EA :

EP :

OA OAPI : , 가 ,

(30) 9908533.4 1999 04 14 (GB)

(71)

- 4056 35

(72)

- 2362 9

- 3007 8

- 3007 8

$$(74)$$

:

(54)

-

IgE C ε E

-

() , IgE -

-

,

BSW17

.

, IgE - ,

E(IgE)

-

.

-

.

IgE C ε 3

IgE

-

.

(Fc ε RI)

IgE

-

.

IgE -

- IgE

,

.

.

() ,

.

.

,

.

,

.

IgE . IgE ,
 "Y" 2 가 , 2 가 (V_L) (C_L) 가 (V_H) ,
 IgE C_H1, C_H2, C_H3, C_H4(C_ε1, C_ε2, C_ε3, C_ε4) 4 가 2
 " (arm)" 가 가 ,
 2 Fab' Fab' F(ab')₂ " (tail)"
 가 Fc . Fc 가 Fc
 Fc . Fc
 , IgE Fc_εRI IgE (C_ε3) Fc_εR
 Iα - (α2) -
 Fc_ε C_ε3 Fc_εRIα α2
 gE . IgE Fc_εRI(K_d ≅ 10⁻¹⁰ M) I
 , IgE C_ε3
 IgE 가 Fc_εRIα 가
 가 .
 가 , 가
 가 C_ε3 Fc_ε/Fc_εRI
 가 1:1 .
 : IgE Fc ()
 , - IgE Fab' Fc (IgE) 가 .
 , (1).
 , Fc IgE - / , IgE가 IgE
 , IgE Fc " "
 IgE - IgE 가
 가 IgE 가 .
 IgE/IgERI - 가 가 가 가
 IgE .

" "

IgG
C ε 4 Fc ε

BSW17 ECACC 1996 12 19 BSW17 96121916

2

IgE -
BSW17 -
, b) B
- IgE

a) IgE/IgERI
IgE

IgE BSW17

IgERI B IgE BSW17 - , IgE/
가 BSW17 , BSW17
BSW17 - 가

가

가
IgE 가

IgE

BSW17
[Jerne N., Ann. Immunol. 125C (1974)373] , (Ab1) 가
가

(anti - id) (Ab2) (3).
" "

(Ab1) ()
Ab2 β - (Ab2) 가
(Ab3) Ab1 , Ab1
가 . hIgE/BSW17 , IgE BSW17 Ab1
, - BSW17 Ab2 BSW17 hIgE ()

, Ab2 BSW17 BSW17 - (Ab3) () -
BSW17 , () Ab3 IgE , Ab2
hIgE ,
가

E25(olizumab) CGP56901 IgE C ε 3
BSW17 - " BSW17 - "

, IgE (Fc ε RI) IgE C ε 3
 - IgE .
 .
 ,
 4 35, 36, 37 38
 (, Fab), (,) (" "
 1 5 , 1
);
 5a 5d 2, 4, 6 8 , () , -
 ;
 5a, 5b, 5c 5d, 2, 4, 6 8 , CDR 10
 , 1 , 2 , 3 CDR
 , () , 가
 .
 - IgE , " 60 % ,
 90 % , 99 % .
 가 , ,
 , IgE - ,
 , IgE C ε 3 , BSW17 - , IgE
 , IgE - 가
 , IgE -
 , IgE - ,
 ;
 ; IgE -
 .
 , - IgE IgE
 IgE C ε 3 , BSW17 - IgE

DNA

(, IgE)
 Fab
 B
 SW17 . BSW17 Fab -
 Fab , BSW17 가
 BSW17 -
 B IgE/IgERI IgE , BSW17 - Fab
 " " 가 IgE -
 가

BSW17 - G 가 (V -) (C -)
 . 2 (52 43)
 BSW17 V -
 가 (CDR) (FR) IgE BSW17 . cDNA
 52 43 5a 5d(1 8) . 52
 (L.C.)₂ " Fab - " BSW17 - 4A
 4C ,

12a 12d(35 38)

가 ,
 , IgE Fc
 가 - 가

0.05mg 5mg, 1mg .
 , 14 28 () .

(Fab ,)

가 , 가
 가 " " 가
 가 ,

[J. Immuno. 111(1973)260 - 268, J. Immuno. 133(1979)302 - 308, J. Immuno. 98(1967)893 - 900 Am. J. Physiol. 19
 9(1960)575 - 578]

[(KLH)],

CRM197

[Lepow. M. L., et al., J. Infectious Diseases 150(1984)402 - 406, Coen Beuv

ery, E. et al., Infection and Immunity 40(1983)39 - 45]

CRM197 - 52 , CRM197 - (PPD) (1) T - " T - "), (2) 가 T - (3) 가 ,

- N - , 가 () , 가 () 1 - - 3 - (3 -) 가 .

1 5 , 가 5 10 1 6 ,

1 5 , - 가 5 10 1 6 ,

가 IgE - , " " , 가

1: IgE .

2: - hIgE BSW17 .

3: - .

BSW17 hIgE - BSW17(Ab1) 3(Ab3) 가 Ab2

4: 3 BSW17 .

A: - BSW17, 52(SDS426); : (L.C.)₂ (36)

B: - BSW17, 52(SDS427); Fab: F_{AB} (35 36)

C: - BSW17, 43(SDS463); Fab: F_{AB} (37 38)

5: - BSW17 Fab : DNA .

가 (; CDR) .

5a: 52; 가 (1 2) (CDR1: 39 40; CDR2: 41 42; CDR3: 43 44).

5b: 52; 가 (3 4) (CDR1: 45 46; CDR2: 47 48; CDR3: 49 50).

5c: 43; 가 (5 6) (CDR1: 51 52; CDR2: 53 54; CDR3: 55 56).

5d: 43; 가 (7 8) (CDR1: 57 58; CDR2: 59 60; CDR3: 61 62).

6: - BSW17 rFab IgE C ε 3 .

A: , - Fab, 52, (hIGE, C ε 3: 25; 52: 26),

- Fab, 52, , 1(hIGE, C ε 3: 27; 52: 28),

- Fab, 52, , 2(hIGE, C ε 3: 29; 52: 30).

B: , - Fab, 43, (hIGE, C ε 3: 31; 43: 32),

- Fab, 43, (hIGE, C ε 3: 33; 43: 34).

Fc ε : , Fab 가 (CDR) ().

7: IgE - CHO α - BSW17 rFab FITC - BSW17 .

8: IgE - - BSW17 .

- ELISA hIgE/ - : hIgE - - BSW17
가 4 가 ,
LE27(1μg/ml) 가 가 IgG - hIgE
IgG - HRP

□ = hIgE/SDS410 ,

o = hIgE/SDS411 .

9: Balb/c - BSW17 .

■ = 1; ● = 2; ▼ = 3; ▲ = 4; = 5

A: - BSW17.52; (SDS426),

B: - BSW17.52; Fab(SDS427),

C: - BSW17.43; Fab(SDS463),

O.D. ,
O.D. 0.05 .

10: - - HlgE/Fc ε RI α .

A: ■ = BSW17

● = - 52; (SDS410)

= - 52; Fab(SDS411)

▼ = - 52; ()

B: ■ = BSW17

● = - 43 Fab(SDS476)

11: (n=2) PCA .

A: : - BSW17.52; (SDS426),

B: : - BSW17.52; Fab(SDS427),

C: : - BSW17.43; Fab(SDS463).

IgE(JW8) , (PCA) . PCA
4 , PCA
p 2
x - .

12: 3 BSW17 - .

12a: - BSW17, 52: 가 (35),

12b: - BSW17, 52: 가 (36),

12c: - BSW17, 43: 가 (37),

12d: - BSW17, 43: 가 (38).

(L.C.)₂ 52 4A 가 12b (36) .

Fab 52 4B 가 12b (36) 12a
(35) .

(Fab 43 4C 가 12d (38) 12c
(37) .

anti - id = -

ABTS = [2,2' - (3 - -)]

BSA =

BSW17 = - - IgE ; C ε 3

CDR =

C ε 3 = IgE

C ε 4 = IgE

C ε E =BSW17 C ε 3

C ε M =BSW17 C ε 4

cfu = -

ELISA =

Fab = 2 3

Fc ε RI; IgERI = IgE

Fc ε RI α = IgE , α

FCS =

FR =

FITC = -

HRP =

HSA =

(h)IgE = () E

mAb =

MNC =

NIP = 3 - - 4 - -

p.c. =

Phab = Fab (Fab)

PBS = -

PCA =

PWM =

r =

RT =

SPR =

1 1: .

a)

(MNC) 가 . 가

- 0.5ml (Te Anatoxal
Bern, Swiss Serum and Vaccine Institute, Bern, Switzerland). MNC 7 , (Lymphop
rep, Pharmacia, Milwaukee, WI, USA) IL - 2 10^3 U/ml (Sigma, St - Louis, MO, USA),
50 μ g/ml (Staphylococcus aureus Cowan strain 1, Calbiochem, La Jolla, CA, USA) RPMI - 1640
(Seromed, Basel, Switzerland) 1:1000 가 RPMI - 1640 3
RNA - [Chomczynski, P. and Sacchi,
i, N., Anal. Biochem. 162(1987)156] D ,
O RhD+ 2ml . MN
C 18 , IL - 2 10^3 U/ml 1
0 μ g (PWM; Sigma L9379, Buchs, Switzerland) RPMI - 1640 3 , RNA
.
.
RPMI - 1640
MNC
B CD19 - MNC
RNA - .
DNA pComb3 [CA, USA; Barbas III, C.F. and Lerner, R.A., Com
panion Methods Enzymol. 2(1991)119] (Scripps Research Institute La Jolla)
. pComb3 VCSM13 XL1 - Blue (Stratagene;
La Jolla, CA, USA) .

b)

3 . MNC BS ,

18 MNC LD2 ,

B - MNC CT RNA

RNA 10 μ g (dT) (400ng) cDNA

(Boehringer Mannheim, Germany)가 M - MuLV

PCR [Vogel, M. et al., E.J. of Immunol. 24(1994)1200]

, PCR 100 μ l 10mM MgCl₂, 5 μ l cDNA, 5' 3' 150ng , 4

dNTP가 200 μ M 2U/ml (Perkin Elmer, NJ, USA) -

Fab PCR (

). , V_H 6 6 가 ,

3' y1 y3

PCR - XhoI/SpeI SacI/XbaI (Boe

hringer Mannheim, Germany) , PCR

. XhoI/SpeI - Fd SacI/XbaI - pComb3

, XL1 - Blue [Barbas III, C.F. Lerner, R.A., Companion

Methods Enzymol. 2(1991)119] . XL1 - Blue

BS, LD2 CT 1 $\times$ 10⁷ , 7.

7 $\times$ 10⁶ 3 $\times$ 10⁶ cfu(colony forming units)

c) PCR 프라이머

VHI 5'-CAC TCC CAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GG-3'
(Seq.id.no.9);

VHII 5'-GTC CTG TCC CAG GTC AAC TTA CTC GAG TCT GG-3'
(Seq.id.no.10);

VHIII 5'-GTC CAG GTG GAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GG-3'
(Seq.id.no.11);

VHIV 5'-GTC CTG TCC CAG GTG CAG CTG CTC GAG TCG GG-3'
(Seq.id.no.12);

VHV 5'-GTC TGT GCC GAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GG-3'
(Seq.id.no.13);

VHVI 5'-GTC CTG TCA CAG GTA CAG CTG CTC GAG TCA GG-3'
(Seq.id.no.14);

CHI(yI) 5'-AGC ATC ACT AGT ACA AGA TTT GGG CTC-3'
(Seq.id.no.15);

VL(k) 5'- GT GCC AGA TGT GAG CTC GTG ATG ACC CAG TCT CCA-3'
(Seq.id.no.16);

CL(k) 5'- T CCT TCT AGA TTA CTA ACA CTC TCC CCT GTT GAA GCT
CTT TGT GAC GGG CGA ACT C-3'
(Seq.id.no.17);

VL(λ) 5'- C TGC ACA GGG TCC TGG GCC GAG CTC GTG GTG ACT CA-3'
(Seq.id.no.18);

CL(λ) 5'- G CAT TCT AGA CTA TTA TGA ACA TTC TGT AGG GGC-3'
(Seq.id.no.19).

2

2:

BSW17 -

(BSW - 17 -)

BSW17 - 4 - IgE mAb BSW17 - IgE
 mAb Le27 - - . 2 (Maxisorp, Nu
 nc) Le27(20 μ g/ml) 4ml 4 , PBS/2% 4ml 37 2
 . (BS, LD2 CT) 2×10^{12} cfu 4ml
 - 30 ,
 - , - Le27 - BSW17(20 μ g/ml) 4ml PBS/2%
 10 . 2 , PBS/0.1% 10 , PBS
 0.1M 500 μ l , PBS 3 ,
 pH2 BSA 1mg/ml 0.1M HCl 500 μ l .
 10 , 1M Tris.Cl(pH7.4) 250 μ l 2M Tris base 30 μ l .
 [Bawbas and Lerner, supra(1991)] XL1 - Blue
 , 가 3 , 가 cfu (2).

[1]

BSW17 Phabs	
a)	(cfu)
1	3×10^5
2	2×10^4
3	3×10^5
4	5×10^7
*a)	, 6×10^{12} Le27 20 μ g/ml - BSW17 20 μ g/ml 1

3 3: BSW17 -

(Machery - Nagel, Dueren, Germany)

PRISM Ready Reaction DyeDeoxy Terminator Cycle Sequencing Kit(Applied Biosystems, Germany)
 ABI 373A .

CH γ 1 (5' - CGCTGTGCCCCAGAGGT - 3')(20)

pCH (5' - GGCCGCAAATTCTATTTCAAGG - 3')(21).

C λ (5' - GAGACACACCAGTGTGGC - 3')(22),C κ (5' - CACAACAGAGGCAGTTCC - 3')(23)

pCL (5' - CTAAACTAGCTAGTCGCC - 3')(24).

(Microsynth; Balgach, Switzerland)

DNA

, BSW17 - 2 (52 43)
 , 가 (CDR) 가 5a 5d(1 8)

52 43 BSW17 - C ε 3 IgE (" ") (6a 6b; 25 34). , IgE IgE/IgERI .

4 4: BSW17 -

43 52 가 (5; 1 8) . 가 Fab Fa
pIII gIII Ni ²⁺ -

DNA (Macherey - Nagel, Dueren, Germany) SpeI NheI
gIII 가 4.7 kb DNA 가
DNA SpeI NheI 5' 3' DNA 6
, DNA XL1 - Blue 가
37 50μg/ml 11SB(Super
Broth) OD₆₀₀ 1.0 1mM β - D - (IPTG; Bio
finex, Praroman, Switzerland) 37 4 4 20
6000rpm (0.1M NaPO₄ 8M urea, pH8.0) 30ml
- 가 30 4 15,600rpm Fab , pH5.1
- 1ml 2 OD 280nm
pH4.9 (12%)SDS - PAGE PBS
가 4 12(35, 36, 37 38) SDS - PAGE (BSA)

5 5: BSW17 - - IgE BSW17 -

BSW17 IgE IgE BSW17 rFab
IgERI α - DNA (CHO)
[CHO α ; Blank, U. et al., Eur. J. Biol. Chem. 266 (1991) 2639]. 5x10⁴ CHO α
IgE B11 [Zuercher, A.W. et al., Immunol. Lett. 46(1995)49 - 57] 48ng
, FACS (PBS, 0.3% BSA, 0.002% NaN₃) 15 . FACS
15 BSW17(BSW17 - FITC)
- BSW17 rFabs 가 . 1.3nM BSW17 - F
ITC 50μl (40nM, 200nM, 1 μ M, 4 μ M 40 μ M) - - BSW17 rFabs 3
0 CHO α - BSW17 - FITC
15 . CHO α FACS FACS 100 μl 가 ,
488nm 가 FACSCalibur(Becton Dickinson) . (mc
/)
f) CHO α BSW17 BSW17 - BSW17 Fab 가 ,
- BSW17 Fab IgE BSW17 .

6 6: BSW17

(4B, 12a 12b 52) anti - BSW17 rFab
 (4A 12b; 36) IgE 가
 . 2 - BSW17 rFab 52 300 μ l
 /ml 1:1 ,
 2 3 0 (-) 7 ,

11 IgE) . anti - hIgE 4B 가 IgE(SUS - 가
 - IgE , hIgE - - BSW17 IgG
 CH - 4B IgE(SUS - 11 IgE) ,
 IgE - ELISA . SUS - 11 I
 gE 가 4 - hIgE LE27 - 가
 G - IgG - HRP 8 . Ig
 7: BSW17
 43 52 -
 . 5 Balb/c BSW17 5 μ g
 .
 1 SDS426= - - BSW17.52;
 2 SDS427= - - BSW17.52; Fab
 3 SDS463= - - BSW17.43; Fab
 42, 49 56 21 41 (5 μ g) 0, 20, 28, 35,
 . ELISA -
 가 IgG 1 μ g/ml
 1:50 - ((IgG - HRP)
 ahIgG) - IgG
 . ABTS .
 - (9).
 8 8: BSW17 IgE
 BSW17 IgE 가
 . IgE
 (SPR) .

SPR BIAcore (Biacore, Uppsala, Sweden) IgE
 IgG₃ CM5 , 1
 . 10pmole IgE SUS - 11 I
 gE . IgG₃ mAb ABL 364(ATCC HB 9324)
 . ABL 364 가 - hIgE
 ~13000RU .
 BIAcore 25 , HBS(10mM Hepes, pH=7.4, 150mM NaCl, 3.4m
 M EDTA 0.005% v/v surfactant P - 20) ,
 33 499nM . 5 μ l/ 1200
 HBS 1800 . 120 10mM HCl
 ABL 364
 ABL 364
 SPR BIAevaluation 3.0 . - /IgE
 , , K_a , K_d K_D = 1/
 K_A (K_A =) 3 .

폴리클로날(p.c.) 토끼 항-미모바디 Ig 제제와 hIgE와의
결합에서의 역학 상수(SRP/BIAcore)

골수종 IgE			SUS-11 IgE
BSW17	K_a (1/Ms)	n.d.	$0.8 \pm 0.3 \times 10^4$
	K_d (1/s)	n.d.	$4.2 \pm 0.9 \times 10^{-6}$
	K_D (nM)	n.d.	0.53 ± 0.33
a(항-id-BSW17.52; (SDS410))	K_a (1/Ms)	$2.1 \pm 0.8 \times 10^4$	$2.2 \pm 0.9 \times 10^4$
	K_d (1/s)	$2.8 \pm 0.5 \times 10^{-4}$	$2.3 \pm 0.2 \times 10^{-4}$
	K_D (nM)	13.3 ± 6.8	10.7 ± 3.3
a(항-id-BSW17.52;Fab) ²⁾ (SDS 411)	K_a (1/Ms)	$4.6 \pm 2.7 \times 10^4$	$2.5 \pm 1.0 \times 10^4$
	K_d (1/s)	$2.3 \pm 0.3 \times 10^{-4}$	$1.5 \pm 0.1 \times 10^{-4}$
	K_D (nM)	5.0 ± 2.2	6.0 ± 1.8
a(항-id-BSW17.43;Fab) ³⁾ (SDS476)	K_a (1/Ms)	u.d.	$2.2 \pm 0.4 \times 10^4$
	K_d (1/s)	u.d.	$1.6 \pm 0.1 \times 10^{-5}$
	K_D (nM)	u.d.	0.75 ± 0.02
a = 항 -	¹⁾ i.e. 항 -SDS426		
n.d. = 측정하지 않음	²⁾ i.e. 항 -SDS427		
	³⁾ i.e. 항 -SDS463		

nM	IgE	가	BSW17 -	(K _d
43 -	Fab(SDS463; 4C; -	-	- BSW17.43)	IgE -
	(K _D < 1nM).			
			, IgE	가 가 ,
9	9: BSW17 -			IgE가
25)	BSW17	Val(370) - Asn(383)	hIgE C ε 3	IgE가 Val(370) - Gly(379)(6;
		BSW17 - CDR		
		IgE -	IgE가	

hIgE/Fc ε RI α ELISA
Fc ε RI α (RI α - HSA - RI α ; DFR; 10)

hIgE(SUS - 11; 10A 1μg/ml 10B 0.1μg/ml) 16 +4 -
mAb BSW17 가 SDS410
- IgE Le27 1μg
가 가 가 Fc ε RI α - HSA - Fc ε RI α
(DFP) 1 37 DFP . O.D. %
SUS - 11 IgE 100% . 2
2%

BSW17 가 - hIgE
IgE가
BSW17 -
10 10: BSW17
(PCA) -

2 1
- BSW17 500μg
10 , PCA VI91, VI92, VI93 VI95 3 PCA
1

[2]

		()	PCA()
VI91	anti - id - BSW17.52; (SDS426; 4A)	0,21,54,92	0,30,61,105,203
VI92	anti - id - BSW17.52; (SDS426; 4A)	0,21,54,92	0,30,61,105,203
VI93	anti - id - BSW17.52;Fab(SDS427; 4B)	0,21,54,92	0,30,61,105,203
VI95	anti - id - BSW17.52;Fab(SDS427; 4B)	0,21,54,92	0,30,61,105,203
VI2	anti - id - BSW17.43;Fab(SDS463; 4C)	0,21,54,112	0,33,64,123
VI75	anti - id - BSW17.43;Fab(SDS463; 4C)	0,21,54,112	0,33,64,123

(10 15 mg/kg, i.m.; Ketalar, Parke Davis,
GB) IgE(JW8; Serotec, Oxford, U.K.)
IgE(JW8) NIP
Fc ε IgE(JW8) 가 (0, 2, 10, 50 250ng/ml) 30
100μl , BSA NIP 25mg NIP - BSA
(1%, 0.5ml/kg)
20 mm

PCA , PCA (AUG)
IgE(JW8) PCA 4
AUG

[3]

BSW17 -				
A				
	PCA			
	:anti - id BSW17.52; (SDS426; 4A)		:anti - id BSW17.52; Fab(SDS427; 4B)	
	VI91	VI92	VI93	VI95
0	11.6 ¹⁾ (100) ²⁾	10.6(100)	15.8(100)	15.6(100)
30	10.5(91)	10.5(99)	15.4(97)	16.8(108)
61	10.1(87)	1.8(17)	21.4(139)	16.5(106)
105	4.6(40)	2.1(20)	5.6(35)	7.0(45)
203	9.8(84)	6.3(59)	12.6(80)	11.2(72)
B				
	PCA			
	:anti - id BSW17.43; Fab(SDS463; 4C)			
	VI2		VI75	
0	15.8(100)		15.8(100)	
33	16.5(104)		18.9(120)	
64	9.8(62)		13.0(82)	
124	16.8(106)		18.9(120)	
*1)	IgE(JW8)		(AUG)	
PCA				
*2)	-	PCA , 0	PCA 100%	

- PCA (0) 가 , BSW17 P
CA 52 (SDS426; 4A) 60 83%(PCA 40
17) . 52 Fab(SDS427; 4B) PCA가 55 65%(PCA 4
5 35) . 18 38%(PCA 82 62) PCA 43 Fab(SDS463;
4C) , 43 Fab 52 BSW17 - hIgE

52 (VI92)
PCA 3 , 43 Fab ,
가 .
PCA , 4
11 .
PCA (- -)
PCA - IgE BSW17

(57)

1.

IgE C ε 3 IgE -
().

2.

1 , BSW17 - .

3.

1 , 4(35, 36, 37 38) Fab ()

4.

1 , 5a, 5b, 5c 5d(2, 4, 6 8) .

5.

1 , CDR 10 , 5
a(2, 40, 42 44), 5b(4, 46, 48 50), 5c(6, 52, 54 56)
5d(8, 58, 60 62) 1 , 2 , 3 CDR

6.

1 , IgE C ε 3 (26, 28, 30, 32 34) 52 43
6a 6b .

7.

1 4
, 가 .

8.

IgE - , , , ,
, IgE - , 1 6 .

9.

IgE - 가 1 6
, IgE - .

10.

1 6 ,

IgE -

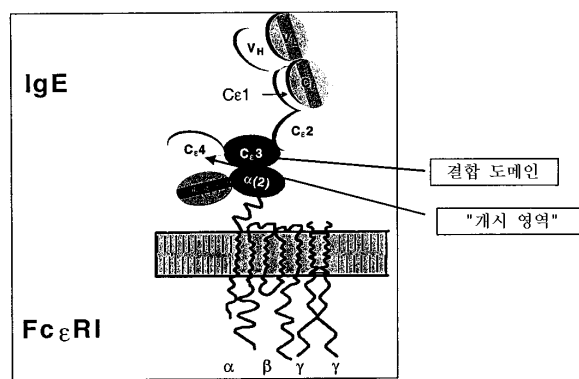
IgE Cε3

IgE

BSW17

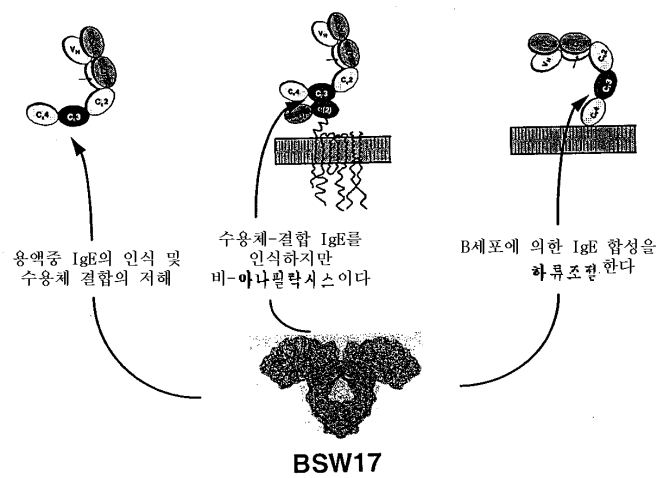
1

IgE와 그의 고친화성 수용체 사이의 결합



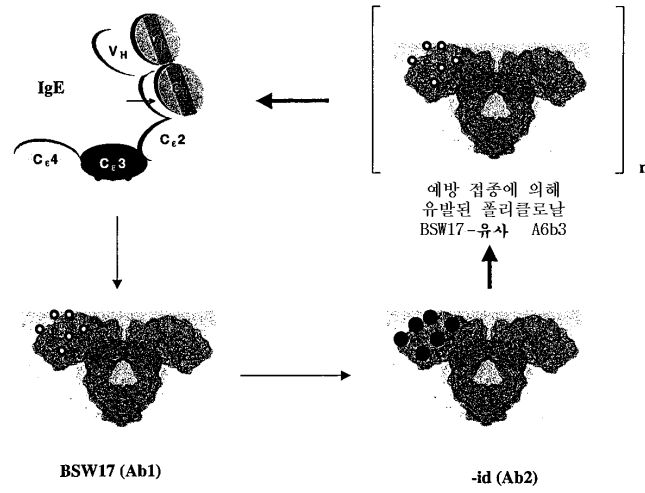
2

모노클로날 항-hIgE 항체 BSW17의 특성

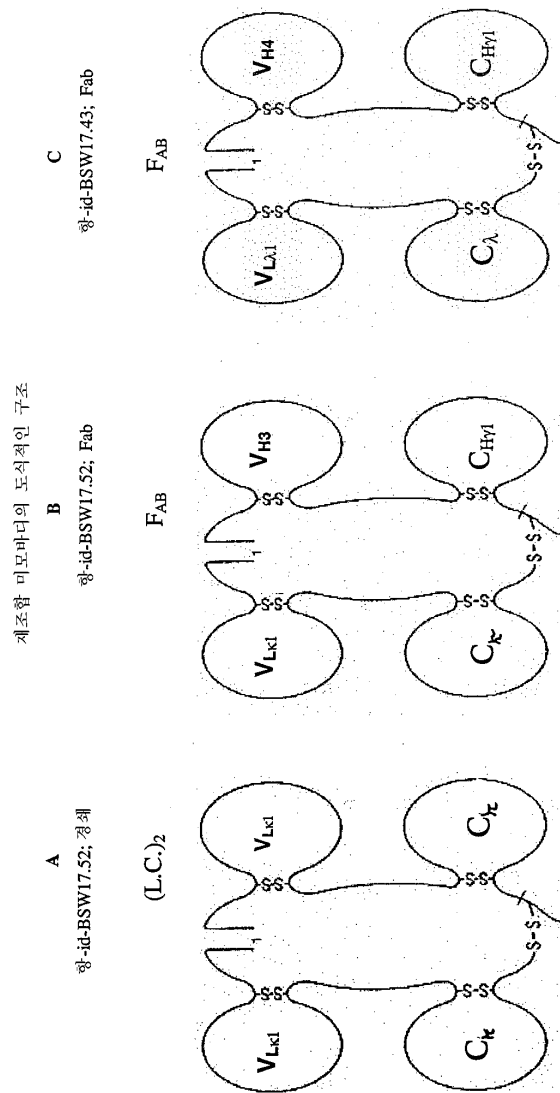


3

항-이리오라임! 네트워크



4



5a

항-BSW17 Fab 클론 52:가변성 중쇄:바타리오파지:에 디스플레이하고 아미노산 서열을 추정한 인간 면역글로불린의 DNA 서열
 조가변성 영역(상보성 결정 영역:CDR)은 이탤릭체로 나타낸다

5'	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	L	L	E	GAG	TGG	GGG	G	G	GGC	CTG	L	V	GTC	AAG	CCT	GGG	GGG	G	TCC	CTG	54
	Q	V	K	L	L	L	E	S	GAG	TGG	GGG	G	G	GGC	CTG	L	V	V	K	P	G	G	S	L		
	AGA	CTC	TCC	TGT	GCA	A	V	S	GGA	TCT	GGA	G	F	TTC	ACC	TTC	F	<i>CDR1</i>	<i>AAAT</i>	<i>TAAT</i>	<i>ATG</i>	<i>ATG</i>	<i>AAAC</i>	TCGG	108	
	R	L	S	C	A	V	S	S	GGA	TCT	GGA	G	F	TTC	ACC	TTC	F	<i>CDR1</i>	<i>AAAT</i>	<i>TAAT</i>	<i>ATG</i>	<i>ATG</i>	<i>AAAC</i>	N	W	
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	P	G	G	GGG	AAG	GGA	G	L	GAG	TGG	W	V	<i>CDR2</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	CGA	162	
	V	R	Q	A	P	G	G	K	GGG	AAG	GGA	G	L	GAG	TGG	W	V	<i>CDR2</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	<i>ATTC</i>	S	R	
	<i>AAAT</i>	<i>TCT</i>	<i>TAC</i>	<i>ATA</i>	<i>TAC</i>	<i>Y</i>	<i>Y</i>	<i>A</i>	<i>GCA</i>	<i>GAC</i>	<i>GAC</i>	<i>GAC</i>	<i>TCA</i>	<i>GTG</i>	<i>AAG</i>	<i>G</i>	<i>G</i>	<i>CDR3</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	AGA	216	
	N	S	Y	I	Y	Y	Y	A	D	S	D	S	S	GTG	AAG	K	V	<i>CDR3</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	R		
	GAC	AAC	GCC	GAG	AGT	ACC	T	L	TAT	TAT	TAT	Y	L	CAA	ATG	GAC	AAC	252	AAC	CTG	GGA	GTC	GAA	270		
	D	N	A	E	S	T	T	L	TAT	TAT	TAT	Y	L	CAA	ATG	GAC	AAC	252	AAC	CTG	GGA	GTC	GAA	D		
	ACG	GCT	GTC	TAT	TAT	TAT	F	C	ACG	ACG	ACG	S	G	GGC	CGC	CGC	CGC	<i>CDR3</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	324		
	T	A	V	Y	F	F	C	T	ACG	ACG	ACG	S	G	GGC	CGC	CGC	CGC	<i>CDR3</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	G		
	ACC	CTG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCT	TCT	TCT	TCT	TCT	S	S	GGC	CGC	CGC	CGC	<i>CDR3</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	3		
	T	L	V	T	V	S	S	S	TCC	TCT	TCT	S	S	GGC	CGC	CGC	CGC	<i>CDR3</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	<i>CGC</i>	Q		

5b

항-HSW17 Fab 클론 52:가변성 경쇄:바테리오파지에 디스플레이하고 아미노산 서열을 추정한 인간 면역글로불린의 DNA 서열
 추가변성 영역(상보성 결정 영역:CDR)은 이탤릭체로 나타낸다

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCA	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC	54
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	
	ATC	ACT	TGT	CGG	GCT	AGT	CAG	GGC	ATT	AAC	AAT	TAT	TTA	GCC	TGG	TTT	CAG	CAG	108
	I	T	C	R	A	S	Q	G	I	N	N	Y	L	A	W	F	Q	Q	
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	TCC	CTG	ATC	TAT	AGT	GCA	TCC	ATT	TTG	CAA	AGT	162
	K	P	G	K	A	P	K	S	L	I	Y	S	A	S	I	L	Q	S	
	GGG	GTC	CCA	TCC	AAG	TTC	AGC	GGC	AGT	GGG	TCT	G	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	216
	G	V	P	S	K	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	
	ATC	AGC	AAC	CTG	CAG	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAT	TAC	TGC	CAA	CAA	TAT	AAT	270
	I	S	N	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	
	TAT	TAT	CCG	CTC	ACT	TTC	GGC	GGA	GGG	ACC	AAG	GTG	GAG	ATC	AAA	3'			
	Y	Y	P	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K				

5c

항-B5W17 Fab 클론 43:가변성 경쇄:박테리오파지에 디스플레이하고 아미노산 서열을 추정한 인간 면역글로불린의 DNA 서열
초가변성 영역(상보성 결정 영역;CDR)은 이탤릭체로 나타낸다

5'	GAG	CTC	GTG	GTG	ACT	CAG	CCT	GCC	TCC	GTG	TCT	GGG	TCT	CCT	GGA	CAG	TCG	ATC	54
	E	L	V	V	T	Q	P	A	S	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	
	ACC	ATC	TCC	TGC	ACT	GGA	ACC	AGA	AGT	GAC	GTT	GGT	GGT	TAT	AAC	TAT	GTC	TCC	108
	T	I	S	C	T	G	T	R	S	D	V	G	G	Y	N	Y	V	S	
	TGG	TAC	CAA	CAA	CAC	CCA	GGC	AAA	GCC	CCC	AAA	CTC	ATG	ATT	TAT	GAT	GTC	AGT	162
	W	Y	Q	Q	H	P	G	K	A	P	K	L	M	I	Y	D	V	S	
	AAT	CGG	CCC	TCA	GGG	GTT	TCT	AAT	CGC	TTC	TCT	GGC	TCC	AAG	TCT	GGC	AAC	ACG	216
	N	R	P	S	G	V	S	N	R	F	S	G	S	K	S	G	N	T	
	GCC	TCC	CTG	ACC	ATC	TCT	GGG	CTC	CAG	GCT	GAG	GAC	GAG	GCT	GAT	TAT	TAC	TGC	270
	A	S	L	T	I	S	G	L	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	
	CDR3	AGC	TCA	TAT	ACA	AGC	AGC	ACT	CTC	GGG	GTC	GTC	GTC	GTC	GTC	ACC	AAG	TTG	324
	S	S	Y	T	S	S	S	T	L	G	V	F	G	G	G	T	K	L	
	ACC	GTC	CTA	GGT	CAG	CCC	3'												
	T	V	L	G	Q	P													

5d

항-BSW17 Fab 클론 43:가변성 경쇄:박테리오파지에 디스플레이하고 아미노산 서열은 추정된 인간 면역글로불린의 DNA 서열 초기변성 영역(상보성 결정 영역;CDR)은 이탤릭체로 나타낸다

5'	GAG E	CTC L	GTG V	ACT T	CAG Q	18	CCT P	GCC A	TCC S	27	GTG V	TCT S	36	TCT G	GGA Q	45	CAG S	TCG I	ATC S	54
	63	72	81	90	99	108														
ACC T	ATC I	TCC S	TGC C	ACT T	GGG G	CDR1	ACC T	AGA R	AGT S	81	GAC D	GTT V	GGT G	GGT G	TAT Y	AAC N	TAT Y	GTC V	TCC S	108
	117	126	135	144	153	162														
TGG W	TAC Y	CAA Q	CAA Q	CCA H	GGC P	CCC A	AAA G	AAA K	CTC A	135	CCC P	AAA K	CTC L	ATG M	TAT I	ATC Y	GAT D	GTC V	AGT S	162
	171	180	189	198	207	216														
AA N	CGG R	CCC P	TCA S	GGG V	TCT S	ATC N	ATC N	CGC R	TTC F	171	TTC F	TCT S	GGC G	TCC S	AAG K	TCT S	GGC G	AAC N	ACG T	216
	225	234	243	252	261	270														
GCC A	TCC S	CTG L	ACC T	ATC I	TCT S	GGG G	CTC L	CAG Q	GCT A	225	GCT A	GAG E	GAC D	GAG E	GCT A	GAT D	TAT Y	TAC Y	TGC C	270
	279	288	297	306	315	324														
CDR3	AGC S	TCA Y	TAT T	ACA S	AGC S	AGC S	AGC S	ACT T	CTC L	279	GGG G	GTG V	TTC F	GGC G	GGG G	ACC T	AAG K	AAG K	TTG L	324
	333	342	351	360	369	378														
ACC T	GTC V	CTA L	CTA G	CTA O	CTA P	3'														

6a

인간 IgE의 항-BSW17 rFab 및 Ce3 도메인사이의 아미노산 서열 상동성

항-Id Fab, 클론 52; 중쇄

370																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

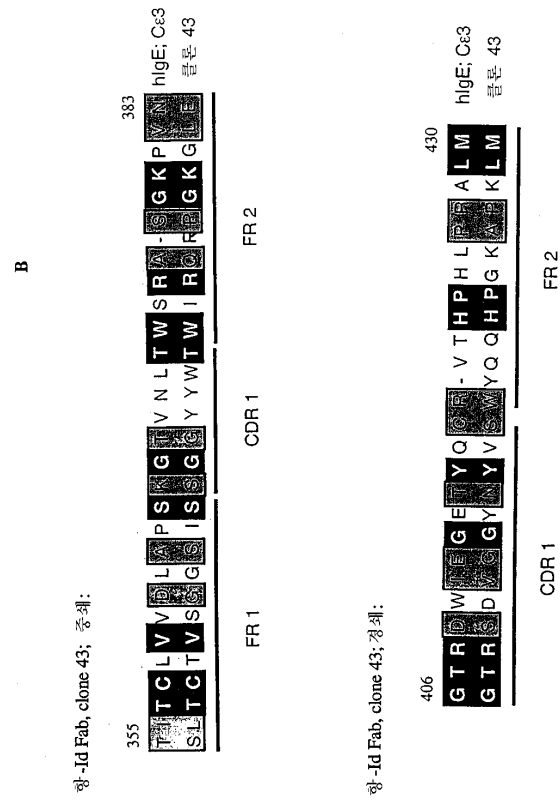
항-Id Fab, 클론 52; 중쇄; 정렬 1:

343	358
P S P F D L F R K S P T T T C	hIgE, Cε 3
P S S L S A S V G D R V T T T C	클론 52
FR 1	

항-Id Fab, 클론 52; 중쇄; 정렬 2:

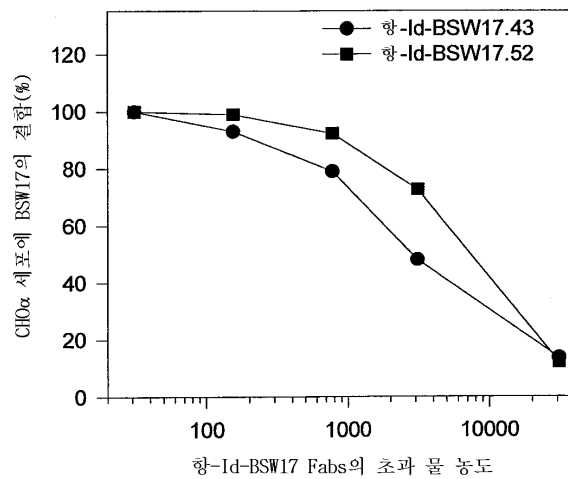
370	379
V N L T W S R - G	hIgE, Cε 3
V T T - G R A S Q G	클론 52
FR 1	CDR 1

6b



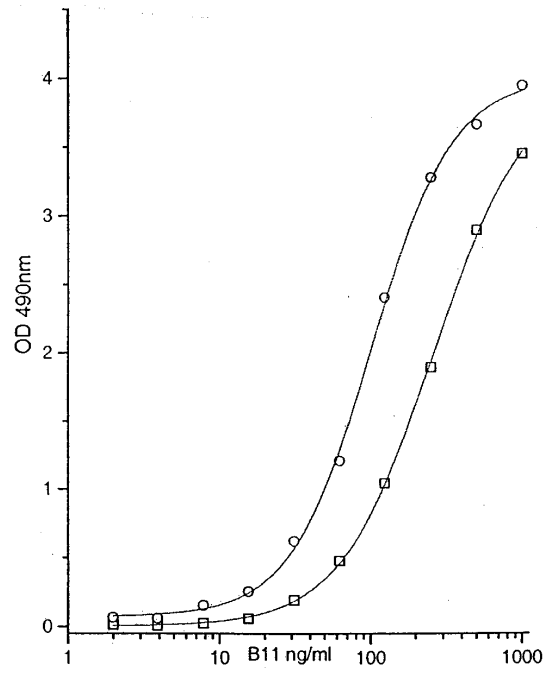
7

IgE-프라이밍 CHO α 세포 상의 항-id BSW17rFab와 FITC-표지 BSW17과의 경쟁적인 결합

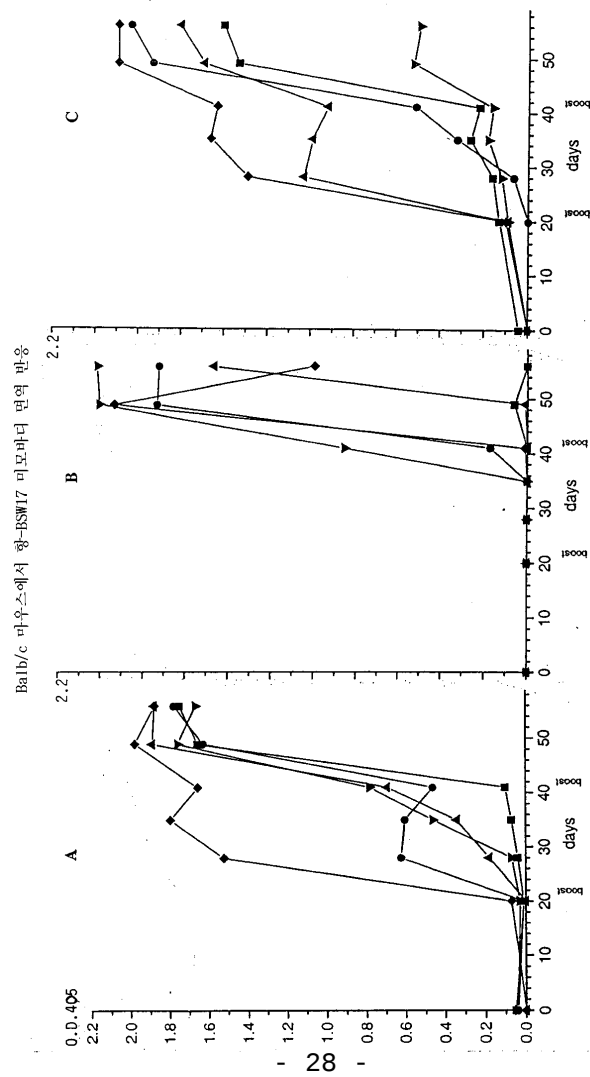


8

친화성-정제 토끼 항-BSW17 미모바디 면역글로불린의 인간 IgE에 대한 결합



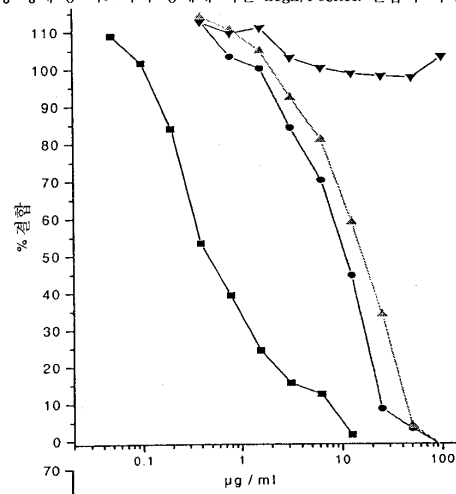
9



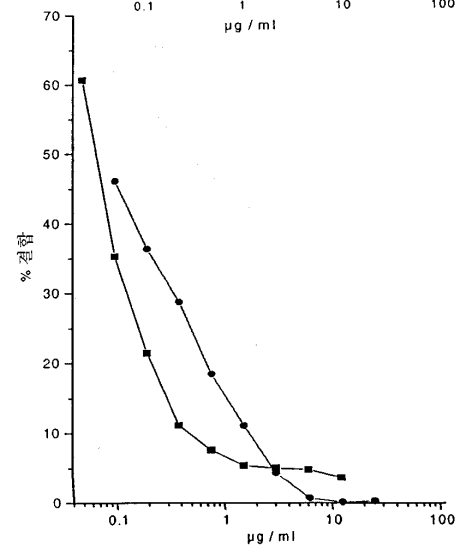
10

면역천화성-정제 항-디모바디 항체에 의한 hIgE/FcεRIα 결합의 저해

A



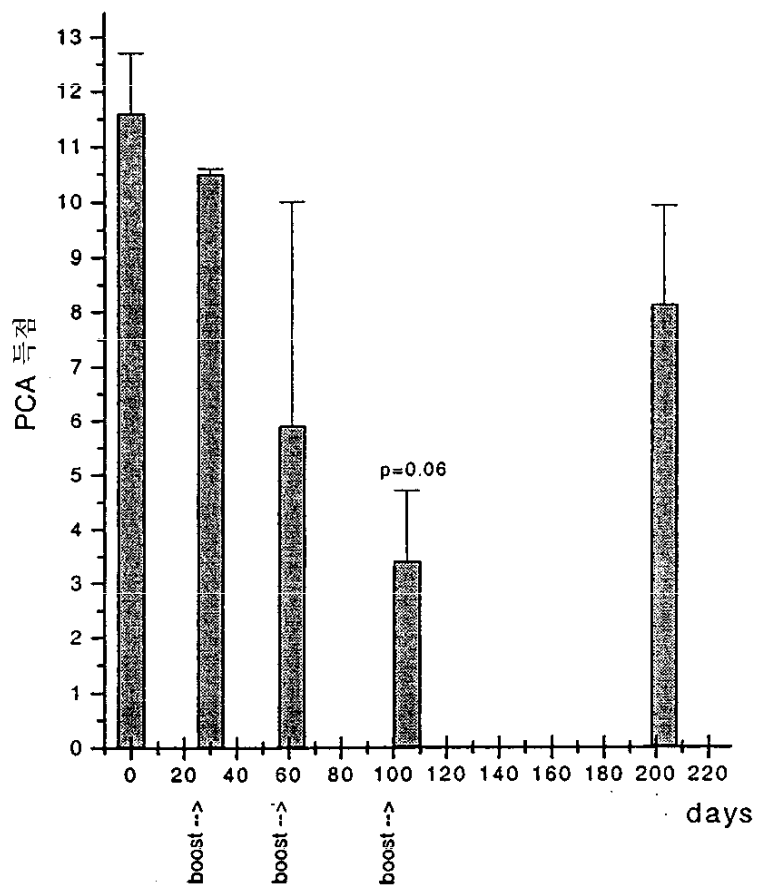
B



11a

다른 미모바디 제제로 면역화한
리서스 원숭이 그룹(n=2)의 PCA 득점도

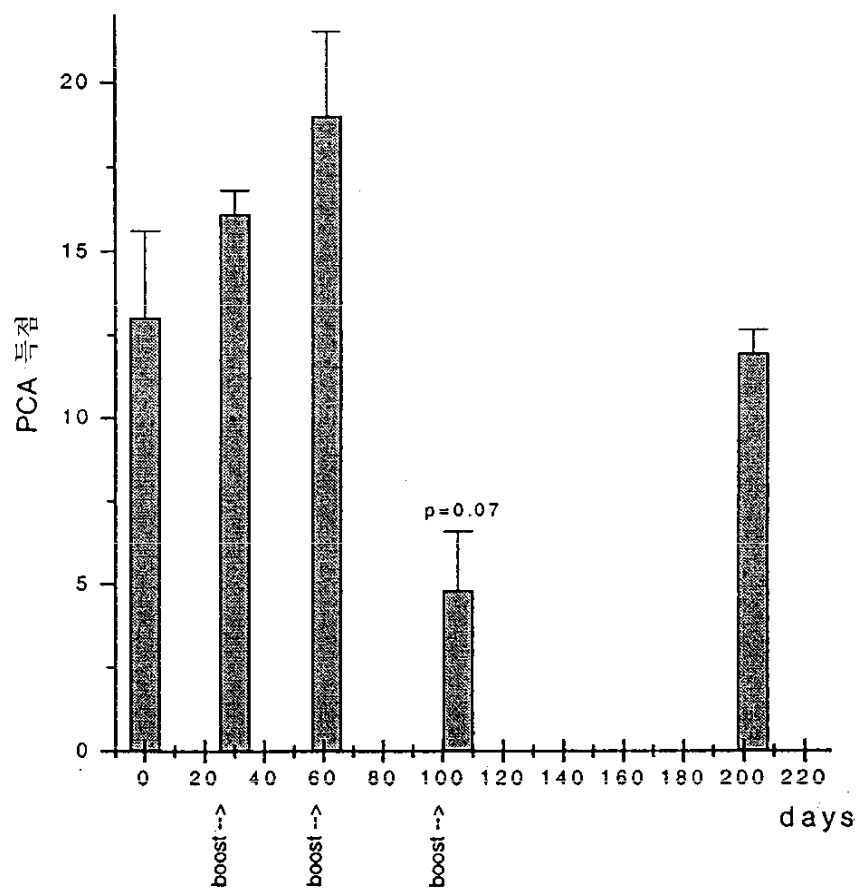
A: 면역원 : 항-id-BSW 17.52; I.c. (SDS426)



11b

다른 미모바디 제제로 면역화한
리서스 원숭이 그룹(n=2)의 PCA 득점도

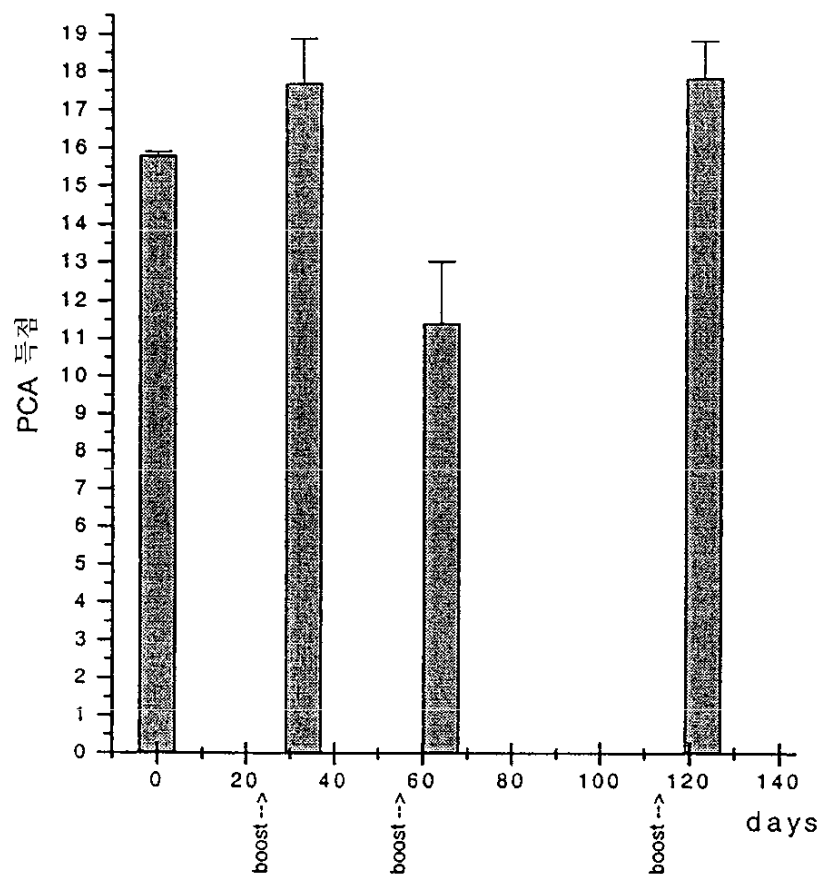
B: 면역원 : 항-id-BSW 17.52; Fab (SDS427)



11c

다른 미모바디 제제로 면역화한
리서스 원숭이 그룹(n=2)의 PCA 득점도

C: 면역원: 항-id-BSW 17.43; Fab (SDS463)



12a

항-BSW17 Fab 클론 52:중쇄의 가변성 및 컷민쇄 불변성 도메인

Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	L	V	K	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	V	S
G	F	T	F	S	N	Y	N	M	N	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	S
I	S	S	R	N	S	Y	I	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	A
E	S	T	L	Y	L	Q	M	D	N	L	G	V	E	D	T	A	V	Y	F	C	T	S	G	R
L	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	A	S	T	K	G	P	S	V	F	P
L	A	P	S	S	K	S	T	S	G	T	A	A	L	G	C	L	V	K	D	Y	F	P	E	S
P	V	T	V	S	W	N	S	G	A	L	T	S	G	V	H	T	F	P	A	V	L	Q	S	S
G	L	Y	S	L	S	S	V	V	T	V	P	S	S	S	L	G	T	Q	T	Y	I	C	N	V
N	H	K	P	S	N	T	K	V	D	K	K	A	E	P	K	S	C							

12b

항-BSW17 Fab 클론 52: 카와 경제외 가변성 및 불변성 도메인

V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q
G	I	N	N	Y	L	A	W	F	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	S	L	I	Y	S	A	S
I	L	Q	S	G	V	P	S	K	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	N
L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	Y	Y	P	L	T	F	G	G	T	G
K	V	E	I	K	V	T	V	A	A	P	S	V	F	I	P	P	S	D	E	Q	L	K	S	G
T	A	S	V	V	C	L	L	N	N	F	Y	P	R	E	A	K	V	Q	W	K	V	D	N	A
L	Q	S	G	N	S	Q	E	S	V	T	E	Q	D	S	K	D	S	T	Y	S	L	S	T	S
L	T	L	S	K	A	D	Y	E	K	H	K	V	Y	A	C	E	V	T	H	Q	G	L	S	S
P	V	T	K	I	F	N	R	G	E	C														

12c

항-BSW17 Fab 클론 43:중쇄의 가변성 및 첫번째 불변성 도메인

Q	V	K	L	L	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	S
G	G	S	I	S	S	G	G	Y	Y	T	W	I	R	Q	R	P	G	K	G	L	E	W	I	
G	Y	I	Y	Y	S	G	S	T	S	Y	N	P	S	L	K	S	R	V	T	M	S	V	D	T
S	K	N	Q	F	S	L	R	L	T	S	V	T	A	A	D	T	A	V	Y	C	A	R	E	
R	G	E	T	G	L	Y	Y	P	Y	Y	Y	I	D	V	W	G	T	G	T	V	T	V	S	
S	A	S	T	K	G	P	S	V	F	P	L	A	P	S	S	K	S	T	S	G	T	A	A	
L	G	C	L	V	K	D	Y	F	P	E	P	V	T	V	S	W	N	S	G	A	T	S	G	
V	H	T	F	P	A	V	L	Q	S	S	G	L	Y	S	L	S	S	V	V	T	V	P	S	
S	L	G	T	Q	T	Y	I	C	N	V	N	H	K	P	S	N	T	K	V	D	K	A	E	
P	K	S	C																					

12d

항-BSW17 Fab 클론 43: 암다 경체의 가변성 및 불변성 도메인

E	L	V	V	T	Q	P	A	S	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	P	N	T	A	S	L	G	T	G	T	I
R	S	D	V	V	G	Y	N	Y	V	S	W	Y	Q	Q	H	P	G	K	A	A	P	K	T	A	S	L	G	T	G	T	I
Y	D	V	S	N	R	P	S	G	V	S	N	R	F	S	G	S	K	S	G	A	P	N	T	A	S	L	G	T	G	T	I
T	I	S	G	L	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	S	S	Y	T	S	A	P	S	S	T	A	S	L	G	T	I	
V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P	Q	P	K	A	A	A	P	S	V	T	A	S	L	G	T	G	T	I
P	P	S	S	E	E	L	Q	A	N	K	A	T	L	V	C	L	I	S	D	P	F	Y	P	A	S	L	G	T	G	T	I
V	T	V	A	W	K	A	D	S	S	P	V	K	A	G	V	E	T	T	T	P	S	S	K	Y	S	L	G	T	G	T	I
N	N	K	Y	A	A	S	S	Y	L	S	L	T	P	E	Q	W	K	S	H	P	S	S	K	Y	S	L	G	T	G	T	I
Q	V	T	H	E	G	S	T	V	E	K	T	V	A	P	T	E	C	S	S	D	F	Y	P	A	S	L	G	T	G	T	I

<110> Novartis AG

<120> RECOMBINANT ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODIES

<130> Sequence listing for 4-30888

<140>

<141>

<150> GB 9908533.4

<151> 1999-04-14

<160> 62

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 345

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

caggtgaaac tgctcgagtc ggggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt aactataata tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gactagagtg ggtctcatcc attagtagtc gaaattctta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagag taccttgtat 240
 ctgcaaattg acaacctggg agtcgaagac acggctgtct atttttgtac gagcggccgc 300
 cttttcgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctct 345

<210> 2

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

<210> 3

<211> 315

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gtgatgaccc agtctccatc ctactgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 60
 tgtcgggcta gtcagggcat taacaattat ttagcctggt ttcagcagaa accagggaaa 120
 gccctaagt ccctgatcta tagtgcattc attttgcaaa gtgggggtccc atccaagtgc 180
 agcggcagt gatctgggac agatttcact ctaccatca gcaacctgca gcctgaagat 240
 tttgcaactt attactgcca acaatataat tattatccgc tcactttcgg cggagggacc 300
 aaggtggaga tcaaa 315

<210> 4

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

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

<210> 5

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

caggtgaaac tgctcgagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggac ctggatccgc 120
 cagcgcgccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctcc 180
 tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atgtcagtgg acacgtctaa aaaccagttc 240
 tccctgaggc tgacctctgt gactgccgcg gacacggccg tctattactg tgcgcgagag 300
 cggggtgaga ccggtctata ttaccctat tactacatag acgtctgggg cacagggacc 360
 accgtcaccg tctcctca 378

<210> 6

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

<210> 7

<211> 342

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

gagctcgtgg tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gaaccagaag tgacgttggg ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccaggca aagccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180
 tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cactctcggg 300
 gtgttcggcg gagggacaa gttgaccgtc ctaggtcagc cc 342

<210> 8

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

Gln Pro

<210> 9

<211> 29

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

cactcccagg tgcagctgct cgagtctgg 29

<210> 10

<211> 32

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gtcctgtccc aggtcaactt actcgagtct gg 32

<210> 11

<211> 32

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

gtccaggtgg aggtgcagct gctcgagtct gg 32

<210> 12

<211> 32

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gtcctgtccc aggtgcagct gctcgagtcg gg 32

<210> 13

<211> 32

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

gtctgtgccg aggtgcagct gctcgagtct gg 32

<210> 14

<211> 32

```

<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 14
gtcctgtcac aggtacagct gctcgagtca gg          32
<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 15
agcatcacta gtacaagatt tgggctc          27
<210> 16
<211> 35
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 16
gtgccagatg tgagctcgtg atgacccagt ctcca          35
<210> 17
<211> 56
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 17
tccttctaga ttactaacac tctcccctgt tgaagctctt tgtgacgggc gaactc          56
<210> 18
<211> 36
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 18
ctgcacaggg tcctgggccg agctcgtggt gactca          36
<210> 19
<211> 34
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 19
gcattctaga ctattatgaa cattctgtag gggc          34
<210> 20
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 20
cgctgtgccc ccagaggt          18
<210> 21
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 21
ggccgcaaat tctatttcaa gg          22
<210> 22
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 22
gagacacacc agtgtggc 18
<210> 23
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 23
cacaacagag gcagttcc 18
<210> 24
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 24
ctaaactagc tagtcgcc 18
<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 25
Val Asn Leu Thr Trp Ser Arg Ala Ser Gly Lys Pro Val Asn
  1           5           10
<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 26
Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
  1           5           10           15
<210> 27
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 27
Pro Ser Pro Phe Asp Leu Phe Ile Arg Lys Ser Pro Thr Ile Thr Cys
  1           5           10           15
<210> 28
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 28
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
  1           5           10           15
<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 29
Val Asn Leu Thr Trp Ser Arg Ala Ser Gly
  1           5           10
<210> 30

```

```

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 30
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
  1             5             10
<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 31
Thr Ile Thr Cys Leu Val Val Asp Leu Ala Pro Ser Lys Gly Thr Val
  1             5             10             15
Asn Leu Thr Trp Ser Arg Ala Ser Gly Lys Pro Val Asn
             20             25

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

<210> 33
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 33
Gly Thr Arg Asp Trp Ile Glu Gly Glu Thr Tyr Gln Cys Arg Val Thr
  1             5             10             15
His Pro His Leu Pro Arg Ala Leu Met
             20             25

<210> 34
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 34
Gly Thr Arg Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
  1             5             10             15
Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met
             20             25

<210> 35
<211> 218
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 35
Gln Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
  1             5             10             15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

```

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

<210> 36

<211> 211

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

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

Gly Glu Cys
 210

<210> 37

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

Glu Pro Lys Ser Cys
 225

<210> 38

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Glu Leu Val Val Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

<210> 39

<211> 15

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

aactataata tgaac

15

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Asn Tyr Asn Met Asn

1 5

<210> 41

<211> 51

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

tccattagta gtcgaaattc ttacatatac tacgcagact cagtgaaggg c

51

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Ser Ile Ser Ser Arg Asn Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

ggccgccttt tcgactac

18

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Gly Arg Leu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 45

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

cgggctagtc agggcattaa caattattta gcc

33

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

agtgcaccca ttttgcaaag t

21

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Ser Ala Ser Ile Leu Gln Ser

1 5

<210> 49

<211> 27

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

caacaatata attattatcc gctcact

27

<210> 50

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 50
 Gln Gln Tyr Asn Tyr Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 51
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 51
 agcagtgggtg gttactactg gacc 24
 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 52
 Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Thr
 1 5
 <210> 53
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 53
 ggatacatct attacagtgg gagcacctcc tacaaccgt ccctcaagag t 51
 <210> 54
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 54
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 1 5 10 15
 Ser
 <210> 55
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 55
 gagcgggggtg agaccggtct atattacccc tattactaca tagacgtc 48
 <210> 56
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 56
 Glu Arg Gly Glu Thr Gly Leu Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Ile Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 57
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 57

actggaacca gaagtgcagt tgggtggttat aactatgtct cc 42
 <210> 58
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 58
 Thr Gly Thr Arg Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 59
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 gatgtcagta atcggccctc a 21
 <210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 60
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 61
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 61
 agtcatata caagcagcag cactctcggg gtg 33
 <210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 62
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Gly Val
 1 5 10