

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0162800

(43) 공개일자 2023년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7036770
- (22) 출원일자(국제) 2022년03월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년10월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/058123
- (87) 국제공개번호 WO 2022/207554
국제공개일자 2022년10월06일
- (30) 우선권주장
21165960.2 2021년03월30일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
바이엘 악티엔게젤샤프트
독일 51373 레버쿠젠, 카이저-빌헬름-알리 1
- (72) 발명자
쾨펠트, 도리안
독일 50679 쾨른 콘스탄틴스트라쎄 82
드뢰브너, 카롤리네
독일 42553 쾨펠트 루카스스트라쎄 2
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 이윤기

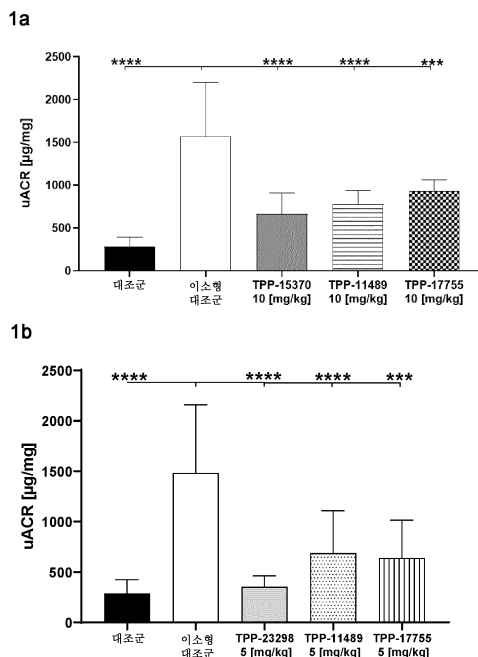
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 항-SEMA3A 항체 및 그의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 본 개시내용에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 i) 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, <10 nM, <1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나; ii) 마우스, 시노몰구스, 래트, 돼지 및/또 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



는 개 Sema3A와 교차-반응하고, 특히 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, <10 nM, <1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나; iii) 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정된 바와 같이 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, 또는 $\geq 90\%$ 의 결합 활성으로 결합하고/거나; iv) 시험관내 혈관간 세포 이동 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 10 nM, ≤ 5 nM, ≤ 2.5 nM, 또는 ≤ 1 nM의 EC50으로 억제하고/거나; v) 시험관내 성장 원추 붕괴 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 < 50 nM, ≤ 25 nM, ≤ 10 nM, 또는 ≤ 5 nM의 EC50으로 억제하고/거나; vi) 시험관내 HUVEC 반발 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.3 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.07 nM, ≤ 0.06 nM의 EC50으로 억제하고/거나, vii) 서열식별번호: 600의 서열의 세포 Sema3A 유도된 HUVEC 반발에 대해 증가된 효력을 나타낸다.

(52) CPC특허분류

A61P 9/10 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

베버, 에른스트
 독일 40764 랑겐펠트 헤르만-쾰-스트라쎄 1
필라르스키, 카타리나
 독일 40627 뒤셀도르프 펜스트라쎄 105아
엘링거, 필립
 독일 42697 솔링겐 블로웍파일베크 29
맥컬리즈 에서, 피온누알라 마리
 독일 40764 랑겐펠트 크로이츠스트라쎄 27
플라메, 잉고
 독일 51580 라이크스호프 오위프 텐 슈미텐 1

분데리히, 빈프리트

독일 37120 보펜덴 쉬드랑크 19베

슈밋트, 안테

독일 37085 괴팅겐 에디트-슈타인-슈티크 14

세다갓, 알다

독일 22455 함부르크 코피쉬베크 15

영, 케네트

독일 22609 함부르크 하인리히-플레트-스트라쎄 1
 4데

명세서

청구범위

청구항 1

인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서,

i) 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나;

ii) 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A와 교차-반응하고, 특히 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나;

iii) 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정된 바와 같이 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, 또는 $\geq 90\%$ 의 결합 활성으로 결합하고/거나;

iv) 시험관내 혈관간 세포 이동 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 10 nM, ≤ 5 nM, ≤ 2.5 nM 또는 ≤ 1 nM의 EC50으로 억제하고/거나;

v) 시험관내 성장 원추 붕괴 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 50 nM, ≤ 25 nM, ≤ 10 nM 또는 ≤ 5 nM의 EC50으로 억제하고/거나;

vi) 시험관내 HUVEC 반발 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.3 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.07 nM, ≤ 0.06 nM의 EC50으로 억제하는

단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A와 교차-반응하며, 특히 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A에 대한 친화도가 인간 Sema3A에 대한 친화도보다 100-배 미만, 특히 50-배 미만, 보다 특히 25-배 미만, 보다 더 특히 10-배 미만, 가장 특히 5-배 미만으로 상이한 것인 단리된 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 인간 Sema3B, Sema3C, Sema3D, Sema3E, Sema3F 및/또는 Sema3G와 유의하게 교차-반응하지 않고, 특히 인간 Sema3G와 유의하게 교차-반응하지 않는 단리된 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Sema3A 유도된 알부민뇨 및/또는 단백뇨를 억제하는 단리된 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Sema3A 유도된 섬유증을 억제하는 단리된 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 6

Sema3A에 대한 결합에 대해 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편과 경쟁하며, 여기서 i) 서열식별번호: 800 및 서열식별번호: 804 또는 ii) 서열식별번호: 810 및 서열식별번호: 811을 포함하는 항체의 Sema3A에 대한 결합과는 경쟁하지 않는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기를 포함하는 단리된 항체 또는 항원-결합 단편:

i) 서열식별번호: 141과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 145와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인; 또는

ii) 서열식별번호: 61과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 65와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 포함하는 단리된 항체 또는 항원-결합 단편:

i) a) 서열 RDDYTSRDAFDX (서열식별번호: 594)를 포함하며, 여기서 X는 Y 및 V로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 X는 Y인 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역; 및 b) 서열 X_1 AWDDSLNX₂X₃X₄V (서열식별번호: 598)를 포함하며, 여기서 X₁은 A 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₂는 V, D, 및 G로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 여기서 X₂는 V 및 D로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₃은 I 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₄는 P 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

ii) a) 서열 SGYSSSWFDPDFDY (서열식별번호: 64)를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역; 및 b) 서열 X_1 SYX₂GX₃NPYVV (서열식별번호: 599)를 포함하며, 여기서 X₁은 S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₂는 E 및 A로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₃은 P, I, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 여기서 X₃은 P 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 포함하는 단리된 항체 또는 항원-결합 단편:

i) a) 서열 SYX₁MX₂ (서열식별번호: 588)를 포함하며, 여기서 X₁은 G 및 A로부터 선택되고, 여기서 X₂는 H, S 및 L로부터 선택된 것인 H-CDR1; 특히 서열 SYAMX (서열식별번호: 589)를 포함하며, 여기서 X는 S 및 L로부터 선택된 것인 H-CDR1; 서열 AIGX₁GGDTYYADSVX₂G (서열식별번호: 590)를 포함하며, 여기서 X₁은 T 및 Y로부터 선택되고, 여기서 X₂는 K 및 M으로부터 선택된 것인 H-CDR2; 특히 서열 AIGXGGDTYYADSVKG (서열식별번호: 591)를 포함하며, 여기서 X는 T 및 Y로부터 선택된 것인 H-CDR2; 및 서열 RDDYTSRDAFDX (서열식별번호: 594)를 포함하며, 여기서 X는 Y 및 V로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 여기서 X는 Y인 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역; 및 b) 서열 SGSSSNIGSNTVN (서열식별번호: 46)을 포함하는 L-CDR1; 서열 YDDLXPS (서열식별번호: 596)를 포함하며, 여기서 X는 L 및 R로부터 선택된 것인 L-CDR2; 특히 서열 YDDL RPS (서열식별번호: 127)를 포함하는 L-CDR2; 및 서열 X_1 AWDDSLNX₂X₃X₄V (서열식별번호: 598)를 포함하며, 여기서 X₁은 A 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₂는 V, D 및 G로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 여기서 X₂는 V 및 D로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₃은 I 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₄는 P 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

ii) a) 서열 SYEMN (서열식별번호: 62)을 포함하는 H-CDR1; 서열 GISWNSGX₁IX₂YADSVKG (서열식별번호: 592)를 포함하며, 여기서 X₁은 W 및 S로부터 선택되고, X₂는 G 및 D로부터 선택된 것인 H-CDR2; 특히 서열 GISWNSGWIXYADSVKG (서열식별번호: 593)를 포함하며, 여기서 X는 G 및 D로부터 선택된 것인 H-CDR2; 및 서열 SGYSSSWFDPDFDY (서열식별번호: 64)를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역; 및 b) 서열 TGSSXIGAGYDVH (서열식별번호: 595)를 포함하며, 여기서 X는 N 및 D로부터 선택된 것인 L-CDR1; 서열 GXSNRPS (서열식별번호: 597)를 포함하며, 여기서 X는 N 및 A로부터 선택된 것인 L-CDR2; 및 서열 X_1 SYX₂GX₃NPYVV (서열식별번호: 599)를 포함하며, 여기서 X₁은 S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₂는 E 및 A로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₃은 P, I, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 여기서 X₃은 P 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역.

청구항 10

제8항에 있어서, 제8항의 옵션 i)에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편에서 H-CDR1의 5' 단부에 바로 인접한 아미노산 잔기가 S 또는 Y이거나; 또는 제8항의 옵션 ii)에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편에서 H-CDR1의 5' 단부에 바로 인접한 3개의 아미노산 잔기가 XFX₂이고, 여기서 X₁은 T 및 D로부터 선택되고, X₂는 S 및 D로부터 선택된 것인 단리된 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 포함하는 단리된 항체 또는 항원-결합 단편:

i) 서열식별번호: 42를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 43을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 44를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 46을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 47을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 48을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

ii) 서열식별번호: 62를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 63을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 64를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 66을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 67을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 68을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

iii) 서열식별번호: 102를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 103을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 104를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 106을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 107을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 108을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

iv) 서열식별번호: 122를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 123을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 124를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 126을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 127을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 128을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

v) 서열식별번호: 142를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 143을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 144를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 146을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 147을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 148을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

vi) 서열식별번호: 162를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 163을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 164를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 166을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 167을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 168을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

vii) 서열식별번호: 182를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 183을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 184를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 186을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 187을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 188을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

viii) 서열식별번호: 202를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 203을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 204를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 206을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 207을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 208을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

ix) 서열식별번호: 222를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 223을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 224를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 226을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 227을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 228을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

x) 서열식별번호: 242를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 243을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 244를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 246을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 247을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 248을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

xi) 서열식별번호: 262를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 263을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 264를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 266을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 267을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 268을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

xii) 서열식별번호: 282를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 283을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 284를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 286을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 287을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 288을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

- i) 서열식별번호: 41을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 45를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- ii) 서열식별번호: 61을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 65를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- iii) 서열식별번호: 101을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 105를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- iv) 서열식별번호: 121을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 125를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- v) 서열식별번호: 141을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 145를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- vi) 서열식별번호: 161을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 165를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- vii) 서열식별번호: 181을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 185를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- viii) 서열식별번호: 201을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 205를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- ix) 서열식별번호: 221을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 225를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- x) 서열식별번호: 241을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 245를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xi) 서열식별번호: 261을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 265를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xii) 서열식별번호: 281을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 285를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xiii) 서열식별번호: 301을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 305를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xiv) 서열식별번호: 321을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 325를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xv) 서열식별번호: 341을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 345를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xvi) 서열식별번호: 361을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 365를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xvii) 서열식별번호: 381을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 385를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xviii) 서열식별번호: 401을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 405를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xix) 서열식별번호: 421을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 425를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xx) 서열식별번호: 441을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 445를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xxi) 서열식별번호: 461을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 465를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xxii) 서열식별번호: 481을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 485를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xxiii) 서열식별번호: 501을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 505를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xxiv) 서열식별번호: 521을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 525를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- xxv) 서열식별번호: 541을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 545를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는

xxvi) 서열식별번호: 561을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 565를 포함하는 가변 경쇄 도메인.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, IgG 항체, 특히 IgG1 또는 IgG4 항체인 단리된 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 포함하는 단리된 항체:

- i) 서열식별번호: 57을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 58을 포함하는 경쇄; 또는
- ii) 서열식별번호: 77을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 78을 포함하는 경쇄; 또는
- iii) 서열식별번호: 117을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 118을 포함하는 경쇄; 또는
- iv) 서열식별번호: 137을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 138을 포함하는 경쇄; 또는
- v) 서열식별번호: 157을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 158을 포함하는 경쇄; 또는
- vi) 서열식별번호: 177을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 178을 포함하는 경쇄; 또는
- vii) 서열식별번호: 197을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 198을 포함하는 경쇄; 또는
- viii) 서열식별번호: 217을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 218을 포함하는 경쇄; 또는
- ix) 서열식별번호: 237을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 238을 포함하는 경쇄; 또는
- x) 서열식별번호: 257을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 258을 포함하는 경쇄; 또는
- xi) 서열식별번호: 277을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 278을 포함하는 경쇄; 또는
- xii) 서열식별번호: 297을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 298을 포함하는 경쇄; 또는
- xiii) 서열식별번호: 317을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 318을 포함하는 경쇄; 또는
- xiv) 서열식별번호: 337을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 338을 포함하는 경쇄; 또는
- xv) 서열식별번호: 357을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 358을 포함하는 경쇄; 또는
- xvi) 서열식별번호: 377을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 378을 포함하는 경쇄; 또는
- xvii) 서열식별번호: 397을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 398을 포함하는 경쇄; 또는
- xviii) 서열식별번호: 417을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 418을 포함하는 경쇄; 또는
- xix) 서열식별번호: 437을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 438을 포함하는 경쇄; 또는
- xx) 서열식별번호: 457을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 458을 포함하는 경쇄; 또는
- xxi) 서열식별번호: 477을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 478을 포함하는 경쇄; 또는
- xxii) 서열식별번호: 497을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 498을 포함하는 경쇄; 또는
- xxiii) 서열식별번호: 517을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 518을 포함하는 경쇄; 또는
- xxiv) 서열식별번호: 537을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 538을 포함하는 경쇄; 또는
- xxv) 서열식별번호: 557을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 558을 포함하는 경쇄; 또는
- xxvi) 서열식별번호: 577을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 578을 포함하는 경쇄.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, scFv, Fab, Fab' 단편 또는 F(ab')₂ 단편인 항원-결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 단리된 항체 또는 항

원-결합 단편.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 인간, 인간화 또는 키메라 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 단리된 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 18

인간 Sema3A에 대한 결합에 대해 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편과 경쟁하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 항체 접합체.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산 서열.

청구항 21

제19항에 따른 핵산 서열을 포함하는 벡터.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 발현하고/거나 제19항에 따른 핵산 또는 제20항에 따른 벡터를 포함하는 단리된 세포.

청구항 23

제21항에 있어서, 원핵 또는 진핵 세포인 단리된 세포.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 따른 세포를 배양하고, 임의로 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 정제하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편을 생산하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 제18항에 따른 항체 접합체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제18항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 접합체 또는 제약 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 진단제로서 사용하기 위한 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 항체 접합체.

청구항 28

제1항 내지 제18항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, i) 신질환, 특히 급성 및 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 알포트 증후군, 급성 및 만성 신부전, 다낭성 신장 질환 (PKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH); ii) 신기능부전 후유증, 특히 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈, 전해질 장애 예컨대 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증 및 골 및 탄수화물 대사 장애; iii) 혈관 과투과성, 당뇨병성 망막병증, 혈액 망막 장벽 악화, 황반 부종, 특히 연령 관련 황반 부종, 비-증식성 연령-관련 황반 부종 및 비-증식성 당뇨병성 황반 부종; iv) 중추 또는 말초 신경계 질환 특히 신경병증성 통증, 척수 손상, 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 뇌 부종 및 신경변

성 질환, 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 흑색질 변성, 샤이-드래거 증후군, 올리브교뇌소뇌 위축 및 척수소뇌 변성; 또는 v) 암, 특히 장암, 결장직장암, 폐암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 신세포암, 백혈병, 림프종, T-세포 림프종, 위암, 췌장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 식도암, 간암, 두경부의 편평 세포 암종, 피부암, 요로암, 전립선암, 융모막암종, 인두암 및 후두암의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 분리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 접합체 또는 제약 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제18항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료 활성 화합물과 동시, 개별 또는 순차적 조합으로 사용하기 위한 분리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 접합체 또는 제약 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 분리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 제18항에 따른 접합체 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 세마포린 3A (Sema3A)에 결합하는 분리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명에 따른 분리된 항체 또는 항원-결합 단편은 i) 서열식별번호(SEQ ID NO): 600의 서열의 인간 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나; ii) 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A와 교차-반응하고, 특히 여기서 상기 분리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나; iii) 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정된 바와 같이 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, 또는 $\geq 90\%$ 의 결합 활성으로 결합하고/거나; iv) 시험관내 혈관간 세포 이동 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 10 nM, ≤ 5 nM, ≤ 2.5 nM, 또는 ≤ 1 nM의 EC50으로 억제하고/거나; v) 시험관내 성장 원추 붕괴 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 50 nM, ≤ 25 nM, ≤ 10 nM, 또는 ≤ 5 nM의 EC50으로 억제하고/거나; vi) 시험관내 HUVEC 반발 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.3 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.07 nM, ≤ 0.06 nM의 EC50으로 억제하고/거나, vii) 서열식별번호: 600의 서열의 세포 Sema3A 유도된 HUVEC 반발에 대해 증가된 효력을 나타낸다. 본 발명은 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 분리된 핵산 서열 및 그를 포함하는 벡터, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 발현하는 분리된 세포, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 생산하는 방법, 및 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 제약 조성물 및 키트를 추가로 제공한다.

[0002] 본 발명에 따른 항체는 증가된 Sema3A 수준 또는 활성과 연관된 질환, 예컨대 알포트 증후군, 급성 신장 손상 (AKI) 원발성 초점성 분절성 사구체 경화증 (FSGS) 또는 만성 신장 질환 (CKD)의 치료에 사용될 수 있다.

배경 기술

[0003] 세마포린 3A (Sema3A)는 유도 단백질로서 작용하는 분비된 이량체 단백질이다. 이는 뉴로필린-1 및 상이한 플렉신과 3원 복합체를 형성하고, 이는 상이한 신호전달 경로의 활성화로 이어진다. 이는 세포 이동, 부착, 세포 골격 안정화 및 아포토시스의 주요 조절제이다. Sema3A는 성체 신장 내 족세포에서 발현되며, 손상 후에 유도된다.

[0004] 과량의 Sema3A는 사구체 여과 장벽을 방해하여 여과 장벽의 초미세구조 변화를 유도하며, 이는 족세포 족 돌기 소실 및 알부민뇨를 초래한다. Sema3A는 또한 AKI 후에 고도로 유도되고, 세관 염증, 세관 상피 세포 아포토시스 및 여과 장벽의 초미세구조 이상을 촉진함으로써 손상을 악화시킨다. 설치류에서 Sema3A의 유전적 결핍 또는 약리학적 억제는 신장 질환의 상이한 동물 모델에서 감소된 신장 손상을 발생시킨다.

[0005] 또한, Sema3A는 망막 뉴런 및 내피에서 발현된다. 이는 설치류 모델에서 혈관 투과성을 증가시키고, 망막 염증 및 세포 노쇠를 촉진하고, 망막 혈관 재생을 억제하는 것으로 제시되었다. Sema3A는 또한 CNS 장애에서 소정의 역할을 한다. Sema3A 억제는 손상된 축삭의 증진된 재생 및/또는 보존, 아포토시스 세포 수의 감소 및 혈관신생의 증진을 발생시켜, 상당히 더 우수한 기능적 회복을 발생시킨다.

- [0006] WO 20141/23186은 조류-마우스 키메라 항체 (클론 번호 4-2 군주-유래) 및 그의 2종의 인간화 IgG1 변이체를 개시하고, 알츠하이머병의 치료에서의 그의 적합성을 시사한다.
- [0007] WO 2017/074013은 항-Sema3A IgG 항체 A08, C10 및 F11을 개시하고, 암의 치료에서의 그의 적합성을 시사한다.
- [0008] 현재, 예를 들어 알포트 증후군과 같은 단백뇨 신장 질환을 갖는 환자를 치료하기 위해 Sema3A의 그의 수용체와의 상호작용을 억제하는 치료 옵션은 이용가능하지 않고, 모노클로날 치료 Sema3A 항체가 이에 최적으로 적합할 수 있을 것으로 추정된다. 따라서, 지금까지 충족되지 않은, 상승된 Sema3A 수준 또는 활성과 연관된 질환, 예컨대 알포트 증후군, 급성 신장 손상 (AKI) 원발성 초점성 분절성 사구체 경화증 (FSGS) 또는 만성 신장 질환 (CKD)의 치료에 유용한 신규 치료 Sema3A 항체에 대한 강한 필요가 존재한다.

발명의 내용

- [0009] 본 발명의 목적
- [0010] 선행 기술에 비추어, 본 발명의 목적은 선행 기술의 Sema3A 항체의 단점을 극복한 신규 치료 Sema3A 항체를 제공하는 것이다. 특히, 본 발명의 목적은 Sema3A 활성을 효율적으로 차단하는 인간 Sema3A의 고친화도 결합제인 신규 Sema3A 항체를 제공하는 것이다. 바람직한 Sema3A 항체는 전임상 실험을 가능하게 하기 위해 다중 종의 Sema3A에 대해 교차-반응성이다. 이는 인간 요법에서 비-면역원성이며, 즉 이는 인간 또는 인간화 항체이다. 바람직한 Sema3A 항체는 Sema3A에 대해 선택적이며; 이는 오프-타겟에 결합하지 않고, 특히 다른 세마포린 단백질 패밀리를 구성원과 교차-반응하지 않는다.
- [0011] 이러한 신규 Sema3A 항체는 상승된 Sema3A 수준 또는 활성과 연관된 질환, 예컨대 알포트 증후군, 급성 신장 손상 (AKI) 원발성 초점성 분절성 사구체 경화증 (FSGS) 또는 만성 신장 질환 (CKD)의 치료에서 주요 진전을 제공할 것이다.
- [0012] 발명의 개요
- [0013] 상기 언급된 목적 및 다른 목적은 본 발명의 교시에 의해 달성된다. 본 발명은 Sema3A에 대해 특이적 친화도를 갖고 대상체에게 치료 이익을 전달할 수 있는 신규 항체의 발견에 기초한다.
- [0014] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 i) 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나; ii) 마우스, 시노몰구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A와 교차-반응하고, 특히 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 마우스, 시노몰구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합하고/거나; iii) 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정된 바와 같이 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, 또는 $\geq 90\%$ 의 결합 활성으로 결합하고/거나; iv) 시험관내 혈관간 세포 이동 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 10 nM, ≤ 5 nM, ≤ 2.5 nM, 또는 ≤ 1 nM의 EC50으로 억제하고/거나; v) 시험관내 성장 원추 붕괴 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 50 nM, ≤ 25 nM, ≤ 10 nM, 또는 ≤ 5 nM의 EC50으로 억제하고/거나; vi) 시험관내 HUVEC 반발 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.3 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.07 nM, ≤ 0.06 nM의 EC50으로 억제하고/거나, vii) 서열식별번호: 600의 서열의 세포 Sema3A 유도된 HUVEC 반발에 대해 증가된 효력을 나타낸다.
- [0015] 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 Sema3A에 높은 친화도로 결합하고, 그의 기능을 억제한다. 따라서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 증가된 Sema3A 수준 또는 활성과 연관된 질환, 예컨대 i) 신질환, 특히 급성 및 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 알포트 증후군, 급성 및 만성 신부전, 다낭성 신장 질환 (PCKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH); ii) 신기능부전 후유증, 특히 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈, 전해질 장애 예컨대 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증 및 골 및 탄수화물 대사 장애; iii) 혈관과투과성, 당뇨병성 망막병증, 혈액 망막 장벽 악화, 황반 부종, 특히 연령 관련 황반 부종, 비-중식성 연령-관련 황반 부종 및 비-중식성 당뇨병성 황반 부종; iv) 중추 또는 말초 신경계 질환 특히 신경병증성 통증, 척수 손상, 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 뇌 부종 및 신경변성 질환, 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 흑색질 변성, 샤이-드래거 증후군, 올리브교뇌소뇌 위축 및 척수소뇌 변성; 또는 v) 암, 특히 장암, 결장직장암, 폐암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 신세포암, 백혈병, 림프종, T-세포 림프종, 위암, 췌장암, 자궁내막암, 자궁내막암, 난소암, 식도암, 간암, 두경부의 편평 세포 암종, 피부암, 요로

암, 전립선암, 유모막암종, 인두암 및 후두암의 치료에 사용될 수 있다.

- [0016] 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로 Sema3A-관련 장애의 진단에 사용될 수 있다.
- [0017] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산 서열에 관한 것이다.
- [0018] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 핵산 서열을 포함하는 벡터에 관한 것이다.
- [0019] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 발현하고/거나 본 발명에 따른 핵산 또는 본 발명에 따른 벡터를 포함하는 단리된 세포에 관한 것이다.
- [0020] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 세포를 배양하고, 임의로 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 정제하는 것을 포함하는, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편을 생산하는 방법에 관한 것이다.
- [0021] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 항체 접합체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 접합체 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0023] 발명의 상세한 설명
- [0024] 본 발명은 본 발명의 하기 상세한 설명 및 그에 포함된 예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있다.
- [0025] 정의
- [0026] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 그러나, 하기 참고문헌은 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 본 발명에 사용된 많은 용어의 일반적 정의를 제공할 수 있고, 이러한 정의가 관련 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미와 일치하는 한 참조되고 사용될 수 있다. 이러한 참고문헌은 문헌 [Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991); Lackie et al., The Dictionary of Cell & Molecular Biology (3d ed. 1999); 및 Cellular and Molecular Immunology, Eds. Abbas, Lichtman and Pober, 2nd Edition, W.B. Saunders Company]을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 본원에 사용된 용어의 정의를 제공하는, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 입수가능한 임의의 추가의 기술적 자원을 참고할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 하기 용어가 추가로 정의된다. 추가의 용어는 상세한 설명의 다른 곳에서 정의된다. 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "유전자"에 대한 언급은 1개 이상의 유전자에 대한 언급이고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 그의 등가물 등을 포함한다.
- [0027] 본 발명의 문맥에서, 용어 "포함하다" 또는 "포함하는"은 "포함하나 이에 제한되지는 않는"을 의미한다. 용어는 임의의 언급된 특색, 요소, 정수, 단계 또는 성분의 존재를 명시하기 위해 개방형인 것으로 의도되지만, 하나 이상의 다른 특색, 요소, 정수, 단계, 성분 또는 그의 군의 존재 또는 부가를 배제하지는 않는 것으로 의도된다. 따라서, 용어 "포함하는"은 보다 제한적인 용어 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 출원 전반에 걸쳐, 특히 청구범위 내에서 사용된 용어 "포함하는"은 용어 "이루어진"으로 대체될 수 있다.
- [0028] 이와 관련하여, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 80% 내지 120% 이내, 대안적으로 90% 내지 110% 이내, 예컨대 95% 내지 105% 이내를 의미한다.
- [0029] 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 상기 용어는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학적 모방체인 아미노산 중합체, 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체 및 비-자연 발생 아미노산 중합체에 적용된다. 달리 나타내지 않는 한, 특정한 폴리펩티드 서열은 또한 그의 보존적으로 변형된 변이체를 함축적으로 포괄한다.
- [0030] 본원에 사용된 "Sema3A"는, 또한 "HH16", "SemD", "COLL1", "SEMA1", "SEMAD", "SEMAL", "coll-1", "Hsema-I", "SEMAIII", "Hsema-III", "콜랩신 1", "세마포린 D", "세마포린 III" 및 "세마포린 L"로도 공지되어 있는,

"세마포린 3A"를 나타낸다.

- [0031] 용어 "항-Sema3A 항체" 및 "Sema3A에 결합하는 항체"는 항체가 Sema3A를 표적화하는 데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 Sema3A에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 비관련, 비-Sema3A 단백질에 대한 항-Sema3A 항체의 결합의 정도는, 예를 들어 표준 ELISA 절차에 의해 측정된 바와 같이, Sema3A에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만, 약 5% 미만 또는 약 2% 미만이다. 특정 실시양태에서, Sema3A에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 결합 활성 (EC50)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-Sema3A 항체는 상이한 종으로부터의 Sema3A 사이에 보존된 Sema3A의 에피토프에 결합한다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "항체"는 이뮤노글로불린 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 항체는 전형적으로 디섕피드 결합에 의해 상호-연결된 4개의 폴리펩티드 체, 2개의 중쇄 (H) (약 50-70 kDa) 및 2개의 경쇄 (L) (약 25 kDa)를 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 항체는 폴리펩티드 체의 2개의 동일한 쌍으로 구성된다. 각각의 체의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과 아미노산의 "가변" 영역을 포함한다. 중쇄 가변 영역은 본원에서 VH로 약칭되고, 경쇄 가변 영역은 본원에서 VL로 약칭된다. 각각의 체의 카르복실-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 규정한다. 중쇄 불변 영역은 예를 들어 3개의 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 포함할 수 있다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 (CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 사이에 배치되어 있는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 추가 가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단에서 카르복시-말단으로, 예를 들어 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된 3개의 CDR 및 최대 4개의 FR로 구성된다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "상보성 결정 영역" (CDR; 예를 들어, CDR1, CDR2, 및 CDR3)은 그의 존재가 항원 결합에 필요한 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기를 지칭한다. 각각의 가변 도메인은 전형적으로 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 확인되는 3개의 CDR 영역을 갖는다. 각각의 상보성 결정 영역은 카바트(Kabat)에 의해 정의된 바와 같은 "상보성 결정 영역"으로부터의 아미노산 잔기 (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) 및/또는 "초가변 루프"로부터의 그러한 잔기 (Chothia and Lesk; J Mol Biol 196: 901-917 (1987))를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 상보성 결정 영역은 카바트에 따라 정의된 CDR 영역 및 초가변 루프 둘 다로부터의 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0034] "프레임워크" 또는 FR 잔기는 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.
- [0035] 어구 "불변 영역"은 이펙터 기능을 부여하는 항체 분자의 부분을 지칭한다.
- [0036] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 한 부분을 함유하는 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는 데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실-말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신 (Lys447)은 존재할 수 있거나 또는 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바와 같은, EU 인덱스로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다.
- [0037] 이뮤노글로불린은 그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 상이한 부류로 할당될 수 있다. 중쇄는 뮤 (μ), 델타 (Δ), 감마 (γ), 알파 (α), 및 엡실론 (ϵ)으로 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로 규정한다. 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 IgG 항체이다. 이들 중 몇몇은 하위부류 또는 이소형, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 나뉠 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체, 보다 특히 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 상이한 이소형은 상이한 이펙터 기능을 가질 수 있다. 인간 경쇄는 카파 (K) 및 람다 (λ) 경쇄로 분류된다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다.
- [0038] 본원에서 항체/이뮤노글로불린의 "기능적 단편" 또는 "항원-결합 항체 단편"은 항원-결합 영역을 보유하는 항체

/이뮤노글로불린의 단편 (예를 들어, IgG의 가변 영역)으로서 정의된다. 항체의 "항원-결합 영역"은 전형적으로 항체의 1개 이상의 초가변 영역(들), 예를 들어 CDR1, -2, 및/또는 -3 영역에서 발견되지만; 가변 "프레임워크" 영역은 또한 예컨대 CDR에 대한 스캐폴드를 제공함으로써 항원 결합에서 중요한 역할을 할 수 있다. 바람직하게는, "항원-결합 영역"은 적어도 가변 경쇄 (VL)의 아미노산 잔기 4 내지 103 및 가변 중쇄 (VH)의 5 내지 109, 보다 바람직하게는 VL의 아미노산 잔기 3 내지 107 및 VH의 4 내지 111을 포함하고, 완전한 VL 및 VH 쇄 (VL의 아미노산 위치 1 내지 109 및 VH의 1 내지 113; WO 97/08320에 따른 넘버링)가 특히 바람직하다.

[0039] "기능적 단편" 또는 "항원-결합 항체 단편"의 비제한적 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, 도메인 항체 (dAb), 상보성 결정 영역 (CDR) 단편, 단일-쇄 항체 (scFv), 단일 쇄 항체 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 선형 항체 (Zapata et al., Protein Eng., 8 (10): 1057-1062 (1995)); 킬레이팅 재조합 항체, 트리바디 또는 비바디, 인트라바디, 나노바디, 소형 모듈 면역제약 (SMIP), 항원-결합-도메인 이뮤노글로불린 융합 단백질, 낙타화 항체, VHH 함유 항체, 또는 뮤테인 또는 그의 유도체, 및 항체가 목적하는 생물학적 활성을 보유하는 한, 폴리펩티드에 특이적 항원 결합을 부여하기에 충분한 이뮤노글로불린의 적어도 한 부분, 예컨대 CDR 서열을 함유하는 폴리펩티드; 및 다중특이적 항체, 예컨대 항체 단편으로부터 형성된 이중- 및 삼중특이적 항체 (C. A. K Borrebaeck, editor (1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editors (2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag)를 포함한다. "이중특이적" 또는 "이중기능적" 항체 이외의 항체는 각각의 그의 결합 부위가 동일한 것으로 이해된다. F(ab')₂ 또는 Fab는 C_{H1} 및 C_L 도메인 사이에 발생하는 분자간 디설피드 상호작용을 최소화하거나 완전히 제거하도록 조작될 수 있다. 항체의 파파인 소화는 각각 단일 항원-결합 부위를 갖는 "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편, 및 그의 명칭이 용이하게 결정화되는 그의 능력을 반영하는 것인 나머지 "Fc" 단편을 생산한다. 펩신 처리는 2개의 "Fv" 단편을 갖는 F(ab')₂ 단편을 생성한다. "Fv" 단편은 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 단단하게 비-공유 회합된 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이량체의 표면 상에 항원 결합 부위를 규정하는 것은 이러한 구성이다. 집합적으로, 6개의 CDR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 심지어 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0040] "단일-쇄 Fv" 또는 "sFv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하며, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇄로 존재한다.

[0041] 바람직하게는, Fv 폴리펩티드는 Fv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는, VH 및 VL 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. Fv의 검토를 위해, 문헌 [Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참조한다.

[0042] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. Fab 단편은 항체 힌지 영역으로부터 1개 이상의 시스테인 잔기를 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카르복실 말단에서 수개의 잔기가 부가된다는 점에서 Fab' 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올 기를 보유하는 Fab'에 대한 본원의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 원래, 힌지 시스테인 잔기가 사이에 있는 Fab' 단편의 쌍으로서 생산되었다.

[0043] 용어 "뮤테인" 또는 "변이체"는 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 뮤테인 또는 변이체가 목적하는 결합 친화도 또는 생물학적 활성을 보유하는 한, 가변 영역 또는 가변 영역과 등가인 부분에 적어도 1개의 아미노산 치환, 결실, 또는 삽입을 함유하는 항체 또는 항원-결합 단편을 지칭한다. 본 발명에서 고려되는 항체 또는 항원-결합 항체 단편의 변이체는 항체 또는 항원-결합 항체 단편의 결합 활성이 유지되는 분자이다.

[0044] "키메라 항체" 또는 그의 항원-결합 단편은 가변 도메인이 비-인간 기원으로부터 유래되고 일부 또는 모든 불변 도메인이 인간 기원으로부터 유래된 것으로 본원에 정의된다.

[0045] "인간화 항체"는 예를 들어 임의의 필요한 프레임워크 복귀-돌연변이와 함께 인간 서열-유래 V 영역 내로 생착된 비-인간 종, 예컨대 마우스로부터 유래된 CDR 영역을 함유한다. 따라서, 대부분의 경우에, 인간화 항체는 수용자의 초가변 영역으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 비-인간 종 (공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기로 대체된 인간 이뮤노글로불린 (수용자 항체)이다. 예를 들어, 각각 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,225,539; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; 5,859,205를 참조한다. 일부 경우에, 인간 이뮤노글로불린의 프레임워크 잔기는 상응하

는 비-인간 잔기에 의해 대체된다 (예를 들어, 각각 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762 참조). 또한, 인간화 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서는 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 추가로 정밀화하기 위해 (예를 들어, 목적하는 친화도를 수득하기 위해) 이루어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 영역은 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 또한 임의로 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분, 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 것이다. 추가의 세부사항에 대해서는, 각각 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Jones et al., Nature 331:522-25 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-27 (1988); 및 Presta, Curr. Opin. Struct. Biol. 2:593-96 (1992)]을 참조한다.

[0046] "인간 항체" 또는 "완전 인간 항체"는 인간 유래 CDR, 즉 인간 기원의 CDR을 포함한다. 완전 인간 항체는 IMGT 데이터베이스 (<http://www.imgt.org>)에 기초하여 결정된 가장 가까운 인간 배선 참조와 비교하여 적은 수의 배선 편차를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 완전 인간 항체는 가장 가까운 인간 배선 참조와 비교하여 CDR에서 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 배선 편차를 포함할 수 있다. 완전 인간 항체는 세포 풍부화 또는 불멸화 단계와 조합된 클로닝 기술에 의해 인간 유래 B 세포로부터 발생될 수 있다. 그러나, 대다수의 완전 인간 항체는 인간 IgG 유전자좌에 대해 트랜스제닉인 면역화된 마우스로부터 또는 파지 디스플레이에 의해 정교화된 조합 라이브러리로부터 단리된다 (Brueggemann M., Osborn M.J., Ma B., Hayre J., Avis S., Lundstrom B. and Buelow R., Human Antibody Production in Transgenic Animals, Arch Immunol Ther Exp (Warsz.) 63 (2015), 101-108; Carter P.J., Potent antibody therapeutics by design, Nat Rev Immunol 6 (2006), 343-357; Frenzel A., Schirrmann T. and Hust M., Phage display-derived human antibodies in clinical development and therapy, MAbs 8 (2016), 1177-1194; Nelson A.L., Dhimoleda E. and Reichert J.M., Development trends for human monoclonal antibody therapeutics, Nat Rev Drug Discov 9 (2010), 767-774.)).

[0047] 완전 인간 항체를 생성하기 위해 여러 기술이 이용가능하다 (W02008/112640 A3 참조). 캠브리지 안티바디 테크놀로지스(Cambridge Antibody Technologies) (CAT) 및 다이엑스(Dyax)는 면역화된 인간으로부터 단리된 말초 B 세포로부터 항체 cDNA 서열을 수득하고, 특정한 특이성의 인간 가변 영역 서열의 확인을 위한 파지 디스플레이 라이브러리를 고안하였다. 간략하게, 항체 가변 영역 서열은 M13 박테리오파지의 유전자 III 또는 유전자 VIII 구조와 융합된다. 이들 항체 가변 영역 서열은 각각의 서열을 보유하는 파지의 팁에서 Fab 또는 단일쇄 Fv (scFv) 구조로서 발현된다. 상이한 수준의 항원 결합 조건 (엄격도)을 사용하는 패닝 과정의 라운드를 통해, 관심 항원에 특이적인 Fab 또는 scFv 구조를 발현하는 파지를 선택하고 단리할 수 있다. 이어서, 선택된 파지의 항체 가변 영역 cDNA 서열을 표준 서열분석 절차를 사용하여 규명할 수 있다. 이어서, 이들 서열은 확립된 항체 조작 기술을 사용하여 목적하는 이소형을 갖는 전체 항체의 재구축을 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법에 따라 구축된 항체는 완전 인간 항체 (CDR 포함)로 간주된다. 선택된 항체의 면역반응성 (항원 결합 친화도 및 특이성)을 개선시키기 위해, 상이한 중쇄 및 경쇄의 조합 회합, 중쇄 및 경쇄의 CDR3에서의 결실/부가/돌연변이 (V-J, 및 V-D-J 재조합을 모방하기 위함), 및 무작위 돌연변이 (체세포 과다돌연변이를 모방하기 위함)를 포함한 시험관내 성숙 과정이 도입될 수 있다. 이러한 방법에 의해 생성된 "완전 인간" 항체의 예는 항종양 괴사 인자 α 항체, 휴미라 (아달리무맙)이다.

[0048] "휴먼 엔지니어드(Human Engineered)TM" 항체는 미국 특허 번호 5,766,886 (Studnicka et al.)에 제시된 방법에 따라 모 서열을 변경시키는 것에 의해 생성되었다.

[0049] 본 발명의 항체는 재조합 항체 유전자 라이브러리로부터 유래될 수 있다. 재조합 인간 항체 유전자의 레퍼토리의 제조 기술, 및 사상 박테리오파지의 표면 상의 코딩된 항체 단편의 디스플레이 기술의 개발은 인간 항체를 직접 제조하고 선택하기 위한 재조합 수단을 제공하였고, 이는 또한 인간화, 키메라, 뮤린 또는 뮤테인 항체에 적용될 수 있다. 파지 기술에 의해 생산된 항체는 박테리아에서 항원 결합 단편 - 통상적으로 Fv 또는 Fab 단편 - 으로서 생산되고, 따라서 이펙터 기능이 결여되어 있다. 이펙터 기능은 2가지 전략 중 1가지에 의해 도입될 수 있으며: 단편은 포유동물 세포에서의 발현을 위한 완전 항체로, 또는 이펙터 기능을 촉발할 수 있는 제2 결합 부위를 갖는 이중특이적 항체 단편으로 조작될 수 있다. 전형적으로, 항체의 중쇄 VH-CH1 및 경쇄 VL-CL은 PCR에 의해 개별적으로 클로닝되고, 조합 파지 디스플레이 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이는 이어서 특정한 항원에 대한 결합에 대해 선택될 수 있다. Fab 단편은 파지 표면 상에서 발현되며, 즉 이를 코딩하는 유전자에 물리적으로 연결된다. 따라서, 항원 결합에 의한 Fab의 선택은 Fab 코딩 서열을 동시에 선택하

고, 이 서열은 후속적으로 증폭될 수 있다. 패닝으로 불리는 절차인 여러 라운드의 항원 결합 및 재-증폭에 의해, 항원에 특이적인 Fab가 풍부화되고, 최종적으로 단리된다.

[0050] 파지-디스플레이 라이브러리로부터 유래된 인간 항체에 대한 다양한 절차가 기재되어 있다. 이러한 라이브러리는 단일 마스터 프레임워크 상에 구축될 수 있으며, 그 내에서 다양한 생체내-형성된 (즉, 인간-유래된) CDR이 문헌 [Carlsson and Soederlind Exp. Rev. Mol. Diagn. 1 (1), 102-108 (2001), Soederlin et al., Nat. Biotech. 18, 852-856 (2000)] 및 미국 특허 번호 6,989,250에 기재된 바와 같이 재조합되는 것이 가능하다. 대안적으로, 이러한 항체 라이브러리는 인 실리코 설계되고 합성에 의해 생성된 핵산에 의해 코딩된 아미노산 서열에 기초할 수 있다. 항체 서열의 인 실리코 설계는, 예를 들어 인간 서열의 데이터베이스를 분석하고 그로부터 수득된 데이터를 이용하여 폴리펩티드 서열을 고안함으로써 달성된다. 인 실리코-생성된 서열을 설계하고 수득하는 방법은, 예를 들어 문헌 [Knappik et al., J. Mol. Biol. (2000) 296:57; Krebs et al., J. Immunol. Methods. (2001) 254:67]; 및 미국 특허 번호 6,300,064에 기재되어 있다. 파지 디스플레이 스크리닝의 검토를 위해 (예를 들어, 문헌 [Hoet RM et al., Nat Biotechnol 2005;23(3):344-8] 참조), 널리 확립된 하이브리도마 기술 (예를 들어, 문헌 [Koehler and Milstein Nature. 1975 Aug 7;256(5517):495-7] 참조) 또는 마우스의 면역화, 특히 hMAb 마우스의 면역화 (예를 들어, 벨로크이뮤넨 마우스(VelocImmune mouse)®).

[0051] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 돌연변이, 예를 들어 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 따라서, 용어 "모노클로날"은 별개의 항체의 혼합물이 아닌 것으로서 항체의 특징을 나타낸다. 전형적으로 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 대조적으로, 모노클로날 항체 제제의 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지시된다. 그의 특이성에 더하여, 모노클로날 항체 제제는 전형적으로 다른 이뮤노글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 용어 "모노클로날"은 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 사용되는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature, 256: 495 [1975]]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)에 의해 제조될 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어 재조합, 키메라, 인간화, 인간, 휴먼 엔지니어드™, 또는 항체 단편일 수 있다.

[0052] "단리된" 항체는 이를 발현하는 세포의 성분으로부터 확인 및 분리된 것이다. 세포의 오염 성분은 항체의 진단 또는 치료 용도를 방해할 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비-단백질성 용질을 포함할 수 있다.

[0053] "단리된" 핵산은 그의 자연 환경의 성분으로부터 확인 및 분리된 것이다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 통상적으로 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외에 또는 그의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, 관심 항원, 예를 들어 Sema3A에 "특이적으로 결합하거나", "그에 대해 특이적이거나", 또는 "특이적으로 인식하는" 항체는, 항체가 항원을 발현하는 세포 또는 조직을 표적화하는 데 있어서 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 항원에 결합하는 것이다. 본원에 사용된 용어 특정한 폴리펩티드 또는 특정한 폴리펩티드 표적 상의 에피토프를 "특이적으로 인식한다" 또는 "그에 특이적으로 결합한다" 또는 "그에 대해 특이적이다"는 예를 들어 항원에 대해 약 10^{-4} M 미만, 대안적으로 약 10^{-5} M 미만, 대안적으로 약 10^{-6} M 미만, 대안적으로 약 10^{-7} M 미만, 대안적으로 약 10^{-8} M 미만, 대안적으로 약 10^{-9} M 미만, 대안적으로 약 10^{-10} M 미만, 대안적으로 약 10^{-11} M 미만, 대안적으로 약 10^{-12} M 미만, 또는 그 미만의 1가 K_D 를 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 의해 나타내어질 수 있다.

[0055] 항체가 항원과 1개 이상의 참조 항원(들)을 구별할 수 있는 경우에, 이러한 항체는 이러한 항원에 "선택적으로 결합하거나", "그에 대해 선택적이거나" 또는 "선택적으로 인식한다". 특히, 항원에 "선택적으로 결합하는" 항체는 상기 언급된 항원 표적의 오르토로그 및 변이체 (예를 들어 돌연변이체 형태, 스포라이스 변이체 또는 단백질분해적으로 말단절단된 형태) 이외의 단백질과 유의하게 교차-반응하지 않는다. 그의 가장 일반적인 형태에서, "선택적 결합", "그에 선택적으로 결합한다", "그에 대해 선택적이다" 또는 "선택적으로 인식한다"는, 예를 들어 하기 방법 중 하나에 따라 결정된 바와 같은, 관심 항원과 비관련 항원을 구별하는 항체의 능력을 지칭한다. 이러한 방법은 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 웨스턴 블롯, ELISA-, RIA-, ECL-, IRMA-시험 및 펩티드 스캔을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 표준 ELISA 검정을 수행할 수 있다. 표준 색 발현에 의해 점수화가 수행될 수 있다 (예를 들어, 2차 항체와 양고추냉이 퍼옥시다제 및 테트라메틸 벤지딘과 과산화수

소). 특정 웰에서의 반응은, 예를 들어 450 nm에서의 광학 밀도에 의해 점수화된다. 전형적인 배경 (=음성 반응)은 0.1 OD일 수 있고; 전형적인 양성 반응은 1 OD일 수 있다. 이는 양성/음성 차이가 5-배, 10-배, 50-배 초과, 바람직하게는 100-배 초과임을 의미한다. 전형적으로, 결합 선택성의 결정은 단일 참조 항원이 아니라, 약 3 내지 5가지의 비관련 항원, 예컨대 분유, BSA, 트랜스페린 등의 세트를 사용함으로써 수행된다.

[0056] "결합 친화도" 또는 "친화도"는 분자의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 사이의 비-공유 상호작용의 강도의 총 합계를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 해리 상수 " K_D "는 통상적으로 분자 (예컨대 항체)와 그의 결합 파트너 (예컨대 항원) 사이의 친화도, 즉 리간드가 특정한 단백질에 얼마나 단단하게 결합하는지를 기재하는 데 사용된다. 리간드-단백질 친화도는 2개의 분자 사이의 비-공유 분자간 상호작용에 의해 영향을 받는다. 친화도는 본원에 기재된 방법을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 통상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 " K_D " 또는 " K_D 값"은 비아코어(Biacore) T200 기기 (지이 헬스케어 비아코어, 인크.(GE Healthcare Biacore, Inc.))를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하는 것에 의해 측정된다. 다른 적합한 장치는 비아코어 T100, 비아코어(R)-2000, 비아코어 4000, 비아코어 (R)-3000 (비아코어, 인크., 뉴저지주 피스카타웨이), 또는 프로테온(ProteOn) XPR36 기기 (바이오-라드 레보러토리즈, 인크.(Bio-Rad Laboratories, Inc.))이다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 이뮤노글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 통상적으로 분자의 화학적으로 활성인 표면 기, 예컨대 아미노산 또는 당 측쇄, 또는 그의 조합으로 이루어지고, 통상적으로 특이적 3차원 구조적 특징, 뿐만 아니라 특이적 전하 특징을 갖는다.

[0058] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체" 또는 참조 항체와 "결합에 대해 경쟁하는 항체"는 경쟁 검정에서 참조 항체의 그의 항원에 대한 결합을 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과로 차단하는 항체를 지칭하고, 반대로 참조 항체는 경쟁 검정에서 항체의 그의 항원에 대한 결합을 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과로 차단한다.

[0059] 용어 "성숙 항체" 또는 "성숙 항원-결합 단편", 예컨대 성숙 Fab 변이체 또는 "최적화된" 변이체는 주어진 항원, 예컨대 표적 단백질의 세포의 도메인에 대해 보다 강한 결합 - 즉 증가된 친화도에 의한 결합 - 을 나타내는 항체 또는 항체 단편의 유도체를 포함한다. 성숙은 항체 또는 항체 단편의 6개의 CDR 내의 소수의 돌연변이를 확인하여 이러한 친화도 증가를 유발하는 과정이다. 성숙 과정은 항체 내로의 돌연변이의 도입을 위한 분자 생물학 방법 및 개선된 결합제를 확인하기 위한 스크리닝의 조합이다.

[0060] 참조 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열 각각에 대한 "퍼센트 (%) 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우에 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후에 참조 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열 각각 내의 핵산 또는 아미노산 잔기 각각과 동일한 후보 서열 내의 핵산 또는 아미노산 잔기 각각의 백분율로서 정의된다. 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 간주되지 않는다. 갭이 없는 정렬이 바람직하다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 목적의 정렬은 관련 기술분야의 기술 내에 있는 다양한 방식으로, 예를 들어 공중 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈라인(Megalign) (DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함한, 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0061] "서열 상동성"은 동일하거나 또는 보존적 아미노산 치환을 나타내는 아미노산의 백분율을 나타낸다.

[0062] "길항작용" 항체 또는 "차단" 항체는 그것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 유의하게 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편은 Sema3A 차단 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0063] 용어 "항체 접합체"는 약물 - 이 경우에 항체 접합체는 "항체-약물 접합체" ("ADC")로 지칭됨 - 및 고분자량 분자, 예컨대 펩티드 또는 단백질을 포함한 1종 이상의 분자에 접합된 항체를 지칭한다.

[0064] 용어 "항체-약물 접합체" 또는 "ADC"는 1종 이상의 세포독성제 또는 세포증식억제제, 예컨대 화학요법제, 약물, 성장 억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 그의 단편), 또는 방사성 동위원소 (즉, 방사성접합체)에 접합된 항체를 지칭한다. 면역접합체는 암의 치료에

서 세포독성제, 즉 세포를 사멸시키거나 세포의 성장 또는 증식을 억제하는 약물의 국부 전달에 사용되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Liu et al., Proc Natl. Acad. Sci. (1996), 93, 8618-8623]). 면역접합체는 종양으로의 약물 모이어티의 표적화된 전달, 및 그 안의 세포내 축적을 가능하게 하며, 여기서 비접합된 약물의 전신 투여는 정상 세포 및/또는 조직에 허용되지 않는 수준의 독성을 유발할 수 있다. 항체-독소 접합체에 사용되는 독소는 박테리아 독소, 예컨대 디프테리아 독소, 식물 독소, 예컨대 리신, 소분자 독소, 예컨대 겔다나마이신을 포함한다. 독소는 튜블린 결합, DNA 결합 또는 토포이소머라제 억제를 비롯한 메카니즘에 의해 그의 세포독성 효과를 발휘할 수 있다.

[0065] 아미노산은 본원에서 그의 통상적으로 공지된 3문자 기호에 의해 또는 IUPAC-IUB 생화학적 명명 위원회에 의해 권장되는 1-문자 기호에 의해 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 뉴클레오타이드도 그의 통상적으로 허용되는 단일-문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "백터"는 그에 연결된 또 다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자기-복제 핵산 구조로서의 백터 뿐만 아니라 그것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 혼입된 백터를 포함한다. 특정 백터는 그것이 작동가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 백터는 본원에서 "발현 백터"로 지칭된다.

[0067] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환가능하게 사용되고, 적어도 1개의 외인성 핵산이 도입된 세포를, 이러한 세포의 자손을 포함하여 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포", "형질감염체" 및 "형질감염된 세포" 및 "형질도입된 세포"를 포함하며, 이는 1차 형질전환된/형질감염된/형질도입된 세포 및 계대 횟수와 관계 없이 그로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 모 세포와 핵산 함량이 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래의 형질전환된 세포에 대해 스크리닝 또는 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.

[0068] 본원에 사용된 어구 "치료 유효량"은 목적하는 치료 요법에 따라 투여되는 경우에, 질환의 이러한 증상의 일부 또는 전부를 완화시키거나 또는 질환에 대한 소인을 감소시키는 것을 포함하여, 목적하는 치료 또는 예방 효과 또는 반응을 도출하는 데 적절한 치료 또는 예방 항체의 양을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0069] 용어 "제약 제제" / "제약 조성물"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이라도 하는 형태로 존재하고, 제제가 투여될 대상체에게 허용되지 않는 독성인 추가의 성분은 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0070] 본 발명에 따른 항체

[0071] 한 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합한다. 특정한 실시양태에서, 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 582의 His-태그부착된 인간 Sema3A 도메인에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합한다.

[0072] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A와 교차-반응하고, 특히 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A에 ≤ 50 nM, ≤ 20 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수 (KD)로 결합한다.

[0073] 특정한 이러한 실시양태에서, 상기 친화도는 서열식별번호: 601의 마우스 Sema3A, 서열식별번호: 602의 시노물구스 Sema3A, 서열식별번호: 603의 래트 Sema3A, 서열식별번호: 604의 돼지 Sema3A 및 서열식별번호: 605의 개 Sema3A에 대한 것이다. 특정한 실시양태에서, 상기 친화도는 서열식별번호: 583의 His-태그부착된 마우스 Sema3A 도메인, 서열식별번호: 586의 His-태그부착된 시노물구스 Sema3A 도메인, 서열식별번호: 584의 His-태그부착된 래트 Sema3A 도메인, 서열식별번호: 587의 His-태그부착된 돼지 Sema3A 도메인 및 서열식별번호: 585의 His-태그부착된 개 Sema3A 도메인에 대한 것이다.

[0074] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정된 바와 같이 인간 Sema3A에 $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, 또는 $\geq 90\%$ 의 결합 활성으로 결합한다. 특정한 실시양태에서, 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정된 바와 같이 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A에 $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, 또는 $\geq 90\%$ 의 결합 활성으로 결합한다. 특정한 실시양태에서, 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정된 바와 같이 서열식별번호: 582의 서

열의 His-태그부착된 인간 Sema3A 도메인에 $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, 또는 $\geq 90\%$ 의 결합 활성으로 결합한다.

- [0075] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 시험관내 혈관간 세포 이동 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 10 nM, ≤ 5 nM, ≤ 2.5 nM 또는 ≤ 1 nM의 EC50으로 억제한다.
- [0076] 특히, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 1차 혈관간 세포를 사용한, 실시예 9에서 보다 상세하게 기재된 시험관내 스크래치 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 억제한다.
- [0077] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 시험관내 성장 원추 붕괴 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 50 nM, ≤ 25 nM, ≤ 10 nM 또는 ≤ 5 nM의 EC50으로 억제한다.
- [0078] 특히, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 실시예 10에서 보다 상세하게 기재된 바와 같이 마우스 후근 신경절 (DRG) 뉴런을 사용한 시험관내 성장 원추 붕괴 검정에서 Sema3A-유도된 세포골격 붕괴를 억제한다. 실시예 10에 기재된 시험관내 성장 원추 검정은 문헌 [Mikule et al., (PMID: 12077190)]에 기재된 성장 원추 검정의 변형된 버전이다.
- [0079] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 시험관내 HUVEC 반발 검정에서 서열식별번호: 600의 서열의 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.3 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.07 nM, ≤ 0.06 nM의 EC50으로 억제한다.
- [0080] 특히, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 실시예 11에 기재된 바와 같이 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC)의 전면성장 단층 상에 시딩된 서열식별번호: 600의 서열의 Sema3A 발현 HEK293 세포를 사용한 시험관내 반발 검정에서 Sema3A 유도된 세포 반발을 억제한다.
- [0081] 추가 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 600의 서열의 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 HUVEC 반발 검정에서 개선된 효력을 나타내고; i) 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 HUVEC 반발 검정에서 서열식별번호: 81, 85, 97, 98을 갖는 TPP-17755 또는 서열식별번호: 1, 5, 17, 18을 갖는 TPP-11489 또는 서열식별번호: 800, 804, 810, 811을 갖는 TPP-30788 또는 서열식별번호: 814, 818, 824, 825를 갖는 TPP-30789 또는 서열식별번호: 828, 832, 838, 839를 갖는 TPP-30790 또는 서열식별번호: 842, 846, 852, 853을 갖는 TPP-30791과 비교하여 개선된 효력을 나타내고; ii) 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 세포 Sema3A 유도된 HUVEC 반발에 대해, EC-50 값에 기초하여 서열식별번호: 81, 85, 97, 98을 갖는 TPP-17755 또는 서열식별번호: 1, 5, 17, 18을 갖는 TPP-11489 또는 서열식별번호: 800, 804, 810, 811을 갖는 TPP-30788 또는 서열식별번호: 814, 818, 824, 825를 갖는 TPP-30789 또는 서열식별번호: 828, 832, 838, 839를 갖는 TPP-30790 또는 서열식별번호: 842, 846, 852, 853을 갖는 TPP-30791과 비교하여 바람직하게는 >400 -배, 바람직하게는 >50 -배, 바람직하게는 >5 -배, 바람직하게는 >2 -배 증가된 효력을 나타내고; iii) 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 상기 언급된 서열을 갖는 TPP-17755, TPP-11489, TPP-30788, TPP-30789, TPP-30790 또는 TPP-30791과 비교하여 Sema3A의 적어도 30% 증가된 퍼센트 억제, 바람직하게는 적어도 50% 증가된 퍼센트 억제를 나타내고; iv) 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 시험관내 HUVEC 반발 검정에서 인간 Sema3A에 대해 2-자릿수 피코몰 활성을 갖는 반면, 상기 언급된 서열을 갖는 TPP-17755, TPP-11489, TPP-30788, TPP-30789, TPP-30790 또는 TPP-30791의 선행 기술 항체 효력은 3-자릿수 피코몰 또는 심지어 나노몰 범위이고; v) 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 실시예 11에 기재된 바와 같이, 시험관내 HUVEC 반발 검정에서 인간 Sema3A의 활성을 ≤ 1 nM 또는 ≤ 0.3 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.07 nM, ≤ 0.06 nM의 EC50으로 억제한다.
- [0082] 본 발명의 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 TPP-30788-TPP-30791 (BI 클론 I 내지 IV)과 비교하여 HUVEC 반발 검정에서 개선된 효력을 나타내며, 이는 인간 Sema3A의 상이한 에피토프에 대한 결합으로 인한 것일 수 있다.
- [0083] 또 다른 측면에서, 본 발명은 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본 발명에 따른 항체가 Sema3A-유도된 노 알부민 배설을 감소시키기 때문에 생체내에서 Sema3A의 활성을 억제한다. 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 생체내에서 Sema3A의 개선된 억제 활성을 나타내고, i) 여기서 상기 항체는 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여

Sema3A-유도된 노 알부민 배설의 증가된 감소를 나타내고; ii) 여기서 상기 항체는 TPP-17755 (삼성)와 비교하여 Sema3A-유도된 노 알부민 배설의 증가된 감소를 나타내고; iii) 여기서 상기 항체는 실시예 12에 기재된 바와 같이 TPP-11489 (키오메)와 비교하여 Sema3A-유도된 노 알부민 배설의 증가된 감소를 나타낸다.

[0084] 본 발명의 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 TPP-30788-TPP-30791 (BI 클론 I 내지 IV)과 비교하여 유도된 노 알부민 배설에 대한 생체내 모델에서 개선된 효능을 나타내며, 이는 인간 Sema3A의 상이한 에피토프에 대한 결합으로 인한 것일 수 있다.

[0085] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 i) TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 증가된 안정성 (예를 들어, PBS 중에서 25 mg/ml로 희석되고 700 rpm 및 40°C에서 2주 동안 인큐베이션된 경우에 증가된 스트레스-안정성)을 나타내고; ii) 여기서 증가된 안정성은 SEC에 의해 측정된 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 단량체 항-Sema3A 항체의 증가된 양을 나타내고; iii) 여기서 증가된 안정성은 cGE에 의해 측정된 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 잔류 LC 및 HC의 존재에 의해 측정되는 감소된 분해 속도를 입증하는 항-Sema3A 항체의 LC 및 HC의 감소된 백분율을 나타내고, iv) 여기서 증가된 안정성은 단량체 항-Sema3A 항체의 양이, 예를 들어 40°C, 700 rpm에서 2주 동안 인큐베이션한 후에 Δ % 단량체 = 1로 유지됨을 나타내고; v) 여기서 증가된 안정성은 항-Sema3A 항체의 LC 및 HC의 양이, 예를 들어 40°C, 700 rpm에서 2주 동안 인큐베이션한 후에 Δ % LC+HC <1로 유지됨을 나타낸다.

[0086] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 TPP-23298에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 i) TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 증가된 안정성 (예를 들어, PBS 중에서 25 mg/ml로 희석되고 700 rpm 및 40°C에서 2주 동안 인큐베이션된 경우에 증가된 스트레스-안정성)을 나타내고; ii) 여기서 증가된 안정성은 SEC에 의해 측정된 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 단량체 항-Sema3A 항체의 증가된 양을 나타내고; iii) 여기서 증가된 안정성은 cGE에 의해 측정된 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 잔류 LC 및 HC의 존재에 의해 측정되는 감소된 분해 속도를 입증하는 항-Sema3A 항체의 LC 및 HC의 감소된 백분율을 나타내고, iv) 여기서 증가된 안정성은 단량체 항-Sema3A 항체의 양이, 예를 들어 40°C, 700 rpm에서 2주 동안 인큐베이션한 후에 Δ % 단량체 = 1로 유지됨을 나타내고; v) 여기서 증가된 안정성은 항-Sema3A 항체의 LC 및 HC의 양이, 예를 들어 40°C, 700 rpm에서 2주 동안 인큐베이션한 후에 Δ % LC+HC <1로 유지됨을 나타낸다.

[0087] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 i) 증가된 용해도를 나타내고; ii) 여기서 증가된 용해도는 90% 회수에서 농축 후 mg/ml 단위로 측정되고; iii) 여기서 용해도는 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 증가되고; iv) 여기서 용해도는 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 ≤ 1 배, ≤ 1.5 배, ≤ 2 배 증가되고; v) 여기서 증가된 용해도는 단량체 항-Sema3A 항체의 백분율이 농축 후에 증가되지 않음을, 예를 들어 SEC에 의해 측정된 Δ % 단량체 <1을 나타낸다.

[0088] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 TPP-23298에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 i) 증가된 용해도를 나타내고; ii) 여기서 증가된 용해도는 90% 회수에서 농축 후 mg/ml 단위로 측정되고; iii) 여기서 용해도는 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 증가되고; iv) 여기서 용해도는 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 ≤ 1 배, ≤ 1.5 배, ≤ 2 배 증가되고; v) 여기서 증가된 용해도는 단량체 항-Sema3A 항체의 백분율이 농축 후에 증가되지 않음을, 예를 들어 SEC에 의해 측정된 Δ % 단량체 <1을 나타낸다.

[0089] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 i) 물 또는 PBS와 비교하여 증가된 점도를 나타내고; ii) TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 PBS 중에서 감소된 점도를 나타내고; iii) 여기서 점도는 비스코사이저 (Viscosizer)에 의해 측정되고, 5.1 (150 mg/ml)의 cP 값을 나타낸다.

[0090] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 TPP-23298에 관한 것이며, 여기서 상기 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 i) 물 또는 PBS와 비교하여 증가된 점도를 나타내고; ii) TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 PBS 중에서 감소된 점도를 나타내고; iii) 여기서 점도는 비스코사이저 (Viscosizer)에 의해 측정되고, 5.1 (150 mg/ml)의 cP 값을 나타낸다.

[0091] 특히 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 실시예 17에 기재된 바와 같이 TPP-30788보다 훨씬 더 높은 용해도 및 안정성을 나타내고, 열 스트레스에 대해 더 저항성이고, PBS 완충제 중에서 덜 점성이다.

- [0092] 특히 TPP-23298은 실시예 17에 기재된 바와 같이 TPP-30788보다 훨씬 더 높은 용해도 및 안정성을 나타내고, 열 스트레스에 대해 더 저항성이고, PBS 완충제 중에서 덜 점성이다.
- [0093] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물 세포에서 높은 역가로 생산될 수 있는, 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며; i) 여기서 높은 역가는 실시예 16에 기재된 바와 같이 ≤ 200 mg/L이다.
- [0094] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 항체는 절단된 Sema3A TPP-19068에 비해 활성 Sema3A (TPP-13211)에 대해 더 높은 결합 선택성을 나타내고; i) 여기서 항체는 실시예 8에 기재된 바와 같이 활성 Sema3A에 대한 TPP-30788 - TPP-30791의 결합 선택성과 비교하여 활성 Sema3A (TPP-13211)에 대한 더 높은 결합 선택성을 나타낸다.
- [0095] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 TPP-23298에 관한 것이며, 여기서 항체는 절단된 Sema3A TPP-19068에 비해 활성 Sema3A (TPP-13211)에 대해 더 높은 결합 선택성을 나타내고; i) 여기서 항체는 실시예 8에 기재된 바와 같이 활성 Sema3A에 대한 TPP-30788 - TPP-30791의 결합 선택성과 비교하여 활성 Sema3A (TPP-13211)에 대한 더 높은 결합 선택성을 나타낸다.
- [0096] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 항체는 TPP-30788과 비교하여 Sema3A 상의 상이한 에피토프에 결합하고; i) 여기서 에피토프 결합은 실시예 5a에 기재된 바와 같이 SPR 검정에서 측정된다. 동일한 에피토프에 결합하고 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편의 결합과 경쟁하는 모든 항체는 본 발명에 포함된다.
- [0097] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 결합하는 TPP-23298에 관한 것이며, 여기서 항체는 TPP-30788과 비교하여 Sema3A 상의 상이한 에피토프에 결합하고; i) 여기서 에피토프 결합은 실시예 5a에 기재된 바와 같이 SPR 검정에서 측정된다. 동일한 에피토프에 결합하고 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편의 결합과 경쟁하는 모든 항체는 본 발명에 포함된다.
- [0098] 또 다른 측면에서 본 발명은 Sema3A에 대한 결합에 대해 청구항 중 어느 한 항에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편과 경쟁하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 800, 서열식별번호: 804, 서열식별번호: 810 또는 서열식별번호: 811을 갖는 항체의 Sema3A에 대한 결합과는 경쟁하지 않는다.
- [0099] 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 기재된 특징의 임의의 조합을 나타낼 수 있다.
- [0100] 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 Sema3A 차단 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 특정한 실시양태에서, 항체는 세마포린3A의 Sema3A 도메인에 특이적으로, 보다 특히 선택적으로 결합하고, 그의 수용체 뉴로필린-1의 상호작용을 방해한다.
- [0101] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A와 교차-반응하며, 특히 마우스, 시노물구스, 래트, 돼지 및/또는 개 Sema3A에 대한 친화도가 인간 Sema3A에 대한 친화도보다 100-배 미만, 특히 50-배 미만, 보다 특히 25-배 미만, 보다 더 특히 10-배 미만, 가장 특히 5-배 미만으로 상이하다.
- [0102] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 Sema3B, Sema3C, Sema3D, Sema3E, Sema3F 및/또는 Sema3G와 유의하게 교차-반응하지 않는다. 특히, 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 Sema3G와 유의하게 교차-반응하지 않는다.
- [0103] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Sema3A-유도된 알부민노 및/또는 단백노를 억제한다.
- [0104] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Sema3A-유도된 섬유증을 억제한다.
- [0105] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 141과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 145와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0106] 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 61과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 65와 적어도

90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

- [0107] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 RDDYTSRDAFDX (서열식별번호: 594)를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X는 Y 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히, X는 Y이다.
- [0108] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 X_1 AWDDSLNX₂X₃X₄V (서열식별번호: 598)를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X₁은 A 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고, X₂는 V, D, 및 G로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 여기서 X₂는 V 및 D로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X₃은 I 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X₄는 P 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0109] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 상기 정의된 바와 같은 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0110] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 SGYSSSWFDPDFDY (서열식별번호: 64)를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0111] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 X_1 SYX₂GX₃NPYVV (서열식별번호: 599)를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X₁은 S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₂는 E 및 A로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 X₃은 P, I, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히, X₃은 P 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0112] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 상기 정의된 바와 같은 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0113] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 SYX₁MX₂ (서열식별번호: 588)를 포함하는 H-CDR1을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X₁은 G 및 A로부터 선택되고, 여기서 X₂는 H, S 및 L로부터 선택된다. 특히, 중쇄 항원-결합 영역은 서열 SYAMX (서열식별번호: 589)를 포함하는 H-CDR1을 포함하며, 여기서 X는 S 및 L로부터 선택된다.
- [0114] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 AIGX₁GGDTYYADSVX₂G (서열식별번호: 590)를 포함하는 H-CDR2를 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X₁은 T 및 Y로부터 선택되고, 여기서 X₂는 K 및 M으로부터 선택된다. 특히, 중쇄 항원-결합 영역은 서열 AIGXGGDTYYADSVKG (서열식별번호: 591)를 포함하는 H-CDR2를 포함하며, 여기서 X는 T 및 Y로부터 선택된다.
- [0115] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 RDDYTSRDAFDX (서열식별번호: 594)를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X는 Y 및 V로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히, X는 Y이다.
- [0116] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0117] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 SGSSSNIGSNTVN (서열식별번호: 46)을 포함하는 L-CDR1을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0118] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 YDDLXPS (서열식별번호: 596)를 포함하는 L-CDR2를 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X는 L 및 R로부터 선택된다. 특히, 경쇄 항원-결합 영역은 서열 YDDL RPS (서열식별번호: 127)를 포함하는 L-CDR2를 포함한다.
- [0119] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 X_1 AWDDSLNX₂X₃X₄V (서열식별번호: 598)를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X₁은 A 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고, X₂는 V, D, 및 G로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 여기서 X₂는 V 및 D로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X₃은 I 및 Y로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X₄는 P 및 V로 이루

어진 군으로부터 선택된다.

- [0120] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 L-CDR1, 및 L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0121] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 상기 정의된 바와 같은 L-CDR1, 및 L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0122] 특정한 이러한 실시양태에서, H-CDR1의 5' 단부에 바로 인접한 아미노산 잔기 (서열식별번호: 121의 참조 VH 도메인의 잔기 30에 상응함)는 S 또는 Y이다.
- [0123] 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 SYEMN (서열식별번호: 62)을 포함하는 H-CDR1을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0124] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 GISWNSGX₁IX₂YADSVKG (서열식별번호: 592)를 포함하는 H-CDR2를 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X₁은 W 및 S로부터 선택되고, X₂는 G 및 D로부터 선택된다. 특히, 중쇄 항원-결합 영역은 서열 GISWNSGWIXYADSVKG (서열식별번호: 593)를 포함하는 H-CDR2를 포함하며, 여기서 X는 G 및 D로부터 선택된다.
- [0125] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 SGYSSSWFDPDFDY (서열식별번호: 64)를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0126] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0127] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 TGSSSXIGAGYDVH (서열식별번호: 595)를 포함하는 L-CDR1을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X는 N 및 D로부터 선택된다.
- [0128] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 GXSNRPS (서열식별번호: 597)를 포함하는 L-CDR2를 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X는 N 및 A로부터 선택된다.
- [0129] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 X₁SYX₂GX₃NPYVV (서열식별번호: 599)를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함하며, 여기서 X₁은 S 및 Q로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X₂는 E 및 A로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X₃은 P, I, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히, X₃은 P 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0130] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 L-CDR1, 및 L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0131] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 정의된 바와 같은 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 상기 정의된 바와 같은 L-CDR1, 및 L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0132] 특정한 이러한 실시양태에서, H-CDR1의 5' 단부에 바로 인접한 3개의 아미노산 잔기 (서열식별번호: 101의 참조 VH 도메인의 잔기 28 내지 30에 상응함)는 X₁FX₂이고, 여기서 X₁은 T 및 D로부터 선택되고, X₂는 S 및 D로부터 선택된다.
- [0133] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0134] i) 서열식별번호: 44를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 48을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0135] ii) 서열식별번호: 64를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 68을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0136] iii) 서열식별번호: 104를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 108을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

- [illegible]

- [0158] xxv) 서열식별번호: 544를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 548을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0159] xxvi) 서열식별번호: 564를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 568을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역.
- [0160] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 42, 62, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362, 382, 402, 422, 442, 462, 482, 502, 522, 542, 및 562 중 어느 하나를 포함하는 H-CDR1을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0161] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 43, 63, 103, 123, 143, 163, 183, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363, 383, 403, 423, 443, 463, 483, 503, 523, 543, 및 563 중 어느 하나를 포함하는 H-CDR2를 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0162] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 46, 66, 106, 126, 146, 166, 186, 206, 226, 246, 266, 286, 306, 326, 346, 366, 386, 406, 426, 446, 466, 486, 506, 526, 546, 및 566 중 어느 하나를 포함하는 L-CDR1을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0163] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 47, 67, 107, 127, 147, 167, 187, 207, 227, 247, 267, 287, 307, 327, 347, 367, 387, 407, 427, 447, 467, 487, 507, 527, 547, 및 567 중 어느 하나를 포함하는 L-CDR2를 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0164] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0165] i) 서열식별번호: 42를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 43을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 44를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 46을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 47을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 48을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0166] ii) 서열식별번호: 62를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 63을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 64를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 66을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 67을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 68을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0167] iii) 서열식별번호: 102를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 103을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 104를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 106을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 107을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 108을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0168] iv) 서열식별번호: 122를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 123을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 124를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 126을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 127을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 128을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0169] v) 서열식별번호: 142를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 143을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 144를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 146을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 147을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 148을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0170] vi) 서열식별번호: 162를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 163을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 164를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 166을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 167을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 168을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0171] vii) 서열식별번호: 182를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 183을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 184를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 186을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 187을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 188을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0172] viii) 서열식별번호: 202를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 203을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 204를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 206을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 207을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 208을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0173] ix) 서열식별번호: 222를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 223을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 224를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 226을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 227을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 228을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

- [illegible]

527을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 528을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는

- [0189] xxv) 서열식별번호: 542를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 543을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 544를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 546을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 547을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 548을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역; 또는
- [0190] xxvi) 서열식별번호: 562를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 563을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 564를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역, 및 서열식별번호: 566을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 567을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 568을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역.
- [0191] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0192] i) 서열식별번호: 41을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 45를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0193] ii) 서열식별번호: 61을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 65를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0194] iii) 서열식별번호: 101을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 105를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0195] iv) 서열식별번호: 121을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 125를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0196] v) 서열식별번호: 141을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 145를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0197] vi) 서열식별번호: 161을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 165를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0198] vii) 서열식별번호: 181을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 185를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0199] viii) 서열식별번호: 201을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 205를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0200] ix) 서열식별번호: 221을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 225를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0201] x) 서열식별번호: 241을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 245를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0202] xi) 서열식별번호: 261을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 265를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0203] xii) 서열식별번호: 281을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 285를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0204] xiii) 서열식별번호: 301을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 305를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0205] xiv) 서열식별번호: 321을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 325를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0206] xv) 서열식별번호: 341을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 345를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0207] xvi) 서열식별번호: 361을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 365를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0208] xvii) 서열식별번호: 381을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 385를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0209] xviii) 서열식별번호: 401을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 405를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0210] xix) 서열식별번호: 421을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 425를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0211] xx) 서열식별번호: 441을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 445를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0212] xxi) 서열식별번호: 461을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 465를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는

- [0213] xxii) 서열식별번호: 481을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 485를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0214] xxiii) 서열식별번호: 501을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 505를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0215] xxiv) 서열식별번호: 521을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 525를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0216] xxv) 서열식별번호: 541을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 545를 포함하는 가변 경쇄 도메인; 또는
- [0217] xxvi) 서열식별번호: 561을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 565를 포함하는 가변 경쇄 도메인.
- [0218] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체는 IgG 항체이다. 특정한 이러한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체이다. 가장 특히, 본 발명에 따른 단리된 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다.
- [0219] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체는 하기를 포함한다:
- [0220] i) 서열식별번호: 57을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 58을 포함하는 경쇄; 또는
- [0221] ii) 서열식별번호: 77을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 78을 포함하는 경쇄; 또는
- [0222] iii) 서열식별번호: 117을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 118을 포함하는 경쇄; 또는
- [0223] iv) 서열식별번호: 137을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 138을 포함하는 경쇄; 또는
- [0224] v) 서열식별번호: 157을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 158을 포함하는 경쇄; 또는
- [0225] vi) 서열식별번호: 177을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 178을 포함하는 경쇄; 또는
- [0226] vii) 서열식별번호: 197을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 198을 포함하는 경쇄; 또는
- [0227] viii) 서열식별번호: 217을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 218을 포함하는 경쇄; 또는
- [0228] ix) 서열식별번호: 237을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 238을 포함하는 경쇄; 또는
- [0229] x) 서열식별번호: 257을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 258을 포함하는 경쇄; 또는
- [0230] xi) 서열식별번호: 277을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 278을 포함하는 경쇄; 또는
- [0231] xii) 서열식별번호: 297을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 298을 포함하는 경쇄; 또는
- [0232] xiii) 서열식별번호: 317을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 318을 포함하는 경쇄; 또는
- [0233] xiv) 서열식별번호: 337을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 338을 포함하는 경쇄; 또는
- [0234] xv) 서열식별번호: 357을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 358을 포함하는 경쇄; 또는
- [0235] xvi) 서열식별번호: 377을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 378을 포함하는 경쇄; 또는
- [0236] xvii) 서열식별번호: 397을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 398을 포함하는 경쇄; 또는
- [0237] xviii) 서열식별번호: 417을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 418을 포함하는 경쇄; 또는
- [0238] xix) 서열식별번호: 437을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 438을 포함하는 경쇄; 또는
- [0239] xx) 서열식별번호: 457을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 458을 포함하는 경쇄; 또는
- [0240] xxi) 서열식별번호: 477을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 478을 포함하는 경쇄; 또는
- [0241] xxii) 서열식별번호: 497을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 498을 포함하는 경쇄; 또는
- [0242] xxiii) 서열식별번호: 517을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 518을 포함하는 경쇄; 또는
- [0243] xxiv) 서열식별번호: 537을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 538을 포함하는 경쇄; 또는

- [0244] xxv) 서열식별번호: 557을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 558을 포함하는 경쇄; 또는
- [0245] xxvi) 서열식별번호: 577을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 578을 포함하는 경쇄.
- [0246] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항원-결합 단편은 scFv, Fab, Fab' 단편 또는 F(ab')₂ 단편이다.
- [0247] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.
- [0248] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 인간, 인간화 또는 키메라 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 보다 특히 완전 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.
- [0249] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 단일특이적 항체이다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 Sema3A 및 적어도 1종의 추가의 항원에 결합하는 다중특이적 항체, 예컨대 이중특이적, 삼중특이적 또는 사중특이적 항체이다.
- [0250] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 Sema3A에 대한 결합에 대해 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편과 경쟁하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이다.
- [0251] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 항체 접합체에 관한 것이다. 예를 들어, 항체는 세포독성제, 면역독소, 독성단 또는 방사성동위원소에 접합될 수 있다. 또한, 검출 가능한 마커에 접합된 항-Sema3A 항체가 제공된다. 바람직한 마커는 방사성표지, 효소, 발색단 또는 형광단이다. 항체는 또한 고분자량 분자, 예컨대 펩티드 또는 단백질, 예컨대 인터류킨에 접합될 수 있다.
- [0252] 본 발명에 따른 ADC는 1종 이상의 세포독성제, 예컨대 화학요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 인간 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소 또는 그의 단편) 또는 방사성 동위원소에 접합된 항-Sema3A 항체를 포함한다.
- [0253] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 ADC는 메이탄시노이드 (미국 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP0425235 참조); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (미국 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588, 및 7,498,298 참조); 둘라스타틴; 칼리케아미신 또는 그의 유도체; 안트라시클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신; 메토티렉세이트; 빈데신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 약물에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항-Sema3A 항체를 포함한다.
- [0254] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 ADC는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 쇄 (슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터의 것), 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파사르신, 알레우리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나(*Phytolaca americana*) 단백질 (P API, P APII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonaria officinalis*) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함하나 이에 제한되지는 않는 효소적 활성 독소 또는 그의 단편에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항-Sema3A 항체를 포함한다.
- [0255] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 ACD는 방사성접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항-Sema3A 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사성접합체의 제조에 이용가능하다. 예는 ²²⁷Th, ²²⁵Ac, ²¹¹At, ¹³¹I, ¹²⁵I, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ²¹²Bi, ³²P, ²¹²Pb 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사성접합체가 검출에 사용되는 경우에, 이는 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들어 Tc^{99m}, 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화를 위한 스핀 표지, 예컨대 다시 아이오딘-123, 아이오딘-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망가니즈 또는 철을 포함할 수 있다.
- [0256] 항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이관능성 단백질 커플링제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카복실레이트 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체 (예컨대 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르 (예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예컨대 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스 (p-아지도벤조일) 헥사디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 플루오린 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다.

- [0257] 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정성 링커, 펩티다제-감수성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 디설피드-함유 링커 (Chari et al., Cancer Res. 52: 12 7-131 (1992)).
- [0258] 본 발명에 따른 ACD는 (예를 들어, 피어스 바이오테크놀로지, 인크.(Pierce Biotechnology, Inc.), 미국 일리노이주 록포드로부터) 상업적으로 입수가 가능한 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술폰-EMCS, 술폰-GMBS, 술폰-KMUS, 술폰-MBS, 술폰-SIAB, 술폰-SMCC, 및 술폰-SMPB, 및 SVSB (숙신이미달-(4-비닐술폰)벤조에이트)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 가교제 시약에 의해 제조된 ADC를 포함한다.
- [0259] 본 발명에 따른 바람직한 항체 및 3종의 선행 기술 항체의 아미노산 및 핵산 서열을 표 1 및 표 1A에 열거한다.
- [0260] 펩티드 변이체
- [0261] 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 본원에 제공된 특정 펩티드 서열로 제한되지 않는다. 오히려, 본 발명은 또한 이들 폴리펩티드의 변이체를 구현한다. 본 개시내용 및 통상적으로 이용가능한 기술 및 참고문헌을 참조하여, 숙련된 작업자는 본원에 개시된 항체의 기능적 변이체를 제조, 시험 및 이용할 수 있을 것이며, Sema3A에 결합하는 능력을 갖는 이들 변이체는 본 발명의 범주 내에 속한다는 것을 인지할 것이다.
- [0262] 변이체는, 예를 들어 본원에 개시된 펩티드 서열과 비교하여 적어도 1개의 변경된 상보성 결정 영역 (CDR) (초가변) 및/또는 프레임워크 (FR) (가변) 도메인/위치를 갖는 항체를 포함할 수 있다.
- [0263] CDR 또는 FR 영역 내의 1개 이상의 아미노산 잔기를 변경시킴으로써, 숙련된 작업자는 상용적으로 항원에 대해, 예를 들어 새로운 또는 개선된 특성에 대해 스크리닝될 수 있는 돌연변이되거나 다양화된 항체 서열을 생성할 수 있다.
- [0264] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태는 VH 및 VL 서열이 표 1 및 표 1A에 제시된 바와 같이 선택된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 표 1 및 표 1A의 데이터를 사용하여 본 발명의 범주 내에 있는 펩티드 변이체를 설계할 수 있다. 변이체는 1개 이상의 CDR 영역 내의 아미노산을 변화시키는 것에 의해 구축되는 것이 바람직하고; 변이체는 또한 1개 이상의 변경된 프레임워크 영역을 가질 수 있다. 예를 들어, 펩티드 FR 도메인은 배선 서열과 비교하여 잔기에서 편차가 존재하도록 변경될 수 있다.
- [0265] 대안적으로, 숙련된 작업자는 예를 들어 문헌 [Knappik A., et al., JMB 2000, 296:57-86]에 기재된 절차를 사용하여 본원에 개시된 아미노산 서열을 이러한 항체의 동일한 부류의 공지된 서열과 비교함으로써 동일한 분석을 할 수 있다.
- [0266] 또한, 변이체는 추가의 최적화를 위한 출발점으로서 1개의 항체를 사용하여, 항체 내의 1개 이상의 아미노산 잔기, 바람직하게는 1개 이상의 CDR 내의 아미노산 잔기를 다양화하고, 생성된 항체 변이체 집합을 개선된 특성을 갖는 변이체에 대해 스크리닝함으로써 수득될 수 있다. VL 및/또는 VH의 CDR3 내의 1개 이상의 아미노산 잔기의 다양화가 특히 바람직하다. 다양화는 예를 들어 트리뉴클레오타이드 돌연변이유발 (TRIM) 기술을 사용하여 DNA 분자의 집합을 합성함으로써 수행될 수 있다 (Virnekaes B. et al., Nucl. Acids Res. 1994, 22: 5600.). 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 예를 들어 변경된 반감기 (예를 들어 Fc 부분의 변형 또는 추가의 분자, 예컨대 PEG의 부착), 변경된 결합 친화도 또는 변경된 ADCC 또는 CDC 활성을 생성하는 변형을 포함하나 이에 제한되지는 않는 변형/변이를 갖는 분자를 포함한다.
- [0267] 보존적 아미노산 변이체
- [0268] 본원에 기재된 항체 펩티드 서열의 전체 분자 구조가 보존된 폴리펩티드 변이체가 제조될 수 있다. 개별 아미노산의 특성을 고려하여, 숙련된 작업자는 일부 합리적인 치환을 인식할 것이다. 아미노산 치환, 즉, "보존적 치환"은, 예를 들어, 수반되는 잔기의 극성, 전하, 용해도, 소수성, 친수성, 및/또는 양친매성 성질에서의 유사성에 기초하여 이루어질 수 있다.
- [0269] 예를 들어, (a) 비극성 (소수성) 아미노산은 알라닌, 류신, 이소류신, 발린, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판 및 메티오닌을 포함하고; (b) 극성 중성 아미노산은 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴 및 글루타민을 포함하고; (c) 양으로 하전된 (염기성) 아미노산은 아르기닌, 리신 및 히스티딘을 포함하고; (d) 음으로 하전된 (산성) 아미노산은 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다. 치환은 전형적으로 군 (a)-(d) 내에서 이루어질 수 있다. 또한, 글리신 및 프롤린은 α-나선을 파괴하는 그의 능력에 기초하여 서로 치환될 수 있다. 유사하게, 특정 아미노산, 예컨대 알라닌, 시스테인, 류신, 메티오닌, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘 및 리신은

α -나선에서 보다 통상적으로 발견되는 반면, 발린, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판 및 트레오닌은 β -병풍 시트에서 보다 통상적으로 발견된다. 글리신, 세린, 아스파르트산, 아스파라긴 및 프롤린은 통상적으로 턴에서 발견된다. 일부 바람직한 치환은 하기 군 사이에서 이루어질 수 있다: (i) S 및 T; (ii) P 및 G; 및 (iii) A, V, L 및 I. 공지된 유전자 코드, 및 재조합 및 합성 DNA 기술을 고려하여, 숙련된 과학자는 보존적 아미노산 변이체를 코딩하는 DNA를 용이하게 구축할 수 있다.

[0270] 글리코실화 변이체

[0271] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 그에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 카바트 EU 넘버링을 사용하여 Asn297에 N-연결에 의해 일반적으로 부착된 분지형, 이중안테나 올리고사카라이드를 포함하며; 예를 들어, 문헌 [Wright et al., Trends Biotechnol. 15: 26-32 (1997)]을 참조한다.

[0272] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가 또는 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 1개 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 발현 시스템 (예를 들어 숙주 세포)을 변경시키고/거나 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0273] 본 발명의 한 실시양태에서, 감소된 이펙터 기능을 갖는 비-글리코실 항체 또는 항체 유도체는 원핵 숙주에서의 발현에 의해 제조된다. 적합한 원핵 숙주는 이. 콜라이(E. coli), 바실루스 서브틸리스(Bacillus subtilis), 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium) 및 슈도모나스(Pseudomonas), 스트렙토미세스(Streptomyces), 및 스타필로코쿠스(Staphylococcus) 속 내의 다양한 종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0274] 한 실시양태에서, 상기 항체의 Fc 부분의 CH2 도메인 내의 보존된 N-연결 부위에서의 변형을 특징으로 하는, 감소된 이펙터 기능을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 변형은 중쇄 글리코실화 부위에서의 글리코실화를 방지하기 위한 상기 부위에서의 돌연변이를 포함한다. 따라서, 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에서, 비-글리코실 항체 또는 항체 유도체는 중쇄 글리코실화 부위의 돌연변이, - 즉 카바트 EU 넘버링을 사용한 N297의 돌연변이에 의해 제조되고, 적절한 숙주 세포에서 발현된다.

[0275] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 비-글리코실 항체 또는 항체 유도체는 감소된 이펙터 기능을 가지며, 여기서 상기 항체 또는 항체 유도체의 Fc 부분의 CH2 도메인 내의 보존된 N-연결 부위에서의 변형은 CH2 도메인 글리칸의 제거, - 즉 탈글리코실화를 포함한다. 이들 비-글리코실 항체는 통상적인 방법에 의해 생성된 다음, 효소적으로 탈글리코실화될 수 있다. 항체의 효소적 탈글리코실화 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Winkelhake & Nicolson (1976), J Biol Chem. 251(4):1074-80] 참조).

[0276] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 탈글리코실화는 글리코실화 억제제 튜니카마이신을 사용하여 달성될 수 있다 (Nose & Wigzell (1983), Proc Natl Acad Sci USA, 80(21):6632-6). 즉, 변형은 상기 항체의 Fc 부분의 CH2 도메인 내의 보존된 N-연결 부위에서의 글리코실화의 방지이다.

[0277] 한 실시양태에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들어 WO 2008/077546에 기재된 바와 같은 MALDI-TOF 질량 분광 측정법에 의해 측정된 바와 같이, Asn 297에 부착된 모든 당구조물 (예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노스 구조물)의 합계 대비 Asn297에서의 당쇄 내의 푸코스의 평균 양을 계산하는 것에 의해 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내의 약 위치 297 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; Asn297은 또한 항체에서의 부차적 서열 변이로 인해 위치 297의 약 $\pm$ 3개 아미노산 상류 또는 하류, 즉 위치 294와 300 사이에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다.

[0278] "탈푸코실화" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 간행물의 예는 문헌 [Okazaki et al., J Mol. Biol. 336: 1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)]을 포함한다.

[0279] 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); 및 WO 2004/056312), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (예를 들어, 문헌 [Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)] 참조)를 포함한다.

[0280] 이등분된 올리고사카라이드를 갖는 항체 변이체가 추가로 제공되며, 예를 들어 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 이중안테나 올리고사카라이드는 GlcNAc에 의해 이등분된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개

선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는, 예를 들어 WO 2003/011878; 미국 특허 번호 6,602,684; 및 US 2005/0123546에 기재되어 있다.

- [0281] Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드 내에 적어도 1개의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는, 예를 들어 W01997/30087; W01998/58964; 및 W01999/22764에 기재되어 있다.
- [0282] Fc 영역 변이체
- [0283] 특정 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 변형 (예를 들어 치환)이 본원에 제공된 항체의 Fc 영역 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역) 내로 도입될 수 있고, 그에 의해 Fc 영역 변이체가 생성될 수 있다.
- [0284] 특정 실시양태에서, 본 발명은 모든 이펙터 기능은 아니지만 일부 이펙터 기능을 보유하는 항체 변이체를 고려하며, 이는 생체내 항체의 반감기가 중요하지만 특정 이펙터 기능 (예컨대 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 해로운 적용에 대해 바람직한 후보가 되게 한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 수행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인할 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정을 수행하여, 항체가 FcγR 결합은 결합되어 있지만 (따라서 ADCC 활성이 결합될 가능성이 있음) FcRn 결합 능력은 보유한다는 것을 확실하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 변경된 (즉, 개선된 또는 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 발생시키는 변경이 Fc 영역에서 이루어진다.
- [0285] 특정 실시양태에서, 본 발명은 증가된 또는 감소된 반감기를 보유하는 항체 변이체를 고려한다. 증가된 반감기 및 모체 IgG의 태아로의 전달을 담당하는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., J Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J Immunol. 24:249 (1994))가 US2005/0014934 (Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 1개 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.
- [0286] 항체 생성
- [0287] 본 발명의 항체는 다수의 건강한 지원자의 항체로부터 단리된 아미노산 서열에 기초한 재조합 항체 라이브러리로부터, 예를 들어 완전 인간 CDR을 신규한 항체 분자 내로 재조합시키는 n-CoDeR® 기술을 사용하여 유래될 수 있다 (Carlson & Soederlind, Expert Rev Mol Diagn. 2001 May;1(1):102-8). 또는 대안적으로, 예를 들어 문헌 [Hoet RM et al., Nat Biotechnol 2005;23(3):344-8]에 기재된 완전 인간 항체 파지 디스플레이 라이브러리로서의 항체 라이브러리를 사용하여 Sema3A-특이적 항체를 단리할 수 있다. 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.
- [0288] 인간 항체는 추가로, 항원 펩티드에 반응하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 생산하도록 변형된 트랜스제닉 동물에게 면역원을 투여하는 것에 의해 제조될 수 있다. 이러한 동물은 전형적으로 내인성 이뮤노글로불린 유전자좌를 대체하거나 또는 염색체외에 존재하거나 동물의 염색체 내로 무작위로 통합된 인간 이뮤노글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유한다. 예를 들어, 유전자 조작된 마우스의 면역화, 특히 hMab 마우스 (예를 들어, 벨로크이뮤 마우스® 또는 제노마우스(XENOMOUSE)®)의 면역화가 수행될 수 있다.
- [0289] 추가의 항체는 하이브리도마 기술 (예를 들어, 문헌 [Koehler and Milstein Nature. 1975 Aug 7;256(5517):495-7] 참조)을 사용하여 생성될 수 있고, 이는 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체로 전환될 수 있는 뮤린, 래트, 또는 토끼 항체를 발생시킬 수 있다. 인간화 항체 및 그의 제조 방법은 예를 들어 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]에서 검토되고, 추가로 예를 들어 문헌 [Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅을 기재함); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) ("재표면화"를 기재함); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) ("FR 셔플링"을 기재함); 및 Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FR 셔플링에 대한 "가이드 선택" 접근법을 기재함)]에 기재되어 있다.
- [0290] 재조합 항체 라이브러리를 사용한 항체의 생성에 대한 예가 제공된다.
- [0291] 본 발명에 따른 DNA 분자
- [0292] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산 서열에 관한 것이다. 본 발

명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산 서열은 예를 들어 문헌 [Sambrook et al., 1989, 및 Ausubel et al., 1989]에 기재된 기술에 의해, 또는 대안적으로 화학적 합성에 의해 생산될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Oligonucleotide Synthesis (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford)]에 기재된 기술). 발현된 항체에 대해 사용된 DNA 서열 및 각각의 서열식별번호는 표 1 및 1A에 제공된다. 이들 서열은 특정 경우에 포유동물 발현을 위해 최적화된다. 본 발명의 DNA 분자는 본원에 개시된 서열에 제한되지 않고, 또한 그의 변이체를 포함한다. 본 발명 내의 DNA 변이체는 혼성화에서의 그의 물리적 특성을 참조하여 기재될 수 있다. 숙련된 작업자는 핵산 혼성화 기술을 사용하여 DNA가 그의 상보체를 확인하는 데 사용될 수 있고, DNA가 이중 가닥이기 때문에 그의 등가물 또는 상동체를 확인하는 데 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 또한, 혼성화는 100% 미만의 상보성으로 발생할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 그러나, 조건을 적절하게 선택하면, 혼성화 기술을 사용하여 DNA 서열을 특정한 프로브에 대한 그의 구조적 관련성에 기초하여 구별할 수 있다. 이러한 조건에 관한 지침에 대해, 문헌 [Sambrook et al., 1989 상기 문헌 및 Ausubel et al., 1995 (Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons)]을 참조한다.

[0293] 2개의 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 구조적 유사성은 2개의 서열이 서로 혼성화할 조건의 "엄격도"의 함수로서 표현될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "엄격도"는 조건이 혼성화에 불리한 정도를 지칭한다. 엄격한 조건은 혼성화에 강하게 불리하고, 가장 구조적으로 관련된 분자만이 이러한 조건 하에 서로 혼성화할 것이다. 반대로, 비-엄격한 조건은 보다 낮은 정도의 구조적 관련성을 나타내는 분자의 혼성화에 유리하다. 따라서, 혼성화 엄격도는 2개의 핵산 서열의 구조적 관계와 직접적으로 상관된다.

[0294] 혼성화 엄격도는 전체 DNA 농도, 이온 강도, 온도, 프로브 크기 및 수소 결합을 파괴하는 작용제의 존재를 비롯한 많은 인자의 함수이다. 혼성화를 촉진하는 인자는 높은 DNA 농도, 높은 이온 강도, 낮은 온도, 보다 긴 프로브 크기 및 수소 결합을 파괴하는 작용제의 부재를 포함한다. 혼성화는 전형적으로 2개의 단계: "결합" 단계 및 "세척" 단계로 수행된다.

[0295] 기능적으로 등가인 DNA 변이체

[0296] 본 발명의 범주 내의 또 다른 부류의 DNA 변이체가 이들이 코딩하는 생성물과 관련하여 기재될 수 있다. 이들 기능적으로 등가인 폴리뉴클레오티드는 이들이 유전자 코드의 축중성으로 인해 동일한 펩티드 서열을 코딩한다는 사실을 특징으로 한다.

[0297] 본원에 제공된 DNA 분자의 변이체는 여러 상이한 방식으로 구축될 수 있는 것으로 인식된다. 예를 들어, 이는 완전 합성 DNA로서 구축될 수 있다. 올리고뉴클레오티드를 효율적으로 합성하는 방법이 널리 이용가능하다. 문헌 [Ausubel et al., section 2.11, Supplement 21 (1993)]을 참조한다. 중첩 올리고뉴클레오티드는 문헌 [Khorana et al., J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971)]에 최초로 보고된 방식으로 합성 및 어셈블리될 수 있고; 또한 문헌 [Ausubel et al., 상기 문헌, Section 8.2]을 참조한다. 합성 DNA는 바람직하게는 적절한 벡터 내로의 클로닝을 용이하게 하기 위해 유전자의 5' 및 3' 단부에서 조작된 편리한 제한 부위를 갖도록 설계된다.

[0298] 나타낸 바와 같이, 변이체를 생성하는 방법은 본원에 개시된 DNA 중 하나로 출발한 다음, 부위-지정 돌연변이유발을 수행하는 것이다. 문헌 [Ausubel et al., 상기 문헌, chapter 8, Supplement 37 (1997)]을 참조한다. 전형적인 방법에서, 표적 DNA는 단일-가닥 DNA 박테리오파지 비히를 내로 클로닝된다. 단일-가닥 DNA가 단리되고, 목적하는 뉴클레오티드 변경(들)을 함유하는 올리고뉴클레오티드와 혼성화된다. 상보적 가닥이 합성되고, 이중 가닥 파지가 숙주 내로 도입된다. 생성된 자손 중 일부는 목적하는 돌연변이체를 함유할 것이며, 이는 DNA 서열분석을 사용하여 확인될 수 있다. 또한, 자손 파지가 목적하는 돌연변이체일 확률을 증가시키는 다양한 방법이 이용가능하다. 이들 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 이러한 돌연변이체를 생성하기 위한 키트가 상업적으로 입수가능하다.

[0299] 재조합 DNA 구축물 및 발현

[0300] 본 발명은 본 발명에 따른 뉴클레오티드 서열 중 1개 이상을 포함하는 재조합 DNA 구축물을 추가로 제공한다. 본 발명의 재조합 구축물은 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체를 코딩하는 DNA 분자가 삽입된 벡터, 예컨대 플라스미드, 파지미드, 파지 또는 바이러스 벡터와 관련하여 사용될 수 있다.

[0301] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 핵산 서열을 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0302] 본원에 제공된 항체, 그의 항원 결합 부분, 또는 변이체는 숙주 세포에서 경쇄 및 중쇄 또는 그의 부분을 코딩하는 핵산 서열의 재조합 발현에 의해 제조될 수 있다. 항체, 그의 항원 결합 부분, 또는 변이체를 재조합적으

로 발현시키기 위해, 경쇄 및 중쇄가 숙주 세포에서 발현되도록 경쇄 및/또는 중쇄 또는 그의 부분을 코딩하는 DNA 단편을 보유하는 1개 이상의 재조합 발현 벡터로 숙주 세포를 형질감염시킬 수 있다. 문헌 [Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds.), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989), Ausubel, F. M. et al., (eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989)] 및 미국 특허 번호 4,816,397 (Boss et al.)에 기재된 바와 같이, 표준 재조합 DNA 방법론을 사용하여 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산을 제조 및/또는 수득하고, 이들 핵산을 재조합 발현 벡터 내로 혼입시키고, 벡터를 숙주 세포 내로 도입한다.

[0303] 또한, 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열은, 예를 들어 전장 항체쇄, Fab 단편을 코딩하는 핵산 서열, 또는 scFv로 전환될 수 있다. VL- 또는 VH-코딩 DNA 단편은 예를 들어 항체 불변 영역 또는 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 DNA 단편에 (2개의 DNA 단편에 의해 코딩된 아미노산 서열이 인-프레임이도록) 작동가능하게 연결될 수 있다. 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat, E. A., et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다.

[0304] scFv를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 생성하기 위해, VH- 및 VL-코딩 핵산은 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 단편에 작동가능하게 연결될 수 있고, 이에 VL 및 VH 영역이 가요성 링커에 의해 연결된, VH 및 VL 서열이 인접한 단일-쇄 단백질로서 발현될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al., (1988) Science 242:423-426; Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., Nature (1990) 348:552-554] 참조).

[0305] 항체, 그의 항원 결합 단편 또는 그의 변이체를 발현시키기 위해, 표준 재조합 DNA 발현 방법이 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Goeddel; Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)] 참조). 예를 들어, 목적하는 폴리펩티드를 코딩하는 DNA는 발현 벡터 내로 삽입될 수 있고, 이어서 이는 적합한 숙주 세포 내로 형질감염된다. 적합한 숙주 세포는 원핵 및 진핵 세포이다. 원핵 숙주 세포의 예는 예를 들어 박테리아이고, 진핵 숙주 세포의 예는 효모, 곤충 및 곤충 세포, 식물 및 식물 세포, 트랜스제닉 동물, 또는 포유동물 세포이다. 재조합 구축물의 숙주 세포 내로의 도입은 표준 기술, 예컨대 인산칼슘 형질감염, DEAE 텍스트란 매개 형질감염, 전기천공, 형질도입 또는 파지 감염을 사용하여 수행될 수 있다.

[0306] 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 DNA는 별개의 벡터 내로 삽입된다. 다른 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 DNA는 동일한 벡터 내로 삽입된다. 조절 서열의 선택을 비롯한 발현 벡터의 설계는 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준 및 발현이 구성적인지 또는 유도성인지와 같은 인자에 의해 영향을 받는 것으로 이해된다.

[0307] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 발현하고/거나 본 발명에 따른 핵산 또는 본 발명에 따른 벡터를 포함하는 단리된 세포에 관한 것이다.

[0308] 단리된 세포는 실질적으로 발현 벡터가 이용가능한 임의의 세포일 수 있다. 단리된 세포는 예를 들어 고등 진핵 숙주 세포, 예컨대 포유동물 세포, 하등 진핵 숙주 세포, 예컨대 효모 세포일 수 있고, 원핵 세포, 예컨대 박테리아 세포일 수 있다.

[0309] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 세포를 배양하는 것을 포함하는, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편을 생산하는 방법에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 세포는 항체 발현에 적합한 조건 하에 배양되고, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 회수된다. 특정한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 특히 적어도 95 중량% 균질성으로 정제된다.

[0310] 박테리아 발현

[0311] 박테리아 사용에 유용한 발현 벡터는 기능적 프로모터와 작동가능한 관독 상으로 적합한 번역 개시 및 종결 신호와 함께 목적하는 단백질을 코딩하는 DNA 서열을 삽입하는 것에 의해 구축된다. 벡터는 벡터의 유지를 보장하고, 바람직한 경우에 숙주 내에서 증폭을 제공하기 위해 1종 이상의 표현형 선택 마커 및 복제 기점을 포함할 것이다. 형질전환에 적합한 원핵 숙주는 이. 콜라이, 바실루스 서브틸리스, 살모넬라 티피무리움 및 슈도모나스, 스트렙토미세스, 및 스태필로코쿠스 속 내의 다양한 종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0312] 박테리아 벡터는 예를 들어 박테리오파지-, 플라스미드- 또는 파지미드-기반일 수 있다. 이들 벡터는 널리 공

지된 클로닝 벡터 pBR322 (ATCC 37017)의 요소를 전형적으로 함유하는 상업적으로 입수가 가능한 플라스미드로부터 유래된 선택 마커 및 박테리아 복제 기점을 함유할 수 있다. 적합한 숙주 균주의 형질전환 및 숙주 균주의 적절한 세포 밀도로의 성장 후에, 선택된 프로모터는 적절한 수단 (예를 들어, 온도 이동 또는 화학적 유도)에 의해 탈억제/유도되고, 세포는 추가의 기간 동안 배양된다. 세포는 전형적으로 원심분리에 의해 수거되고, 물리적 또는 화학적 수단에 의해 파괴되고, 생성된 조 추출물은 추가의 정제를 위해 유지된다.

[0313] 박테리아 시스템에서, 발현되는 단백질에 대해 의도되는 용도에 따라 다수의 발현 벡터가 유리하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체의 생성을 위해 또는 펩티드 라이브러리를 스크리닝하기 위해 다량의 이러한 단백질이 생산되어야 하는 경우에, 예를 들어 용이하게 정제되는 융합 단백질 생성물의 높은 수준의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다.

[0314] 따라서, 본 발명의 실시양태는 본 발명의 신규 항체를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터이다.

[0315] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 자연적으로 정제된 생성물, 화학적 합성 절차의 생성물, 및 예를 들어 이. 콜라이, 바실루스 서브틸리스, 살모넬라 티피무리움 및 슈도모나스, 스트렙토미세스 및 스태필로코쿠스 속 내의 다양한 종을 포함한 원핵 숙주, 바람직하게는 이. 콜라이 세포로부터 재조합 기술에 의해 생산된 생성물을 포함한다.

[0316] 포유동물 발현

[0317] 포유동물 숙주 세포 발현을 위한 바람직한 조절 서열은 포유동물 세포에서 높은 수준의 단백질 발현을 지시하는 바이러스 요소, 예컨대 시토크갈로바이러스 (CMV) (예컨대 CMV 프로모터/인핸서), 원숭이 바이러스 40 (SV40) (예컨대 SV40 프로모터/인핸서), 아데노바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터 (AdMLP)) 및 폴리오마로부터 유래된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함한다. 항체의 발현은 구성적일 수 있거나 또는 조절될 수 있다 (예를 들어 Tet 시스템과 함께 소분자 유도제, 예컨대 테트라시클린의 첨가 또는 제거에 의해 유도가능함). 바이러스 조절 요소 및 그의 서열의 추가의 설명에 대해서는, 예를 들어 미국 5,168,062 (Stinski), 미국 4,510,245 (Bell et al.) 및 미국 4,968,615 (Schaffner et al.)를 참조한다. 재조합 발현 벡터는 또한 복제 기점 및 선택 마커를 포함할 수 있다 (예를 들어, 미국 4,399,216, 4,634,665 및 미국 5,179,017 참조). 적합한 선택 마커는 벡터가 도입된 숙주 세포에 대해 약물, 예컨대 G418, 푸로마이신, 히그로마이신, 블라스티시딘, 제오신/블레오마이신 또는 메토타렉세이트에 대한 저항성을 부여하는 유전자 또는 영양요구성을 이용하는 선택 마커, 예컨대 글루타민 신태타제를 포함한다 (Bebbington et al., Biotechnology (N Y). 1992 Feb;10(2):169-75). 예를 들어, 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR) 유전자는 메토타렉세이트에 대한 저항성을 부여하고, neo 유전자는 G418에 대한 저항성을 부여하고, 아스페르길루스 테레우스(Aspergillus terreus)로부터의 bsd 유전자는 블라스티시딘에 대한 저항성을 부여하고, 푸로마이신 N-아세틸-트랜스퍼라제는 푸로마이신에 대한 저항성을 부여하고, Sh ble 유전자 생성물은 제오신에 대한 저항성을 부여하고, 히그로마이신에 대한 저항성은 이. 콜라이 히그로마이신 저항성 유전자 (hyg 또는 hph)에 의해 부여된다. DHFR 또는 글루타민 신태타제와 같은 선택 마커는 또한 MTX 및 MSX와 함께 증폭 기술에 유용하다.

[0318] 발현 벡터의 숙주 세포 내로의 형질감염은 표준 기술, 예컨대 전기천공, 뉴클레오펙션, 인산칼슘 침전, 리포펙션, 다가양이온-기반 형질감염, 예컨대 폴리에틸렌아민 (PEI)-기반 형질감염 및 DEAE-텍스트란 형질감염을 사용하여 수행될 수 있다.

[0319] 본원에 제공된 항체, 그의 항원 결합 단편 또는 그의 변이체를 발현시키는 데 적합한 포유동물 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO 세포) 예컨대 CHO-K1, CHO-S, CHO-K1SV [예를 들어, 문헌 [R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621]에 기재된 바와 같이 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는 문헌 [Urlaub and Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220 및 Urlaub et al., Cell. 1983 Jun;33(2):405-12]에 기재된 dhfr- CHO 세포; 및 문헌 [Fan et al., Biotechnol Bioeng. 2012 Apr;109(4):1007-15]에 예시된 다른 녹아웃 세포 포함], NSO 골수종 세포, COS 세포, HEK293 세포, HKB11 세포, BHK21 세포, CAP 세포, EB66 세포, 및 SP2 세포를 포함한다.

[0320] 발현은 또한 발현 시스템, 예컨대 HEK293, HEK293T, HEK293-EBNA, HEK293E, HEK293-6E, HEK293-프리스타일, HKB11, Expi293F, 293EBNALT75, CHO 프리스타일, CHO-S, CHO-K1, CHO-K1SV, CHOEBNALT85, CHOS-XE, CHO-3E7 또는 CAP-T 세포에서 일시적이거나 절반-안정할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Durocher et al., Nucleic Acids Res. 2002 Jan 15;30(2):E9]).

[0321] 일부 실시양태에서, 발현 벡터는 발현된 단백질이 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로 분비되도록 설계된다.

항체, 그의 항원 결합 단편 또는 그의 변이체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.

[0322] 정제

[0323] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 황산암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 단백질 A 크로마토그래피, 단백질 G 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포-셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 히드록실아파타이트 크로마토그래피 및 선택적 크로마토그래피를 포함하나 이에 제한되지는 않는 널리 공지된 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다. 고성능 액체 크로마토그래피 ("HPLC")가 또한 정제에 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Colligan, Current Protocols in Immunology, or Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001), e.g., Chapters 1, 4, 6, 8, 9, 10]을 참조하고, 각각은 전체적으로 본원에 참조로 포함된다.

[0324] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 자연적으로 정제된 생성물, 화학적 합성 절차의 생성물, 및 예를 들어 효모, 고등 식물, 곤충 및 포유동물 세포를 포함한 진핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산된 생성물을 포함한다. 재조합 생산 절차에 사용되는 숙주에 따라, 본 발명의 항체는 글리코실화될 수 있거나 또는 비-글리코실화될 수 있다. 이러한 방법은 많은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌 [Sambrook, 상기 문헌, Sections 17.37-17.42; Ausubel, 상기 문헌, Chapters 10, 12, 13, 16, 18 and 20]에 기재되어 있다.

[0325] 바람직한 실시양태에서, 항체는 (1) 예를 들어 로우리(Lowry) 방법, UV-Vis 분광분석법 또는 SDS-모세관 겔 전기영동 (예를 들어 캘리퍼 랩칩 GXII, GX 90 또는 바이오라드 바이오에널라이저 장치 상에서)에 의해 결정된 바와 같이 95 중량% 초과인 항체로, 추가의 바람직한 실시양태에서 99 중량% 초과로, (2) N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 수득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 사용하는 환원 또는 비-환원 조건 하에서의 SDS-PAGE에 의해 균질한 것으로 정제된다. 단리된 자연 발생 항체는 재조합 세포 내의 계내 항체를 포함하며, 이는 항체의 자연 환경의 적어도 1종의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 적어도 1개의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0326] 치료 방법

[0327] 치료 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명에 의해 고려되는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체를 투여하는 것을 수반한다. 본원에서 "치료 유효"량은 단독으로 또는 다른 작용제와 조합되어 단일 용량으로서 또는 다중 용량 요법에 따라 대상체에서 Sema3A 활성을 감소시키기에 충분한 양으로, 이는 유해 상태의 완화를 유도하지만, 그러한 양은 독성학적으로 허용되는 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양으로서 정의된다. 대상체는 인간 또는 비-인간 동물 (예를 들어, 토끼, 래트, 마우스, 개, 원숭이 또는 다른 하등 영장류)일 수 있다.

[0328] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 접합체 또는 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0329] 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 다양한 Sema3A-연관 장애에서 치료 또는 진단 도구로서 사용될 수 있다.

[0330] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 신질환, 특히 급성 및 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 알포트 증후군 및 급성 및 만성 신부전의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 접합체 또는 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일반적 용어 '신질환' 또는 '신장 질환'은 신장이 혈액으로부터 폐기물을 여과 및 제거하는 데 실패한 상태의 부류를 기재한다. 신장 질환의 2가지 주요 형태: 급성 신장 질환 (급성 신장 손상, AKI) 및 만성 신장 질환 (CKD)이 존재한다. 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그를 포함하는 접합체 또는 제약 조성물은 추가로 다발성 손상, 예컨대 허혈-재관류 손상, 방사선조영제 투여, 심폐 우회로 수술, 쇼크 및 패혈증으로부터 발생하는 급성 신장 손상의 후유증의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 본 발명의 문맥에서, 용어 신부전 및 신기능부전은 신기능부전의 급성 및 만성 징후 둘 다, 뿐만 아니라 기저 또는 관련 신장 질환, 예컨대 신저관류, 투석중 저혈압, 폐쇄성 요로병증, 사구체병증, IgA 신병증, 사구체신염, 급성 사구체신염, 사구체경화증, 세관간질성 질환, 신병증성 질환 예컨대 원발성 및 선천성 신장 질환, 신염, 알포트 증후군, 신장 염증, 면역학적 신장 질환 예컨대 신장 이식 거

부, 면역 복합체-유발 신장 질환, 독성 물질에 의해 유발된 신병증, 조영제-유발 신병증; 미세 변화 사구체신염 (지질성); 막성 사구체신염; 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS); 용혈성 요독성 증후군 (HUS), 아밀로이드증, 궤양성 증후군, 베게너 육아종증, 자반증 원라인-헤노흐, 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 신우신염, 신낭, 신경화증, 고혈압성 신경화증 및 신증후군을 포함하며, 이는 진단상, 예를 들어 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및/또는 수분 배설, 비정상적으로 증가된 우레아, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌의 혈액 농도, 신장 효소, 예컨대 예를 들어 글루타미드 신테타제의 변경된 활성, 변경된 소변 오스몰농도 또는 소변 부피, 증가된 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 사구체 및 세동맥의 병변, 세관 확장, 고인산혈증 및/또는 투석에 대한 필요를 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 신기능부전 후유증, 예를 들어 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈, 전해질 장애 (예를 들어 고칼륨혈증, 저나트륨혈증) 및 골 및 탄수화물 대사 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그를 포함하는 접합체 또는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 또한 다낭성 신장 질환 (PKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH)의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0331] 추가적으로, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그를 포함하는 접합체 또는 제약 조성물은 혈관 과투과성, 당뇨병성 망막병증, 혈액 망막 장벽 약화 및 그에 따른 황반 부종, 바람직하게는, 연령 관련 황반 부종, 비-증식성 연령-관련 황반 부종 및 비-증식성 당뇨병성 황반 부종의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0332] 추가로, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그를 포함하는 접합체 또는 제약 조성물은 중추 또는 말초 신경계 질환 예컨대 신경병증성 통증, 척수 손상, 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 뇌 부종 또는 신경변성 질환의 예방 또는 치료에 적합하며, 여기서 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 흑색질 변성, 샤이-드래거 증후군, 올리브교뇌소뇌 위축 또는 척수소뇌 변성이다.

[0333] 또한, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그를 포함하는 접합체 또는 제약 조성물은 암의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있으며, 여기서 암은 장암, 결장직장암, 폐암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 신세포암, 백혈병, 림프종, T-세포 림프종, 위암, 췌장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 식도암, 간암, 두경부의 편평 세포 암종, 피부암, 요로암, 전립선암, 용모막암종, 인두암 또는 후두암이다.

[0334] 상기 언급된 장애는 인간에서 잘 특징화되어 있지만, 또한 포유동물을 비롯한 다른 동물에서도 유사한 병인으로 존재하며, 본 발명에 따른 제약 조성물을 투여하는 것에 의해 치료될 수 있다.

[0335] 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 공지된 의약과 공-투여될 수 있고, 일부 경우에 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 그 자체가 변형될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 잠재적으로 효능을 추가로 증가시키기 위해 약물 또는 또 다른 펩티드 또는 단백질에 접합될 수 있다.

[0336] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 단독 제약 작용제로서, 또는 조합이 허용되지 않는 유해 효과를 유발하지 않는 경우에 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0337] 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 추가의 치료 활성 화합물과 동시, 개별, 또는 순차적 조합으로 사용하기 위한 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 접합체 또는 본 발명에 따른 제약 조성물에 관한 것이다.

[0338] 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편과 조합되어 사용될 치료 활성 화합물의 비제한적 예는 하기와 같다:

[0339] - 혈압 저하제, 예를 들어 및 바람직하게는 칼슘 길항제, 안지오텐신 II 길항제, ACE 억제제, NEP 억제제, 바소 펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 알파-차단제, 베타-차단제, 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 및 이뇨제의 군으로부터의 것;

[0340] - 항당뇨병제 (혈당강하제 또는 항고혈당제), 예컨대 예를 들어 및 바람직하게는 인슐린 및 유도체, 술폰일우레아, 비구아니드, 티아졸리딘디온, 아카르보스, DPP4 억제제, GLP-1 유사체, 또는 SGLT 억제제 (글리플로진);

[0341] - 신호 전달 캐스케이드를 억제하는 화합물, 특히 티로신 및/또는 세린/트레오닌 키나제 억제제, 예컨대 예를 들어 다테다닙, 다사티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 레고라페닙, 소라페닙, 수니티닙, 세디라닙, 악시티닙, 텔라티닙, 이마티닙, 브리파닙, 파조파닙, 바탈라닙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 카네르티닙, 레스타우르티닙, 펠리티닙, 세막사닙 또는 탄두티닙;

- [0342] - 항염증 약물 예컨대 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 아세틸살리실산 (아스피린), 이부프로펜 및 나프록센, 글루코코르티코이드 예컨대 예를 들어 및 바람직하게는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 텍사메타손, 베클로메타손, 베타메타손, 플루니솔리드, 부데소니드 또는 플루티카손, 또는 5-아미노살리실산 유도체, 류코트리엔 길항제, TNF-알파 억제제 및 케모카인 수용체 길항제 예컨대 CCR1, 2 및/또는 5 억제제, NF- κ B 억제제 및 Nerf2 활성화제;
- [0343] - 항섬유화 약물, 예컨대 TGF베타 길항제, 또는 마이크로RNA-21 억제제;
- [0344] - 유기 니트레이트 및 NO-공여자, 예를 들어 소듐 니트로프루시드, 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 몰시도민 또는 SIN-1, 및 흡입 NO;
- [0345] - 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 분해를 억제하는 화합물, 예를 들어 포스포디에스테라제 (PDE) 1, 2, 5 및/또는 9의 억제제, 특히 PDE-5 억제제, 예컨대 실데나필, 바르데나필, 타달라필, 우데나필, 다산타필, 아바나필, 미로데나필, 로데나필, CTP-499 또는 PF-00489791;
- [0346] - 칼슘 감각제, 예컨대 예를 들어 및 바람직하게는 레보시멘단;
- [0347] - 특히 혈소판 응집 억제제, 항응고제 및 전섬유소용해 물질로 이루어진 군으로부터 선택된 항혈전제;
- [0348] - NO- 및 헴-의존성뿐만 아니라 NO- 및 헴-비의존성 cGMP 합성을 자극하는 작용제, 예를 들어 바람직하게는 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC) 조정제, 예를 들어 및 바람직하게는 리오시구아트, 시나시구아트, 베리시구아트 또는 BAY 1101042;
- [0349] - 지방 대사 변경제, 예를 들어 및 바람직하게는 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대 예를 들어 및 바람직하게는 HMG-CoA-리덕타제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, CETP 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR-델타 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 리파제 억제제, 중합체 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제 및 지단백질(a) 길항제의 군으로부터의 것.
- [0350] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 혈소판 응집 억제제, 특히 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘 또는 디피리다몰과 조합되어 투여된다.
- [0351] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 트롬빈 억제제, 특히 크시멜라가트란, 다비가트란, 멜라가트란, 비발리루딘 또는 에녹사파린과 조합되어 투여된다.
- [0352] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 GPIIb/IIIa 길항제, 특히 티로피반 또는 압식시맙과 조합되어 투여된다.
- [0353] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 리바록사반, 아픽사반, 오타믹사반, 피텍사반, 라작사반, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 및 SSR-128428로부터 선택된 인자 Xa 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0354] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 헤파린 또는 저분자량 (LMW) 헤파린 유도체와 조합되어 투여된다.
- [0355] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 쿠마린으로부터 선택된 비타민 K 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0356] 혈압 저하제는 특히 칼슘 길항제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, NEP 억제제, 바소핍티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 알파-차단제, 베타-차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 및 이뇨제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0357] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 니페디핀, 암로디핀, 베라파밀 및 딜티아젠프로부터 선택된 칼슘 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0358] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 로사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 에프로사르탄, 엠부르사르탄 및 아질사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 안지오텐신 AII 수용체 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0359] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 에날라프릴, 캅토프릴, 리시노

프릴, 라미프릴, 텔라프릴, 포시노프릴, 퀴노프릴, 페린도프릴, 베나제프릴 및 트란도프릴로 이루어진 군으로부터 선택된 ACE 억제제와 조합되어 투여된다.

- [0360] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 보센탄, 다루센탄, 암브리센탄, 테조센탄, 시탁센탄, 아보센탄, 마시텐탄 및 아트라센탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 엔도텔린 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0361] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 알리스키렌, SPP-600 및 SPP-800으로 이루어진 군으로부터 선택된 레닌 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0362] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 피네레논, 스피로노락톤, 칸레논, 포타슘 칸레노에이트, 에플레레논, 에삭세레논 (CS-3150), 또는 아파라레논 (MT-3995), CS-3150, 및 MT-3995로 이루어진 군으로부터 선택된 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0363] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 푸로세미드, 부메타니드, 피레타니드, 토르세미드, 벤드로플루메티아지드, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 크시파미드, 인다파미드, 히드로플루메티아지드, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리클로로메티아지드, 클로로탈리돈, 메톨라존, 퀴네타존, 아세타졸아미드, 디클로로페나미드, 메타졸아미드, 글리세린, 이소소르비드, 만니톨, 아밀로리드 및 트리암테렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 이뇨제와 조합되어 투여된다.
- [0364] 지방 대사 변경제는 특히 CETP 억제제, 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대 HMG-CoA-리덕타제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR-델타 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 중합체 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제, 리파제 억제제 및 지단백질(a) 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0365] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 바르독솔론 메틸로부터 선택된 Nrf2 활성화제와 조합되어 투여된다.
- [0366] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 D-티록신, 3,5,3'-트리아이오도티로닌 (T3), CGS 23425 및 악시티륨 (CGS 26214)으로 이루어진 군으로부터 선택된 갑상선 수용체 효능제와 조합되어 투여된다.
- [0367] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 피타바스타틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 스타틴 부류로부터의 HMG-CoA-리덕타제 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0368] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 피오글리타존 및 로시글리타존으로부터 선택된 PPAR-감마 조정제와 조합되어 투여된다.
- [0369] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 ASP1128, GW 501516 및 BAY 68-5042로 이루어진 군으로부터 선택된 PPAR-델타 조정제와 조합되어 투여된다.
- [0370] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 에제티미브, 티퀘시드 및 파마퀘시드로 이루어진 군으로부터 선택된 콜레스테롤 흡수 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0371] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 오를리스타트로부터 선택된 리파제 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0372] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레슬람, 콜레스타겔 및 콜레스티미드로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체 담즙산 흡착제와 조합되어 투여된다.
- [0373] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 ASBT (IBAT) 억제제, 예컨대 AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 및 SC-635로 이루어진 군으로부터 선택된 담즙산 재흡수 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0374] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 갠카벤 갈슘 (CI-1027) 및 니코틴산으로 이루어진 군으로부터 선택된 지단백질(a) 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0375] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 피르페니돈 및 프레솔리무맙으

로부터 선택된 TGF베타 길항제와 조합되어 투여된다.

- [0376] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 라테미르센으로부터 선택된 항-마이크로RNA-21 올리고뉴클레오티드와 조합되어 투여된다.
- [0377] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 몰리두스타트 및 록사두스타트로부터 선택된 HIF-PH 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0378] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 CCX-140으로부터 선택된 CCR2 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0379] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은, 특히 아달리무맙으로부터 선택된 TNF알파 길항제와 조합되어 투여된다.
- [0380] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 GCS-100으로부터 선택된 갈락틴-3 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0381] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 레파날린으로부터 선택된 간세포 성장 인자 모방체와 조합되어 투여된다.
- [0382] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 QPI-1002로부터 선택된 p53 조절제와 조합되어 투여된다.
- [0383] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 GKT-137831로부터 선택된 NOX1/4 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0384] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 콜레칼시페롤 및 파라칼시톨로부터 선택된, 비타민 D 대사에 영향을 미치는 의약과 조합되어 투여된다.
- [0385] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 시클로포스파미드로부터 선택된 세포증식억제제와 조합되어 투여된다.
- [0386] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 라니비주맙, 베바시주맙 및 아플리베르셉트로 이루어진 군으로부터 선택된 항-VEGF 요법과 조합되어 투여된다.
- [0387] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 시클로스포린으로부터 선택된 면역억제제와 조합되어 투여된다.
- [0388] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 세벨라머 및 탄산란타넘으로부터 선택된 포스페이트 결합제와 조합되어 투여된다.
- [0389] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 부갑상선기능항진증 요법을 위한 칼슘모방체와 조합되어 투여된다.
- [0390] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 철 제품으로부터 선택된 철 결합 요법을 위한 작용제와 조합되어 투여된다.
- [0391] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 알로푸리놀 및 라스부리카제로부터 선택된 고요산혈증 요법을 위한 작용제와 조합되어 투여된다.
- [0392] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 에리트로포이에틴으로부터 선택된 빈혈 요법을 위한 당단백질 호르몬과 조합되어 투여된다.
- [0393] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 아바타셉트, 리톡시맙, 에쿨리주맙 및 벨리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 요법을 위한 생물제제와 조합되어 투여된다.
- [0394] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 록솔리티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, CYT387, GSK2586184, 레스타우르티닙, 파크리티닙 (SB1518) 및 TG101348로 이루어진 군으로부터 선택된 Jak 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0395] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 미세혈전 요법을 위한 프로스타시클린 유사제와 조합되어 투여된다.

- [0396] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 중탄산나트륨으로부터 선택된 알칼리 요법과 조합되어 투여된다.
- [0397] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 에베롤리무스 및 라파마이신으로부터 선택된 mTOR 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0398] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 AZD1722로부터 선택된 NHE3 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0399] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 사프로프테린으로부터 선택된 eNOS 조정제와 조합되어 투여된다.
- [0400] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 FG-3019로부터 선택된 CTGF 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0401] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 이노제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 항당뇨병제, 유기 니트레이트 및 NO 공여자, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제 및 자극제, 및 양성-수축촉진제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.
- [0402] 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편은 이노제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 항당뇨병제, 유기 니트레이트 및 NO 공여자, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제 및 자극제, 양성-수축촉진제, 항염증제, 면역억제제, 포스페이트 결합제, 및 비타민 D 대사를 조정하는 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.
- [0403] 조합 요법은 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그의 변이체 및 1종 이상의 추가의 치료제를 포함하는 단일 제약 투여 제제의 투여, 뿐만 아니라 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편 및 각각의 추가의 치료제의 그 자체의 개별 제약 투여 제제로의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체 및 치료제는 환자에게 단일 액체 조성물로 함께 투여될 수 있거나, 또는 각각의 작용제는 개별 투여 제제로 투여될 수 있다.
- [0404] 개별 투여 제제가 사용되는 경우에, 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그의 변이체 및 1종 이상의 추가의 치료제는 본질적으로 동시에 (예를 들어, 공동으로) 또는 개별적으로 시차를 둔 시간에 (예를 들어, 순차적으로) 투여될 수 있다.
- [0405] 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 외과적 개입과 조합되어 사용될 수 있다:
- [0406] - 주요 심혈관 수술, 예를 들어 관상 동맥 우회로 이식 (CABG), 심장 판막 복구 또는 대체, 박동조율기 또는 이식형 심장율동전환기 제세동기 (ICD)의 삽입, 미로 수술, 동맥류 복구, 경동맥 수술/동맥내막절제술 및 혈전절제술;
- [0407] - 주요 비-심장 수술, 예를 들어 흉부, 정형외과 비뇨기과 수술.
- [0408] 진단 방법
- [0409] 또한, 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편은 그 자체로 또는 조성물로, 연구 및 진단에서, 또는 분석 참조 표준물 등으로서 이용될 수 있다.
- [0410] 항-Sema3A 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Sema3A의 존재를 검출하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 진단제로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 항체 접합체에 관한 것이다.
- [0411] 제약 조성물 및 투여
- [0412] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 항체 접합체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 상기 장애 중 임의의 것을 치료하기 위해, 본 발명에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체, 부형제 또는 보조제를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 제제화 및 투여 기술에 대한 추가의 세부사항은 문헌 [Remington's Pharmaceutical

Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.))의 최신판에서 찾아볼 수 있다.

- [0413] 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편은 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 치료될 장애의 유형에 따라 달라질 수 있다. 가능한 투여 경로는 경구, 비경구 및 국소 투여를 포함한다. 비경구 전달 방법은 동맥내, 근육내, 피하, 수질내, 척수강내, 뇌실내, 정맥내, 복강내 또는 비강내 투여를 포함한다. 또한, 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편은 펄스 주입에 의해, 예를 들어 항체의 감소하는 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여는 주사, 가장 바람직하게는 부분적으로 투여가 단기적인지 또는 장기적인지에 따라 정맥내 또는 피하 주사에 의한다. 투여되는 양은 다양한 인자, 예컨대 임상 증상, 개체의 체중, 다른 약물이 투여되는지 여부 등에 좌우될 것이다. 통상의 기술자는 투여 경로가 치료될 장애 또는 상태에 따라 달라질 것임을 인식할 것이다.
- [0414] 본 발명에 따른 제약 조성물은 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 단독으로 또는 적어도 1종의 다른 작용제, 예컨대 안정화 화합물과 조합하여 포함한다. 본 발명에 따른 항체 또는 항원-결합 단편은 염수, 완충 염수, 텍스트로스, 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 멸균, 생체적합성 제약 담체 중에서 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 제약 활성 화합물, 특히 Sema3A 연관 장애를 치료하는 데 적합한 1종 이상의 추가의 제약 활성 화합물을 포함할 수 있다. 이들 작용제 중 임의의 것은 부형제(들) 또는 제약상 허용되는 담체와 혼합된 제약 조성물로 환자에게 단독으로, 또는 다른 작용제 또는 약물과 조합되어 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 제약상 불활성이다.
- [0415] 경구 투여를 위한 제약 조성물은 경구 투여에 적합한 투여량으로 관련 기술분야에 널리 공지된 제약상 허용되는 담체를 사용하여 제제화될 수 있다. 이러한 담체는 제약 조성물이 환자에 의한 섭취를 위해 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제제화될 수 있게 한다.
- [0416] 경구 사용을 위한 제약 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하는 것을 통해 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 탄수화물 또는 단백질 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한 당; 옥수수, 밀, 벼, 감자 또는 다른 식물로부터의 전분; 셀룰로스, 예컨대 메틸-셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 소듐 카르복시메틸 셀룰로스; 및 아라비아 및 트라가칸트를 포함한 검; 및 단백질, 예컨대 젤라틴 및 콜라겐이다. 원하는 경우에, 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.
- [0417] 당의정 코어에는 적합한 코팅, 예컨대 농축 당 용액이 제공될 수 있으며, 이는 또한 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 제품 식별을 위해 또는 활성 화합물의 양, 즉 투여량을 특징화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0418] 경구로 사용될 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 코팅, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸시-피트 캡슐은 충전제 또는 결합제, 예컨대 락토스 또는 전분, 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 안정화제의 존재 또는 부재 하에 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁될 수 있다.
- [0419] 비경구 투여를 위한 제약 제제는 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 주사를 위해, 본 발명의 제약 조성물은 수용액 중에, 바람직하게는 생리학상 상용성인 완충제, 예컨대 헵크 용액, 링거액 또는 생리학상 완충 염수 중에 제제화될 수 있다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 추가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 임의로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유할 수 있다.
- [0420] 국소 또는 비강 투여를 위해, 침투될 특정한 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0421] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-

제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다.

- [0422] 제약 조성물은 염으로서 제공될 수 있고, 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 산으로 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태인 수성 또는 다른 양성자성 용매에 보다 가용성인 경향이 있다. 다른 경우에, 바람직한 제제는 사용 전 완충제와 조합된 폴리소르베이트와 같은 추가의 물질을 임의로 포함하는, pH 범위 4.5 내지 7.5의 1 mM - 50 mM 히스티딘 또는 포스페이트 또는 트리스, 0.1%-2% 수크로스 및/또는 2%-7% 만니톨 중의 동결건조된 분말일 수 있다.
- [0423] 허용되는 담체 중에 제제화된 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제조한 후, 이를 적절한 용기에 넣고, 표시된 상태의 치료에 대해 라벨링할 수 있다. 항-Sema3A 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여를 위해, 이러한 라벨링은 투여의 양, 빈도 및 방법을 포함할 것이다.
- [0424] 치료 유효 용량
- [0425] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 제약 조성물은 활성 성분이 의도된 목적, 예를 들어 상승된 Sema3A 수준 또는 활성을 특징으로 하는 특정한 질환 상태의 치료를 달성하기 위한 유효량으로 함유된 조성물을 포함한다.
- [0426] 유효 용량의 결정은 충분히 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다. 본 발명의 신규 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체의 치료 유효량을 결정하는 것은 주로 특정한 환자 특징, 투여 경로, 및 치료될 장애의 성질에 좌우될 것이다. 일반적 지침은, 예를 들어 국제 조화 회의 및 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, chapters 27 and 28, pp. 484-528 (18th ed., Alfonso R. Gennaro, Ed., Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990)]의 간행물에서 찾아볼 수 있다. 보다 구체적으로, 치료 유효량을 결정하는 것은 약의 독성 및 효능과 같은 인자에 좌우될 것이다. 독성은 관련 기술분야에 널리 공지되고 상기 참고문헌에서 확인되는 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 효능은 하기 실시예에 기재된 방법과 함께 동일한 지침을 이용하여 결정될 수 있다.
- [0427] 임의의 화합물에 대해, 치료 유효 용량은 초기에 세포 배양 검정에서 또는 동물 모델, 통상적으로 마우스, 토끼, 개, 돼지 또는 원숭이에서 추정될 수 있다. 동물 모델은 또한 바람직한 농도 범위 및 투여 경로를 달성하기 위해 사용된다. 이어서, 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다.
- [0428] 치료 유효 용량은 증상 또는 상태를 호전시키는 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 지칭한다. 이러한 화합물의 치료 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차에 의해, 예를 들어 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량) 및 LD₅₀ (집단의 50%에 치명적인 용량)으로 결정될 수 있다. 치료 효과와 독성 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, 이는 ED₅₀/LD₅₀의 비로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 제약 조성물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간 사용을 위한 투여량 범위를 공식화하는 데 사용된다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없이 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태, 환자의 감수성, 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라진다.
- [0429] 정확한 투여량은 치료될 환자를 고려하여 개별 의사에 의해 선택된다. 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성 모이어티를 제공하거나 또는 목적하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 추가의 인자는 환자의 질환 상태의 중증도, 연령, 체중 및 성별; 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 감수성, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기 작용 제약 조성물은 특정한 제제의 반감기 및 클리어런스율에 따라, 예를 들어 3 내지 4일마다, 매주, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0430] 통상의 투여량은 투여 경로에 따라 0.1 내지 100,000 마이크로그램에서 약 10 g의 총 용량까지 달라질 수 있다. 특정한 투여량 및 전달 방법에 관한 지침은 문헌에 제공된다. 미국 특허 번호 4,657,760; 5,206,344; 또는 5,225,212를 참조한다.
- [0431] 키트
- [0432] 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 단리된 항체 또는 항원-결합 단편 또는 본 발명에 따른 접합체 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 상기 언급된 조성물의 성분 중 1종 이상이 충전된 1개 이상의 용기를 포함한다. 인간 투여를 위한 제품의 제조, 사용 또는 판매에 대한 정부 기관의 승인을 반영하는, 제약 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관

에 의해 규정된 형태의 통지서가 이러한 용기(들)에 회합될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0433]

도 1a: 마우스에서의 Sema3A-유도된 알부민 배설에 대한 TPP-15370 (회색 막대), TPP-11489 (줄무늬 막대) 및 TPP-17755 (사각형 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=10)가 제시된다. ***, ****: $p < 0.001$ $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 1b: 마우스에서의 Sema3A-유도된 알부민 배설에 대한 TPP-23298 (회색 막대), TPP-11489 (점선 막대) 및 TPP-17755 (줄무늬 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=10)가 제시된다. ***, ****: $p < 0.001$ $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 2a: TPP-11489 (회색 삼각형)와 비교하여 TPP-15370 (백색 원형) 및 TPP-23298 (회색 원형)에 의한 처리 후 마우스에서의 Sema3A 유도된 알부민뇨. 비교는 2개의 개별 실험에서 수행하였다. 평균 값이 제시된다. (n=10). n.s. = 통계적으로 유의하지 않음 vs. TPP-15370; * = $p < 0.05$ vs. TPP-23298. 독립표본 T-검정.

도 2b: TPP-17755 (회색 사각형)와 비교하여 TPP-15370 (백색 원형) 및 TPP-23298 (회색 원형)에 의한 처리 후 마우스에서의 Sema3A 유도된 알부민뇨. 비교는 2개의 개별 실험에서 수행하였다. 평균 값이 제시된다. (n=10). n.s. = 통계적으로 유의하지 않음 vs. TPP-15370; * = $p < 0.05$ vs. TPP-23298. 독립표본 T-검정.

도 2c: TPP-30788 (회색 마름모꼴)과 비교하여 TPP-15370 (백색 원형) 및 TPP-23298 (회색 원형)에 의한 처리 후 마우스에서의 Sema3A 유도된 알부민뇨. 비교는 2개의 개별 실험에서 수행하였다. 평균 값이 제시된다. (n=10). n.s. = 통계적으로 유의하지 않음 vs. TPP-15370; * = $p < 0.05$ vs. TPP-23298. 독립표본 T-검정.

도 3: 마우스에서의 I/R 손상 후 a: 혈청 크레아티닌 수준, b: 혈청 우레아 수준 및 c: 뇨 알부민 배설에 대한 TPP-23374 (점선 막대) TPP-23298 (회색 막대) 및 TPP-15370 (줄무늬 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=8-10)가 제시된다. *, **, ****: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 4: 마우스에서의 I/R 손상 후 a: 혈청 크레아티닌 수준, b: 혈청 우레아 수준 및 c: 뇨 알부민 배설에 대한 TPP-15370 (회색 막대), TPP-11489 (줄무늬 막대) 및 TPP-17755 (사각형 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=8-10)가 제시된다. *, **, ****: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 5: 마우스에서의 I/R 손상 후 a: 혈청 크레아티닌 수준, b: 혈청 우레아 수준 및 c: 뇨 알부민 배설에 대한 TPP-23298 (회색 막대), TPP-11489 (줄무늬 막대) 및 TPP-17755 (사각형 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=10-12)가 제시된다. *, **, ****: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 6: 마우스에서의 I/R 손상 후 a: 혈청 크레아티닌 수준, b: 혈청 우레아 수준 및 c: 뇨 알부민 배설에 대한 TPP-15374 (회색 막대), TPP-11489 (줄무늬 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=10-12)가 제시된다. *, **, ***, ****: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 7: 알포트 마우스에서의 단백뇨에 대한 TPP-15370 (회색 막대), TPP-11489 (줄무늬 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=8-10)가 제시된다. ****: $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 8: 알포트 마우스에서의 a: 혈청 크레아티닌 수준, b: 혈청 우레아 수준 및 섬유증, c: 근섬유모세포 및 d: 콜라겐 침착에 대한 TPP-15370 (회색 막대), TPP-11489 (줄무늬 막대)에 의한 Sema3A 억제 효과. 평균 $\pm$ S.D. (n=8-10)가 제시된다. *, ***, ****: $p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.0001$ vs. 이소형 대조군. 던넷 사후 검정.

도 9: 돼지에서의 105분 허혈의 일측성 신장 IRI 모델에서, 단일 용량 예방 세팅에서의 TPP-23298에 의한 Sema3A 억제 효과. TPP-23298 (a; 회색 점) 또는 대조군 IgG (백색 원형) (10 mg/kg)를 좌측 신동맥에서 풍선을 팽창시키기 30분 전에 제공하였다. 모의 동물로부터의 값은 다이아몬드형으로 표시된다. 개별 동물의 혈장 크레아티닌 농도의 시간 경과 (a), 및 실험 시작 시 (0시간) 기준선 값 대비 크레아티닌 혈장 농도의 평균 변화의 시간 경과 (b). 24-27시간 간격 동안의 크레아티닌 클리어런스의 평균 값. 크레아티닌 클리어런스 측면을 좌측 (손상됨) 및 우측 (비-손상됨) 신장 및 모의 동물로부터의 신장에 대해 분리하였다 (c). 전반적 크레아티닌 클리어런스 (d); t-검정으로부터의 (b)에서의 평균 $\pm$ SEM, p-값, (c) 및 (d)에서의 */****:

$p < 0.05/0.001$, 상응하는 대조군 대비 일원 ANOVA에 이어서 던넛 다중 비교.

도 10: SPR을 사용한 샌드위치-기반 에피토프 비닝 실험의 개략적 표현 (또한 실시예 5A 참조).

도 11: HRA 영상 분석 단계: 11a) DAPI/CM 세포의 형광 현미경검사 영상; 11b) 선택된 구역에서의 세포의 확인; 11c) 무세포 영역 크기 (회색 구역)의 계산.

도 12: HUVEC 반발 검정에서 80 pM의 항체 농도에서의 Sema3A의 퍼센트 억제제가 제시된다 (실시예 11 참조). 각각의 칼럼은 좌측에서 우측 순서로 하기 1종의 항체를 나타낸다: TPP-23298 (흑색 칼럼), TPP-30788, TPP-30789, TPP-30790, 및 TPP-30791.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0434] 실시예

[0435] 실시예 1: Sema3A 서열 및 도구 생성

[0436] 표 2: 본 발명에 사용된 도구

TPP-No.	단백질	경계 [aa]	유니프록 ID	카탈로그 번호
TPP-13211	인간 세마포린3A-Fc (알앤디 시스템즈)	26 - 771	Q14563	1250-S3
No TPP-No.	인간 세마포린3G (압노바)	1 - 782	Q9NS98	H00056920-P01
No TPP-No.	인간 세마포린3F-Fc (알앤디 시스템즈)	19-772	Q13275	9878-S3
TPP-13357	마우스 세마포린3A-Fc (알앤디 시스템즈)	21 - 747	O08665	5926-S3
TPP-19068	인간 세마포린3A - 세마 도메인	21 - 569	Q14563	사내 생산
TPP-19069	마우스 세마포린3A - 세마 도메인	21 - 569	O08665	사내 생산
TPP-19122	시노 세마포린3A - 세마 도메인	21 - 569	Q63548	사내 생산
TPP-19120	레트 세마포린3A - 세마 도메인	21 - 569	E2QX94	사내 생산
TPP-19121	개 세마포린3A - 세마 도메인	21 - 569	A0A2K5VGJ0	사내 생산
TPP-20176	돼지 세마포린3A - 세마 도메인	49 - 658	A0A480WHT2	사내 생산

[0437]

[0438] 일시적으로 형질감염된 HEK293-6E 세포 (캐나다 국립 연구 협의회)를 사용하여 포유동물 세포 배양에 의해 Sema3A 도메인을 생산하였다. 모든 구축물은 CMV 프로모터의 제어 하에 있었고, 서열은 C-말단 FXa 절단 부위에 이어서 6x his-태그를 함유한다. 세포 배양을 0.1% 플루로닉 F68 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies)) 및 4 mM 글루타맥스 (라이프 테크놀로지스)가 보충된 F17 배지 (라이프 테크놀로지스)를 사용하여 수행하였다. 형질감염 24시간 후에, 1% FCS 초저 IgG (라이프 테크놀로지스) 및 0.5 mM 발프로산 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich))을 첨가하였다. 세포 상청액을 멸균 여과하고, 후속적으로 정제하거나 또는 정제 전에 교차흐름 여과를 통해 농축시켰다.

[0439] Sema3A 도메인을 친화도 및 크기 배제 크로마토그래피로 이루어진 2-단계 정제를 사용하여 정제하였다. 간략하게, 세포 배양 상청액을 악타 아반트(Aekta Avant) 시스템 (지이 헬스케어)에 연결된 Ni^{2+} -NTA 칼럼 (지이 헬스케어) 상에 로딩하였다. 칼럼을 4 CV의 50 mM NaH_2PO_4 , 300 mM NaCl, pH 8로 평형화시키고, 그 후 기준선에 도달할 때까지 10 CV의 구동 완충제로 세척하였다. 250 mM 이미다졸, pH 8.0을 함유하는 6 CV의 구동 완충제를 사용하여 용리를 수행하였다. 용리 피크의 분획을 통합하고, 비바플로우 200 히드로사르트(Vivaflow 200 Hydrosart) 막 (컷-오프 10 kDa, 사르토리우스(Sartorius))를 사용하여 농축시키고, 악타 퓨어 25 시스템에 연결된 슈퍼덱스(Superdex) 200 칼럼 (지이 헬스케어)을 사용하여 크기 배제 크로마토그래피에 적용하였다. 칼럼을 평형화시키고, DPBS, pH 7.4에서 구동시켰다. 도메인 용리 피크의 분획을 통합하고, 비바플로우 200 히드로사르트 막 (컷-오프 10 kDa, 사르토리우스)을 사용하여 농축시켰다. 최종 단백질 품질을 순도 및 단분산도에

대해 분석용 크기 배제 크로마토그래피 (슈퍼텍스 200)뿐만 아니라 SDS-PAGE 상에서 평가하였다. 세마 도메인을 분취하고, 액체 질소에서 순간 동결시키고, 추가 사용 시까지 -80℃에서 저장하였다.

[0440] 실시예 2: 바이오인벤트(BioInvent) 항체 라이브러리로부터의 항체 생성

[0441] 완전 인간 항체 파지 디스플레이 라이브러리 (바이오인벤트 n-CoDeR Fab 람다 라이브러리)를 사용하여, 하기 프로토콜을 사용하여 재조합 인간 Sema3A (TPP-13211, 알앤디 시스템즈(R&D Systems))에 대한 선택에 의해 본 발명의 인간 모노클로날 항체를 단리하였다. 간략하게, 이뮤노튜브 (넉크(Nunc))를 실온 (RT)에서 1시간 동안 1 ml PBS (포스페이트 완충 염수) 중 100 µg의 표적 분자 (huSema3A) 또는 비관련 Fc-함유 오프-타겟으로 엔드-오버-엔드 회전에 의해 코팅하였다. 표적 및 고갈 항원-코팅된 이뮤노튜브뿐만 아니라 빈 이뮤노튜브를 PBS + 0.05% 트윈20 (PBST)으로 4회 세척하고, 후속적으로 PBST 용액 중 3% 분유 3 ml를 사용하여 실온에서 1시간 동안 엔드-오버-엔드 회전에 의해 차단하였다. 파지 라이브러리의 분취물을 해동시키고, PBST 중 3% 분유의 용액 중에서 실온에서 1시간 동안 엔드-오버-엔드 회전에 의해 차단되도록 하였다. 비-코팅된 고갈 이뮤노튜브를 4 ml PBS 중에서 3회 세척한 후, 차단된 파지 라이브러리를 첨가하고, 엔드-오버-엔드 회전에 의해 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이 단계를 비-표적 항원-코팅된 고갈 이뮤노튜브에 대해 반복하였다. huSema3A-코팅된 이뮤노튜브를 4 ml PBS 중에서 3회 세척한 후, 고갈된 라이브러리를 첨가하고, 엔드-오버-엔드 회전에 의해 실온에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 엄격한 세척 (4 ml PBST로 4 x 및 4 ml PBS로 1 x) 후에, 코팅된 표적에 특이적으로 결합하는 Fab-발현 파지를 500 µl 100 mM TEA를 사용하여 용리시키고, 실온에서 10분 인큐베이션한 후, 500 µl 트리스-HCl pH 7.5의 첨가에 의해 중화시켰다. 500 µl의 용리된 파지를 사용하여 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli) 균주 HB101을 감염시켰다. 후속적으로, 파지를 M13K07 헬퍼 파지 (인비트로젠 (Invitrogen)™)를 사용하여 에스케리키아 콜라이 균주 HB101에서 증폭시켰다. 2회의 후속 선택 라운드에서, 표적 농도가 25 µg/ml로 감소되었다. 제1 정성적 평가를 위해, 각각의 선택 라운드로부터의 88개의 무작위로 골라낸 Fab-발현 파지 클론을 단일 웰에서 발현시키고, 비관련 오프-타겟과 비교하여 huSema3A에 대한 결합에 대해 시험하였다. 본 실시예에서 라운드 3으로부터의 클론 풀이 60% 양성 히트율을 함유하는 것으로 발견되었고, 추가의 스크리닝을 위해 선택하였다.

[0442] 다음 단계에서, 이러한 풀에서 유전자 III 융합체의 벌크 제거에 의해 가용성 Fab의 발현을 가능하게 하고, 에스케리키아 콜라이 균주에서의 최고10 발현 및 huSema3A 결합 ELISA에서의 Fab-함유 상청액의 평가를 위해 2208개의 단일 클론을 골라내었다. 모든 2208개의 클론에 대한 VH 및 VL 서열을 또한 NGS 방법을 사용하여 결정하였다. huSema3A에 대한 결합에 대해 양성인 154개의 별개의 클론을 확인하였다. 이들 양성 결합 Fab 단편을 확증적 결합 ELISA에서 시험하고, 또한 마우스 Sema3A-Fc (TPP-13357, 알앤디 시스템즈)에 대한 결합뿐만 아니라 추가의 오프 타겟 분자, 뮤린 Sema3F (알앤디 시스템즈)를 사용한 특이성 시험에 대해 평가하였다. 이러한 분석에 기초하여, 48개의 인간/마우스 교차-반응성 Sema3A 결합 Fab를 우선순위화하였다. 이들 Fab 단편을 후속적으로 포획 선택 CH1 매트릭스 (라이프테크놀로지스)를 사용하여 25 ml 발현 배양물로부터 정제하고, 12.5 mM 시트르산, pH 2.5를 사용하여 용리시키고, 최종적으로 제바(Zeba)™ 스피ن 탈염 플레이트 (써모피셔 (ThermoFisher))를 사용하여 PBS로 완충제 교환하였다. 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 모든 48개의 정제된 Fab 단편에 대해 동역학적 순위결정을 수행하고, 인간 및 마우스 Sema3A 둘 다에 대한 결합을 검사하고, 전장 인간 IgG1로 제로패팅하고, 다시 SPR에서 결합에 대해 시험하였다 (실시예 4 참조).

[0443] 실시예 3: 리드 항체 TPP-15370 및 TPP-15374의 서열 최적화, 배선회 & 친화도 성숙

[0444] IgG1 항체 TPP-15370 및 TPP-15374를 (i) 그의 친화도를 최적화하고, (ii) 기능적 효율을 증가시키고, (iii) 서열-기반 면역원성의 위험을 감소시키고, (iv) 하류 개발 공정과의 상용성을 개선시키는 것을 목표로, 리드 최적화 절차에 적용하였다.

[0445] 친화도 성숙은 제1 단일 돌연변이 수집 라운드에 이어서, 배선회되고 서열 최적화된 항체 백본에서의 가장 친화도- 및 효력-증가 아미노산 교환의 재조합에 의해 수행하였다.

[0446] 돌연변이 수집을 위해, 하기 개별 아미노산 위치에서의 NNK (N = A 또는 G 또는 C 또는 T, K = G 또는 T) 무작위화를 코돈-다양화를 위한 NNK를 포함하는 합성 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 부위 지정 돌연변이유발에 의해 생성하였다. TPP-15370에 대해, 하기 영역을 친화도에 대한 그의 효과에 대해 분석하였다: GFTFSSYGMH (VH 서열식별번호: 41의 잔기 26 내지 35), WWSAIGTGGDTYYADSVGM (VH 서열식별번호: 41의 잔기 47 내지 65), ARRDDYTSRDAFDV (VH 서열식별번호: 41의 잔기 96 내지 109), SGSSNIGSNTVNWY (VL 서열식별번호: 45의 잔기 23 내지 37), LLIYYDDLPS (VL 서열식별번호: 45의 잔기 47 내지 57), 및 AAWDDSLNGYVV (VL 서열식별번호: 45의 잔기 90 내지 101).

- [0447] TPP-15374에 대해, 하기 영역을 친화도에 대한 그의 효과에 대해 분석하였다: GFTFSSYEMN (VH 서열식별번호: 61의 잔기 26 내지 35), WVSGISWNSGSIGYADSVKG (VH 서열식별번호: 61의 잔기 47 내지 66), ARSGYSSSWFDPDFDY (VH 서열식별번호: 61의 잔기 97 내지 112), TGSSSNIGAGYDVHWY (VL 서열식별번호: 65의 잔기 23 내지 38), LLIYGNSNRPS (VL 서열식별번호: 65의 잔기 48 내지 58), 및 SSYAGSNPYV (VL 서열식별번호: 65의 잔기 91 내지 101).
- [0448] 생성된 단일 NNK 라이브러리를 서열분석하고, 각각 TPP15370 및 TPP-15374의 약 1000개의 단일 아미노산 교환 변이체를 확인하였다. 이들을 포유동물 세포의 일시적 형질감염에 의해 발현시키고, 생성된 발현 상청액을 표면 플라즈몬 공명 및 경쟁 ELISA에서 스크리닝될 항체 농도의 관점에서 정규화하였다.
- [0449] TPP-15370 및 TPP-15374의 배선화 및 서열 최적화 공정을 위해, 경쇄 및 중쇄에 대해 가장 가까운 배선 패밀리를 선택하고, 잠재적 CMC 관련 잔기에 대해 면밀히 조사하였다. CDR 영역 및 FW 영역 내의 가장 가까운 인간 배선 및 CDR 영역 내의 잠재적 CMC 관련 잔기로부터의 편차를 부위 지정 돌연변이유발에 의해 조정하고, 기능적 및 생물물리학적 검정에서 시험하였다 (비특이적 결합, DSC에서의 온도 안정성). 생성된 단일 복귀 및 하기 조합 IgG 변이체를 포유동물 세포의 일시적 형질감염에 의해 발현시키고, 생성된 발현 상청액을 결합 검정 (SPR, 경쟁 ELISA) 및 기능적 검정에서 스크리닝될 항체 농도의 관점에서 정규화하였다. 이로서 TPP-15370의 경우 TPP-21565 및 TPP-15374의 경우 TPP-18533의 배선화되고 서열 최적화된 분자로 이어졌다. TPP-21565는 TPP-15370과 비교하여 경쇄에 L55R 및 R80Q 및 중쇄에 G33A, H35S, M64K 및 V109Y 복귀를 보유한다. TPP-18533은 TPP-15374와 비교하여 경쇄에 A10V, T13A, S78T, R81Q, S82A 복귀를 보유한다.
- [0450] TPP-21565의 최종 재조합 라이브러리에 대해, NNK 라이브러리 스크리닝 단계에서 개선된 친화도 및 기능적 효율을 나타내는 것으로 제시된 8가지의 단일 치환 변이체를 선택하였다. 경쇄 돌연변이 A90H, G98D, G98V, Y99I 및 V100P 및 중쇄 돌연변이 S30Y, S35L 및 T53Y를 하나의 재조합 라이브러리에서 재조합하였다 (연속 아미노산 명명, 서열식별번호: 121 - VH 및 125 - VL에 의해 정의된 바와 같은 TPP-21565 참조).
- [0451] TPP-18533의 최종 재조합 라이브러리에 대해, NNK 라이브러리 스크리닝 단계에서 개선된 친화도 및 기능적 효율을 나타내는 것으로 제시된 11가지의 단일 치환 변이체를 선택하였다. 경쇄 돌연변이 N28D, N53A, S91K, S91Q, A94E, S96I 및 S96P 및 중쇄 돌연변이 T28D, S30D, S57W 및 G59Y를 하나의 재조합 라이브러리에서 재조합하였다 (연속 아미노산 명명, 서열식별번호: 101 - VH 및 105 - VL에 의해 정의된 바와 같은 TPP-18533 참조).
- [0452] TPP-18533에 대해, 각각의 선택된 위치에 선택된 돌연변이 또는 상응하는 야생형 아미노산을 도입하기 위해 올리고뉴클레오타이드를 생성하였다. 라이브러리 구축은 순차적 라운드의 중첩 연장 PCR을 사용하여 수행하였다. 최종 PCR 생성물을 포유동물 IgG4 (S228P) 발현 벡터에 라이게이션하고, 변이체를 대규모-병렬 서열분석 기술을 사용하여 서열분석하였다. TPP-21565의 경우, 재조합 변이체를 별개의 클론으로서 설계하고, IgG4 (S228P) 함유 발현 플라스미드 내로 클로닝하였다.
- [0453] TPP-18533의 1000개 초과와 TPP-21565의 100개 초과와 공유한 조합 변이체를 그러한 방식으로 생성하였고, 포유동물 세포의 일시적 형질감염에 의해 발현시키고, 생성된 발현 상청액을 SPR, 경쟁 ELISA 및 기능적 검정에서 다양한 횡수로 스크리닝될 항체 농도의 관점에서 정규화하였다. 이들 검정에서 결과에 기초하여, 돌연변이체를 '개선된 것' 또는 '비-개선된 것'으로 카테고리화하였다.
- [0454] 표 1 및 1A는 특히 조합 라이브러리 스크리닝 단계에서 Sema3A에 대한 결합의 관점 및 Sema3A-의존성 생물학적 활성을 길항하는 관점에서 가장 강력한 것으로 선택된 본 발명에 따른 바람직한 항체 후보뿐만 아니라 본 발명에 따른 항체의 각각의 아미노산 및 핵산 서열을 열거한다.
- [0455] 실시예 4: 표면 플라즈몬 공명을 사용한 친화도 및 종 교차-반응성의 결정
- [0456] 항-Sema3A 항체의 결합 동역학 및 친화도뿐만 아니라 그의 종 교차-반응성 프로파일을 평가하기 위해, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하여 결합 검정을 수행하였다. 결합 검정은 비아코어 T200 기기 상에서 또는 비아코어 8K+ 기기 (시티바(Cytiva)) 상에서 25°C에서 검정 완충제 HBS P+, 300 mM NaCl, 0.75 mM CaCl₂, 2.5 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA, 0.05% NaN₃을 사용하여 수행하였다. 항체를 시리즈 S CM5 센서 칩 (시티바)에 공유 아민 커플링된 항-인간 Fc IgG ("인간 항체 포획 키트", 주문 번호 BR100839, 시티바)를 통해, 또는 Fc-태그부착된 분석물의 경우에는 항-인간 Fab IgG ("인간 Fab 포획 키트", 주문 번호 28958325, 시티바)에 의해 포획하였다. 아민 커플링을 제조업체의 지침에 따라 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC), N-히드록시숙신이미드 (NHS) 및 에탄올아민 HCl, pH 8.5를 사용하여 수행하였다 ("아민 커플링 키트"

BR-1000-50, 시티바). 파지 디스플레이를 위해, Fc-태그부착된 인간 및 마우스 Sema3A를 분석물로서 1.56 - 200 nM의 농도 범위로 사용하였다. 인간, 마우스, 시노물구스, 래트, 개 및 돼지 1가 Sema3A 도메인을 분석물로서 다중 사이클 동역학 모드에서는 0.024 - 3.125 nM의 농도 시리즈로, 또는 오직 결합 분석을 위해서는 100 nM로 사용하였다. 센서 표면을 각각의 항원 주입 후에 클리신 pH 2.0으로 재생시켰다. 수득된 센서그램을 이중 참조하고 (참조 유동 세포 신호 및 완충제 주입의 차감), 1:1 랭뮤어 결합 모델에 피팅하여 비아코어 T200 평가 소프트웨어를 사용하여 동역학적 데이터를 유도하였다. 결과를 표 3, 4 및 4a에 제시한다.

[0457] 표 3: TPP-13211 및 TPP-13357을 사용하여 SPR에 의해 결정된 파지 디스플레이 히트로부터 유래된 항-Sema3A IgG1 항체의 친화도. n.b. = 결합 없음, n.d. = 결정가능하지 않음

	마우스	인간
명명	K_D [M]	K_D [M]
TPP-15355	4.0E-09	3.5E-09
TPP-15356	n.b.	3.2E-09
TPP-15357	1.0E-07	5.0E-08
TPP-15358	3.1E-09	9.5E-10
TPP-15359	n.b.	1.1E-08
TPP-15360	1.1E-07	7.2E-09
TPP-15361	n.b.	5.5E-09
TPP-15362	n.b.	n.b.
TPP-15363	n.b.	2.4E-09
TPP-15364	n.b.	2.6E-09
TPP-15365	2.4E-07	6.5E-08
TPP-15366	1.4E-08	1.3E-08
TPP-15367	5.4E-09	2.2E-09
TPP-15368	8.2E-07	1.5E-07
TPP-15369	4.1E-08	3.5E-08
TPP-15370	3.2E-09	2.8E-09
TPP-15371	7.4E-09	4.5E-09
TPP-15372	n.b.	3.7E-09
TPP-15373	2.0E-07	1.3E-07
TPP-15374	1.8E-08	1.8E-08
TPP-15375	5.8E-09	5.2E-09
TPP-15376	8.4E-09	5.8E-09
TPP-15377	3.3E-09	1.9E-09
TPP-15378	n.d.	1.2E-08
TPP-15379	4.3E-07	2.1E-07
TPP-15380	n.b.	n.b.
TPP-15381	9.9E-09	3.3E-09
TPP-15382	2.5E-07	1.9E-07
TPP-15383	5.3E-08	2.8E-08
TPP-15384	9.6E-09	9.1E-09
TPP-15385	8.5E-09	7.2E-09

[0458]

TPP-15386	n.b.	n.b.
TPP-15387	1.6E-07	1.1E-07
TPP-15388	1.7E-07	1.3E-08
TPP-15389	4.2E-09	2.8E-09
TPP-15390	9.8E-08	5.7E-08
TPP-15391	n.b.	7.0E-09
TPP-15392	n.d.	n.d.
TPP-15393	5.9E-08	9.3E-09
TPP-15394	n.d.	n.d.
TPP-15395	1.1E-06	2.2E-07
TPP-15396	6.2E-09	2.1E-09
TPP-15397	2.7E-07	9.7E-09
TPP-15398	8.5E-09	8.4E-09
TPP-15399	1.9E-07	1.5E-07
TPP-15400	4.9E-09	4.6E-09
TPP-15401	7.6E-07	1.2E-08

[0459]

[0460]

대부분의 파지 디스플레이 히트는 보다 낮은 나노몰 범위에서 인간 및 마우스 이량체 Sema3A에 결합한다.

[0461]

표 4: 분석물로서 TPP-19068, TPP-19069, TPP-19122, TPP-19120, TPP-19121, TPP-20176뿐만 아니라 선행 기술 항체 (TPP-30972는 HEK 세포 발현으로부터 정제됨)를 사용하여 SPR에 의해 결정된, TPP-15370 및 TPP-15374로부터 유래된 항-Sema3A 항체의 친화도.

	마우스	돼지	시노	개	인간	랫트
명명	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]	K_D [M]
TPP-11489 (키오메)	1.6E-07	1.0E-07	6.3E-08	5.0E-08	7.3E-08	3.3E-08
TPP-17755 (삼성)	3.9E-09	4.0E-09	1.4E-08	7.5E-09	6.9E-09	5.4E-09
TPP-30791 (BI 클론 IV)	2.8E-11	2.9E-11	5.7E-11	7.8E-11	1.2E-11	1.7E-11
TPP-30790 (BI 클론 III)	4.0E-11	3.6E-11	7.7E-11	1.0E-10	1.5E-11	2.2E-11
TPP-30789 (BI 클론 II)	4.2E-11	3.9E-11	7.9E-11	1.1E-10	2.2E-11	2.6E-11
TPP-30788 (BI 클론 I)	4.3E-11	3.8E-11	7.8E-11	1.1E-10	1.8E-11	2.6E-11
TPP-30792 (3H4 라모트 대학교)	결합 없음	결합 없음	결합 없음	결합 없음	결합 없음	결합 없음
TPP-15370	7.2E-09	9.0E-09	4.0E-08	2.2E-08	1.0E-08	1.4E-08
TPP-23298	7.4E-11	6.7E-11	7.8E-11	7.0E-11	8.7E-11	3.0E-11
TPP-23334	6.2E-11	1.4E-11	1.5E-11	8.4E-12	2.1E-11	5.6E-11
TPP-23337	5.0E-11	1.1E-11	2.6E-11	4.5E-12	5.0E-11	1.1E-10
TPP-23338	4.5E-11	4.6E-11	4.2E-11	5.3E-11	5.4E-11	
TPP-23340	5.9E-11	6.2E-11	6.0E-11	5.8E-11	2.2E-11	
TPP-23341	9.2E-11	8.6E-11	8.7E-11	8.4E-11	9.1E-11	
TPP-23345	6.3E-11	5.5E-11	6.2E-11	4.6E-11	6.5E-11	
TPP-23346	6.4E-11	5.8E-11	6.1E-11	6.1E-11	7.2E-11	
TPP-23347	5.5E-11	5.3E-11	5.4E-11	5.1E-11	6.0E-11	
TPP-23373	8.3E-11	7.8E-11	7.2E-11	1.0E-10	1.1E-10	
TPP-23374	1.6E-11	3 pM 미만	3 pM 미만	7.3E-12	8.1E-12	3.3E-12
TPP-23375	4.2E-11	4.7E-11	4.5E-11	4.5E-11	5.3E-11	
TPP-15374	8.3E-09	7.2E-09	4.6E-08	1.9E-08	1.5E-08	9.8E-09
TPP-18533	8.1E-09		6.4E-09		8.7E-09	
TPP-25497					5.2E-11	
TPP-25256					4.9E-11	
TPP-25255					5.1E-11	
TPP-25257					5.3E-11	
TPP-25248					5.0E-11	
TPP-25064					4.9E-11	
TPP-26111					5.2E-11	
TPP-25224					4.9E-11	
TPP-25448					5.3E-11	
TPP-25655					4.9E-11	

[0462]

[0463]

[0464]

[0465]

TPP-15370 및 TPP-15374의 모든 유래 항체는 그의 모 항체뿐만 아니라 대부분의 선행 기술 항체와 비교하여 Sema3A 도메인에 대해 보다 낮은 피코몰 범위의 유의하게 증가된 친화도를 갖는다.

표 4a: 결합 실험에서 100 nM TPP-19068 (인간)을 사용하여 SPR에 의해 결정된 항-Sema3A IgG1 항체의 친화도. n.d. = 다상 거동으로 인해 결정가능하지 않음

인간	
명명	K_D [M]
TPP-23298	1.3E-10
TPP-17755 (삼성)	6.2E-09
TPP-11489 (키오베)	n.d.
TPP-30788 (BI 클론 I)	9.8E-11
TPP-31357 (3H4의 Fab, 라모트 대학교)	3.5E-10

[0466]

[0467]

SPR에서 Sema3A 분자에 대해 결합을 나타내지 않은 전장 3H4 IgG1 (TPP-30792)과 대조적으로, TPP-30792의 Fab 변이체인 TPP-31357은 인간 Sema3A에 대해 결합을 나타내지만, TPP-23298보다 친화도가 더 낮다.

[0468]

실시예 5: 표면 플라즈몬 공명을 사용한 결합 활성의 결정

[0469]

항-Sema3A 항체의 결합 활성을 평가하기 위해, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하여 결합 검정을 수행하였다. 결합 검정은 비아코어 T200 기기 (시티바) 상에서 25℃에서 검정 완충제 HBS P+, 300 mM NaCl, 0.75 mM CaCl₂, 2.5 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA, 0.05% NaN₃을 사용하여 수행하였다. 항체를 시리즈 S CM5 센서 칩 (시티바)에 공유 아민 커플링된 항-인간 Fc IgG ("인간 항체 포획 키트", 주문 번호 BR100839, 시티바)를 통해 포획하였다. 아민 커플링을 제조업체의 지침에 따라 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC), N-히드록시숙신이미드 (NHS) 및 에탄올아민 HCl, pH 8.5를 사용하여 수행하였다 ("아민 커플링 키트" BR-1000-50, 시티바). 인간, 마우스, 시노물구스, 래트, 개 및 돼지 1가 Sema3A 도메인을 분석물로서 다중 사이클 동역학 모드에서 0.024 - 3.125 nM의 농도 시리즈로 사용하였다. 센서 표면을 각각의 항원 주입 후에 글리신 pH 2.0으로 재생시켰다. 수득된 센서그램을 이중 참조하고 (참조 유동 세포 신호 및 완충제 주입의 차감), 1:1 랭뮤어 결합 모델에 피팅하여 비아코어 T200 평가 소프트웨어를 사용하여 실험 피팅된 R_{Max} 값을 수득하였다. 결합 활성을 계산하기 위해, 먼저 이론치 R_{Max}가 식 1에 따라 계산될 필요가 있다:

[0470]

$$R_{Max} = \frac{R_{리간드} * Mr_{분석물} * 원자가_{리간드}}{Mr_{리간드}}$$

[0471]

식 1: R_{Max}의 이론치 계산. R_{리간드} = 리간드 수준, RU, Mr = 분자량, 원자가_{리간드} = 항체 분자당 결합 부위의 수, 여기서 2

[0472]

결정된 실험치 R_{Max}를 식 2에 따라 계산된 이론치 R_{Max}로 나눔으로써 결합 활성을 결정하였다:

[0473]

$$\text{활성, 단위 \%} = \frac{R_{Max \text{ 실험치}}}{R_{Max \text{ 이론치}}} * 100$$

[0474]

식 2: 결합 활성의 계산, %

[0475] 표 5: 포획 후 리간드 수준, 실험치, 이론치 및 시험된 항체의 결합 활성의 요약

리간드	분석물	리간드 수준 [RU]	실험치 Rmax [RU]	이론치 Rmax [RU]	결합 활성 [%]
TPP-11489 (키오메)	레트 Sema3A 도메인	798	212	681	31
TPP-15370		53	51	45	113
TPP-15374		53	42	45	94
TPP-17755 (삼성)		54	26	46	56
TPP-23298		46	42	39	108
TPP-30791 (BI 클론 IV)		46	42	39	109
TPP-30790 (BI 클론 III)		62	50	53	94
TPP-30789 (BI 클론 II)		50	44	42	104
TPP-30788 (BI 클론 I)		46	43	40	109
TPP-11489 (키오메)	개 Sema3A 도메인	797	148	680	22
TPP-15370		53	51	45	114
TPP-15374		53	44	45	98
TPP-17755 (삼성)		54	25	46	55
TPP-23298		45	42	39	107
TPP-30791 (BI 클론 IV)		47	43	40	106
TPP-30790 (BI 클론 III)		61	48	52	92
TPP-30789 (BI 클론 II)		50	44	43	102
TPP-30788 (BI 클론 I)		47	42	40	106

[0476]

TPP-11489 (키오메)	웨이 Sema3A 도메인	801	525	684	77
TPP-15370		53	50	45	111
TPP-15374		53	47	45	103
TPP-17755 (삼성)		54	28	46	60
TPP-23298		46	42	39	107
TPP-30791 (BI 클론 IV)		49	44	42	105
TPP-30790 (BI 클론 III)		61	48	52	92
TPP-30789 (BI 클론 II)		51	45	43	103
TPP-30788 (BI 클론 I)		47	43	40	107
TPP-11489 (키오메)	시노 Sema3A 도메인	800	85	682	13
TPP-15370		53	63	45	139
TPP-15374		53	47	45	104
TPP-17755 (삼성)		53	24	45	53
TPP-23298		46	41	39	106
TPP-30791 (BI 클론 IV)		47	43	40	107
TPP-30790 (BI 클론 III)		62	48	52	92
TPP-30789 (BI 클론 II)		50	44	42	103
TPP-30788 (BI 클론 I)		47	43	40	107

[0477]

TPP-11489 (키오메)	인간 Sema3A 도메인	798	257	681	38
TPP-15370		53	51	45	112
TPP-15374		53	45	45	101
TPP-17755 (삼성)		54	25	46	55
TPP-23298		46	42	39	107
TPP-30791 (BI 클론 IV)		48	44	41	107
TPP-30790 (BI 클론 III)		61	48	52	93
TPP-30789 (BI 클론 II)		49	45	42	106
TPP-30788 (BI 클론 I)		47	43	40	107
TPP-11489 (키오메)	마우스 Sema3A 도메인	796	803	680	118
TPP-15370		53	50	45	111
TPP-15374		53	48	45	106
TPP-17755 (삼성)		54	26	46	57
TPP-23298		46	42	39	108
TPP-30791 (BI 클론 IV)		47	43	40	107
TPP-30790 (BI 클론 III)		62	49	52	93
TPP-30789 (BI 클론 II)		51	45	43	103
TPP-30788 (BI 클론 I)		47	43	40	108

[0478]

[0479]

SPR 실험에서 계산된 결합 활성은 표면-부착된 리간드의 활성의 척도이다. 표 5로부터 알 수 있는 바와 같이, TPP-15370, TPP-15374, TPP-23298 및 TPP 30788-30791은 모든 시험된 Sema3A 도메인에 약 100% 활성으로 결합할 수 있으며, 이는 모든 결합 영역이 완전히 결합할 수 있음을 의미한다. 선행 기술 항체 TPP-17755는 종에 따라 단지 50 - 60%의 활성 수준에 도달한다. 선행 기술 항체 TPP-11489는, 보다 높은 마우스 및 돼지를 제외하고는, 50% 미만의 훨씬 더 감소된 수준을 나타낸다. 놀랍게도, 이러한 활성 수준에 도달하기 위해, TPP-11489의 리간드 수준은 다른 항체와 비교하여 10배 초과로 더 높을 필요가 있으며, 이는 일반적으로 TPP-15370, TPP-15374 및 TPP-23298과 비교하여 훨씬 더 낮은 결합 활성을 가리킨다.

[0480]

실시예 6: 경쟁 ELISA

[0481]

경쟁 ELISA 설정에서의 스크리닝을 위해, 인간 Sema3a (TPP-13211)를 384-웰 플레이트 (그라이너 바이오-원 (Greiner bio-one), 781077) 상에 코팅 완충제 (카르보네이트-계 pH 9.6, 칸도르(Candor) 121125) 중 0.5 μ g/ml의 농도로 10°C에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 50 μ l PBS 0.05% 트윈으로 3회 세척한 후, 플레이트를 50 μ l 스마트 블록(Smart Block)® (칸도르 113500)으로 20°C에서 1시간 동안 차단하고, 기재된 바와 같이 다시 3회 세척하였다.

[0482]

후속적으로, 20 μ l의 사전-혼합된 항체 용액을 플레이트에 첨가하고, 18시간 동안 10°C에서 인큐베이션하였다. 사전-혼합된 항체 용액에 대해, 각각의 웰에 대해, TPP-15370 또는 TPP-15374인 1종의 비오티닐화된, 모 항체를 그의 CDR 영역 내에 1개 이상의 아미노산 변이를 함유하고 (재조합 변이체) 어떠한 비오티닌 태그도 함유하지 않는 항체와 함께 1:1, 1:5 또는 5:1의 비로 혼합하였다. 추가의 대조군으로서, 인간 Sema3A에 대해 어떠한 결합도 입증하지 않은 이소형 대조군 항체를 또한 경쟁 항체로서 사용하였다. 첨가된 항체 용액의 총 농도는 0.25 μ g/ml였다. 인큐베이션 시간 동안 항체는 이들이 인간 Sema3A 단백질 상의 동일한 에피토프에 대해 경쟁함에 따라 경쟁적 방식으로 플레이트에 결합하였다.

[0483] 50 μ l PBS 0.05% 트윈으로 3회 후속 세척한 후, 20 μ l의 스트렙타비딘-HRP 용액 (알앤디 시스템즈, DY998, PBS 0.05% 트윈 10% 스마트 블록 중 1:200)을 첨가하고, 1시간 동안 20℃에서 인큐베이션하고, 이어서 50 μ l PBS 0.05% 트윈으로 3회 후속 세척하고, 20 μ l 암플렉스 레드 용액 (인비트로젠 A12222, 1:10000의 30% H2O2를 함유하는 NaP-완충제 50 mM pH7.6 중 1:1000)을 첨가하였다. 20℃에서 20분 동안 최종 인큐베이션 후, 595 nm의 방출 파장 및 530 nm의 여기를 사용하여 신호를 결정하였다. 모 항체 TPP-15370 및 TPP-15374의 비오티닐화로 인해, 오직 이들 변이체의 결합만이 검출될 수 있다. 따라서, 우수한 결합을 입증한 항체 변이체와의 경쟁은, 예를 들어 모 항체와 그 자체의 비-비오티닐화된 버전의 경쟁과 비교하여 보다 낮은 결합 신호를 나타낸다.

[0484] TPP-15370의 총 103개의 재조합 변이체 및 TPP-15374에 대한 1136개의 재조합 변이체가 측정되었다. 분석을 위해, 그리고 플레이트-대-플레이트 변동의 보정을 가능하게 하기 위해, ELISA 원시 값을 이소형 대조군 항체 TPP-9809와의 경쟁 값에 대해 정규화하였다.

[0485] 표 6은 TPP-15370 및 TPP-15374의 선택된 재조합 변이체에 대한 경쟁 ELISA에 대한 값을 열거한다. 각각 1 대 5 또는 1 대 1 비로의 측정에서의 이소형 대조군 항체 TPP-9809에 대한 비가 도시된다.

[0486] 표 6: TPP-15374 및 TPP-15370의 재조합 변이체에 대한 경쟁 ELISA에 대한 값. 각각 1 대 5 또는 1 대 1 비로의 측정에서 이소형 대조군 항체 TPP-9809에 대해 정규화한 경우에, 선택된 재조합 변이체에 대한 이소형 대조군 항체 각각에 대한 비가 도시된다.

TPP-15374 패밀리			TPP-15370 패밀리		
TPP 번호	TPP-9809에 대해 정규화된 VAL (1 대 5의 비)	TPP-9809에 대해 정규화된 VAL (1 대 1의 비)	TPP 번호	TPP-9809에 대해 정규화된 VAL (1 대 5의 비)	TPP-9809에 대해 정규화된 VAL (1 대 1의 비)
TPP-15374	0.41	0.69	TPP-15370	0.54	0.67
TPP-9809	1.00	1.00	TPP-9809	1.00	1.00
TPP-25497	0.26	0.39	TPP-23298	0.09	0.18
TPP-25256	0.15	0.41	TPP-23334	0.11	0.28
TPP-25255	0.17	0.37	TPP-23337	0.14	0.27
TPP-25257	0.18	0.36	TPP-23338		0.33
TPP-25248	0.20	0.36	TPP-23340		0.40
TPP-25064	0.19	0.48	TPP-23341	0.18	0.38
TPP-26111	0.18	0.49	TPP-23345	0.08	0.27
TPP-25224	0.17	0.43	TPP-23346	0.13	0.22
TPP-25448	0.19	0.47	TPP-23347	0.16	0.30
TPP-25655	0.23	0.39	TPP-23373	0.20	0.35
			TPP-23374	0.08	0.19
			TPP-23375	0.16	0.30

[0487]

[0488] 실시예 5a: 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용한 에피토프 비닝

[0489] SPR을 사용하여 전형적 샌드위치 접근법을 이용함으로써 항-Sema3A 항체의 에피토프 비닝을 결정하기 위해 에피토프 비닝 실험을 수행하였다. 이 실험에서, 1종의 항체를 SPR 칩에 고정시키고, Sema3A를 주입하고, 결합을 모니터링한다 (도 10a). 제1 항체에 대한 Sema3A의 성공적인 결합 후에, Sema3A에 결합된 고정된 mAb의 복합체에 제2 항체를 주입하고, 추가의 결합을 모니터링한다 (도 10b 및 도 10c). 제2 항체가 Sema3A에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하는 경우에, 제2 항체의 주입 후에 추가의 결합 신호가 검출되지 않으며, 이는 2종의 항체가 동일하거나 매우 인접한 Sema3A 에피토프에 결합한다는 것을 보여준다 (도 10c). 제2 항체가 Sema3A에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하지 않는 경우에, 제2 항체의 주입 후에 추가의 결합 신호가 검출되며, 이는 2종의 항체가 상이한 Sema3A 에피토프에 결합한다는 것을 보여준다 (도 10b).

[0490] 실험은 비아코어 T200 기기 (시티바) 상에서 25℃에서 검정 완충제 HBS P+, 300 mM NaCl, 0.75 mM CaCl₂, 2.5 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA, 0.05% NaN₃을 사용하여 수행하였다. 항체를 시리즈 S CM5 센서 칩 (시티바)에 공유 아

민 커플링시켰다. 아민 커플링을 제조업체의 지침에 따라 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC), N-히드록시숙신이미드 (NHS) 및 에탄올아민 HCl, pH 8.5를 사용하여 수행하였다 ("아민 커플링 키트" BR-1000-50, 시티바). 인간, 1가 Sema3A 도메인을 제1 분석물로서 200 nM의 농도로 사용하고, 이어서 경쟁자 항체를 제2 주입하였다. 이러한 설정은 모든 가능한 조합으로 수행하였다. 센서 표면을 각각의 항원 주입 후에 글리신 pH 2.0으로 재생시켰다. 표 6a는 비닝 결과를 보여준다.

[0491] 표 6a: 에피토프 비닝 결과의 행렬도 (+=추가 결합, - = 추가 결합 없음)

제1 항체/ 제2 항체	TPP-30788 (BI 클론 I)	TPP-23298	TPP-17755 (삼성)
TPP-30788 (BI 클론 I)		+	+
TPP-23298	+		-
TPP-17755 (삼성)	+	-	

[0492]

[0493] "+"는 제2 항체의 주입이 추가 결합 신호를 발생시켰다는 것을 의미하며, 이는 2종의 시험된 항체가 2종의 상이한 Sema3A 에피토프에 결합한다는 것을 보여준다.

[0494] "-"는 제2 항체의 주입이 추가 결합 신호를 발생시키지 않았음을 의미하며, 이는 2종의 시험된 항체가 중첩되거나 인접한 에피토프 Sema3A 에피토프에 대한 결합에 대해 경쟁한다는 것을 보여준다.

[0495] 비닝 실험은 TPP-30788 (BI 클론 I)과 비교하여 TPP-23298에 대한 또 다른 에피토프를 강하게 가리키며, 이는 둘 다의 항체가 Sema3A 상의 독립적인/상이한 에피토프를 표적화하는 반면, TPP-23298은 TPP-17755 (삼성)와 중첩되거나 인접한 에피토프를 가질 수 있다는 것을 의미한다.

[0496] 실시예 7: 오프-타겟에 대한 결합의 평가

[0497] 항-Sema3A mAb (TPP-15370, 모 mAb)의 특이성을 평가하기 위해, 레트로게닉스(Retrogenix) 기술을 사용하는 오프-타겟 스크린을 수행하였다. 1차 스크리닝을 위해, ZsGreen1 및 전장 인간 형질 막 단백질 또는 세포-표면 테더링된 인간 분비 단백질 둘 다를 코딩하는 5484개의 발현 벡터를 16개의 마이크로어레이 슬라이드에 걸쳐 이중으로 배치하였다. 인간 HEK293 세포를 역 형질감염/발현에 사용하였다.

[0498] 세포 고정 후에 시험 항체를 각각의 슬라이드에 첨가하여 20 µg/ml의 최종 농도를 제공하였다. 결합의 검출은 사전-스크린에 사용된 것과 동일한 AF647 항-hIgG Fc 검출 항체를 사용하여 수행하였다. 16개의 슬라이드-세트 각각에 대해 2개의 중복 슬라이드를 스크리닝하였다. 히트를 이중 스왑의 강도에 따라 '강함, 중간, 약함 또는 매우 약함'으로 분류하였다.

[0499] 5484개의 인간 형질 막 단백질 및 인간 분비 단백질을 발현하는 고정된 HEK293 세포에 대한 결합에 대해 스크리닝한 후, 레트로게닉스 기술은 시험 항체 TPP-15370에 대해 어떠한 특이적 오프-타겟 상호작용도 확인하지 못했다. Sema3A - 그의 1차 표적 - 에 대한 결합이 관찰되었다. 이들 데이터는 TPP-15370의 그의 1차 표적에 대한 높은 특이성을 나타낸다.

[0500] 실시예 8: 항-Sema3A mAb의 선택성

[0501] 세마포린 단백질은 척추동물에서 발생하는 5개의 부류 (부류 3-7)로 세분될 수 있다. 세마포린 3 부류 (Sema3A - G)에서 모 항-Sema3A mAb TPP-15370 및 TPP-15374의 선택성 프로파일을 평가하기 위해, 알앤디 시스템즈로부터의 Sema3A, Sema3B, Sema3C, Sema3D, Sema3E 및 Sema3F 분자를 사용하여 ELISA 검정을 수행하였다. 둘 다의 항체는 Sema3B, Sema3C, Sema3D, Sema3E 및 Sema3F에 대해 결합을 나타내지 않았다.

[0502] Sema3G는 최근에 신장 보호제로서 확인되었기 때문에 (PMID: 27180624), 항체가 Sema3G에 결합하지 않는지 시험하는 것은 중요하였다. Sema3A 대 Sema3G에 대한 결합 선택성의 평가를 위해, 1 nM 재조합 인간 Sema3A-Fc 키메라 (알앤디 시스템즈) 또는 재조합 인간 GST - Sema3G (압노바(Abnova))를 맥시소르브 플레이트 상에 코팅하고, 항체와 함께 0.00015 - 10 µg/ml의 용량-반응 곡선으로 인큐베이션하고, HRP 커플링된 항-인간 항혈청 및 화학발광 기질을 사용하여 항체의 결합을 정량화하였다.

[0503] 표 7: 오프-타겟으로서 Sema3G의 시험에 대한 오프-타겟 ELISA 값

항체	EC50 [nM]		선택성 점수
	코팅: SEMA3A	코팅: SEMA3G	SEMA3G/SEMA3A
TPP-23298	1.6	> 66667	> 41666
TPP-23334	9.2	> 66667	> 7220
TPP-23337	15.5	> 66667	> 4308
TPP-23338	9.6	> 66667	> 6949
TPP-23340	12.3	> 66667	> 5435
TPP-23341	21.3	> 66667	> 3133
TPP-23347	8.4	> 66667	> 7918
TPP-23373	17.6	> 66667	> 3786
TPP-23374	6.1	> 66667	> 10951
TPP-23375	7.7	> 66667	> 8651
TPP-11489 (키오메)	약한 결합 (EC50 결정가능하지 않음)	> 66667	n.d.
TPP-17755 (삼성)	경미한 용량-반응 (결정가능하지 않음)	> 66667	n.d.
TPP-30791 (BI 클론 IV)	0.08	> 66667	>833337
TPP-30790 (BI 클론 III)	0.08	> 66667	>833337
TPP-30789 (BI 클론 II)	0.10	> 66667	>666670
TPP-30788 (BI 클론 I)	0.15	> 66667	>444446

[0504]

[0505] 본 발명의 모든 시험된 항체뿐만 아니라 선행 기술 항체는 표 7에 제시된 바와 같이 신장 보호 Sema3G에 결합하지 않는다.

[0506] Sema3A는 2개의 푸린 절단 부위를 함유하는 분비된 단백질이고, 활성 및 불활성 절단된 형태로 존재한다. 생체 내 상황에서, Sema3A는 둘 다의 형태로 공존한다. 항-Sema3A 항체가 불활성 형태와 활성 형태 사이를 구별할 수 있는지 시험하고, 항체가 활성 Sema3A (Sema3A 도메인만을 함유하기 때문에 불활성 버전인 것 (절단된 Sema3A TPP-19068과 유사함)과 대조적으로, 전장 Sema3A (TPP-13211)와 유사함)에 결합하는 데 있어서 수행하는 방식을 시험하기 위해, ELISA 검정을 수행하였다. 판독치로서 활성 Sema3A에 대한 시험된 항체의 ELISA 신호를 불활성 Sema3A에 대한 시험된 항체의 ELISA 신호로 나누었다.

[0507] 표 7a: ELISA에 의해 결정된 바와 같은 활성 대 불활성 Sema3A에 대한 항-Sema3A 항체의 결합의 비

항체	비 ELISA 결합 TPP-13211 / TPP-19068*
TPP-23298	0.66 ± 0.14
TPP-30788 (BI 클론 I)	0.19 ± 0.03
TPP-30789 (BI 클론 II)	0.20 ± 0.07
TPP-30790 (BI 클론 III)	0.19 ± 0.03
TPP-30791 (BI 클론 IV)	0.21 ± 0.004

[0508]

[0509] * 1 미만의 ELISA 결합 TPP-13211 / TPP-19068 비는 활성 Sema3A에 대한 보다 높은 결합 활성을 나타낸다.

[0510] 1 초과인 ELISA 결합 TPP-13211 / TPP-19068 비는 불활성 Sema3A에 대한 보다 높은 결합 활성을 나타낸다.

[0511] 표 7a에 제시된 바와 같은 결합 분석은 본 발명의 항체 (TPP-23298)가 TPP-30788 - TPP-30791 (BI 클론)보다 활성 Sema3A에 대해 증가된 결합을 제시한다는 것을 명백하게 제시하였으며, 이는 아마도 이들이 활성 Sema3A에 대해 보다 높은 선택성을 나타내는 상이한 에피토프를 표적화하기 때문일 것이다.

[0512] 실시예 9: 혈관간 세포 이동 검정에서의 시험관내 효능

[0513] 혈청-함유 배양 배지 내의 세포를 이미지 록 플레이트 내로 24시간 동안 시딩함으로써 인간 1차 혈관간 세포의 전면성장 단층을 생성하였다. 혈청-무함유 배양 배지로 전환한 후, 운드메이커(WoundMaker) 도구를 사용하여

스크래치 상처를 생성하고, 그 후 세포를 억제 항체의 부재 또는 존재 하에 1 nM 재조합 인간 Sema3A-Fc 키메라 (알앤디 시스템즈)로 처리하였다. 세포를 인큐사이트에서 영상화하고, 24시간 후에 인큐사이트 통합 세포 이동 분석 소프트웨어 모듈을 사용하여 상처 봉합의 정도를 평가하였다.

[0514] 표 8: MCM 검정에서 파지 디스플레이 히트 및 재조합 변이체에 대한 EC50 값

항체	EC50 [nM]
TPP-15051 (키오메)	42.87
TPP-15354	31.87
TPP-15355	>200
TPP-15356	>200
TPP-15357	158.13
TPP-15358	>200
TPP-15359	>200
TPP-15360	37.47
TPP-15361	118.67
TPP-15362	>200
TPP-15363	>200
TPP-15364	>200
TPP-15365	>200
TPP-15366	2.27
TPP-15367	148.07
TPP-15368	>200
TPP-15369	45.47
TPP-15370	4.13
TPP-15371	>200
TPP-15372	86.87
TPP-15373	123.53
TPP-15374	5.07
TPP-15375	>200
TPP-15376	>200
TPP-15377	>200
TPP-15378	67.00
TPP-15379	>200
TPP-15380	125.53
TPP-15381	>200
TPP-15382	199.87
TPP-15384	1.60

[0515]

TPP-15385	1.20
TPP-15386	>200
TPP-15387	>200
TPP-15388	>200
TPP-15389	103.60
TPP-15390	>200
TPP-15391	>200
TPP-15392	62.53
TPP-15393	131.93
TPP-15394	>200
TPP-15395	>200
TPP-15396	82.67
TPP-15397	>200
TPP-15398	6.00
TPP-15399	197.13
TPP-15400	4.73
TPP-15401	>200
TPP-17755 (삼성)	11.33
TPP-23298	0.40
TPP-23334	0.67
TPP-23337	0.33
TPP-23338	0.60
TPP-23340	0.87
TPP-23341	0.90
TPP-23345	0.93
TPP-23346	1.27
TPP-23347	0.67
TPP-23373	0.63
TPP-23374	0.30
TPP-23375	1.03
TPP-30788 (BI 클론 I)	1.43

[0516]

[0517]

표 8에 제시된 바와 같이 본 발명자들은 인간 혈관간 세포 이동 검정에서 3-자릿수 피코몰 범위의 효력을 갖는 항체를 확인하였고, 이는 선행 기술 항체보다 상당히 더 강력하다.

[0518]

실시예 10: 성장 원추 붕괴 검정에서의 시험관내 효능

[0519]

Sema3A 유도된 세포골격 붕괴에 대한 항체의 효력을 결정하는 방향으로, 성장 원추 붕괴 검정을 기재된 바와 유사하게 (PMID: 12077190) 약간의 변형과 함께 사용하였다. 간략하게, 마우스 후근 신경절 (DRG) 뉴런을 E13 C57Bl/6J 마우스 배아로부터 분리하고, 폴리-L-리신 및 라미닌-코팅된 96-웰 상에서 뉴로베이스 배지 + 100 ng/mL NGF + B-27 + 10% FCS를 사용하여 배양하였다. 20시간 후, 세포를 억제 항체의 부재 또는 존재 하에 10 nM 재조합 인간 Sema3A-Fc 키메라 (알앤디 시스템즈)로 1시간 동안 처리하고, 이어서 PFA 고정시키고, 알렉사 488-팔로이딘으로 염색하였다. 웰당 100개 초과인 성장 원추에 대해 액틴 성장 원추 면적/형상/텍스처를 통해 면역형광 현미경검사를 사용하여 성장 원추 붕괴의 정도를 평가하였다.

[0520] 표 9: GCC 검정에서 파지 디스플레이 히트 및 재조합 변이체에 대한 EC50 값

항체	EC50 (nM)
TPP-15051 (키오메)	243.40
TPP-15354	67.73
TPP-15355	>200
TPP-15356	>200
TPP-15357	50.73
TPP-15358	>200
TPP-15359	>200
TPP-15360	31.07
TPP-15361	>200
TPP-15362	>200
TPP-15363	>200
TPP-15364	>200
TPP-15365	142.87
TPP-15366	4.13
TPP-15367	170.87
TPP-15368	>200
TPP-15369	76.60
TPP-15370	4.33
TPP-15371	>200
TPP-15372	109.47
TPP-15373	>200
TPP-15374	8.13
TPP-15375	>200
TPP-15376	>200
TPP-15377	>200
TPP-15378	138.60
TPP-15379	>200
TPP-15380	135.40
TPP-15381	>200
TPP-15382	>200
TPP-15384	18.80
TPP-15385	6.00

[0521]

TPP-15386	>200
TPP-15387	>200
TPP-15388	>200
TPP-15389	160.67
TPP-15390	>200
TPP-15391	>200
TPP-15392	>200
TPP-15393	>200
TPP-15394	>200
TPP-15395	66.47
TPP-15396	180.80
TPP-15397	>200
TPP-15398	12.00
TPP-15399	>200
TPP-15400	25.73
TPP-15401	>200
TPP17755 (삼성)	52.67
TPP-23298	2.40
TPP-23334	2.24
TPP-23337	2.12
TPP-23374	2.19

[0522]

[0523]

확인된 항체는 또한 표 9에 제시된 바와 같이 묶린 성장 원추 붕괴 검정에서 한 자릿수 나노몰 범위의 효력을 제시하며, 이는 다시 시험된 선행 기술 항체 (2- 내지 3-자릿수 나노몰 효력)보다 상당히 더 강력한 효력을 제시한다.

[0524]

실시예 11: HUVEC 반발 검정에서의 시험관내 효능

[0525]

재조합 인간 Sema3A-Fc 키메라 (알앤디 시스템즈)는 그의 카르복시-말단에 여러 돌연변이된 아미노산 및 여분의 단백질 단편을 함유하기 때문에 인간 생체유체 내의 Sema3A와 동일하지 않다. 또한, 상기 기재된 검정 (인간 혈관간 세포 이동 검정 및 묶린 성장 원추 붕괴 검정)은, 조직에서의 Sema3A에 대해 기재되어 있는 구배 분포와 대조적으로, Sema3A를 균질한 분포로 사용한다. 본 발명자들은 이들 차이가 재조합 대 내인성 단백질에 대한 항체의 상이한 효력을 유발할 수 있다고 가설화하였다. 따라서, 본 발명자들은 효능체로서 인간 야생형 Sema3A의 구배를 사용하는 검정을 적합화하였다 (PMID: 17569671). 간략하게, 이러한 HUVEC 반발 검정에서, 서열식별 번호: 600의 서열의 인간 Sema3A를 발현하는 인간 배아 신장 293 세포 (HEK293 세포)를 억제 항체의 부재 또는 존재 하에 EGM-2 배지 내의 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC)의 전면성장 단층 상에 시딩하고, 72시간 동안 배양하고, 고정시키고, DAPI로 염색하고, 세포 반발의 정도를 면역형광 현미경검사에 의해 평가하였다 (무세포 면적의 측정). 결과적으로, 기질 인간 Sema3A는 과량으로 존재한다.

[0526]

DAPI/CM 염색된 세포의 면역형광 현미경검사 영상 (CM = HCS 셀마스크(CellMask)TM 염색, 총 세포 면적을 규정하기 위해 전체 세포를 염색함)에 기초하여 데이터 분석을 하기와 같이 수행한다: 세포를 DAPI/CM 신호에 기초하여 확인한다 (도 11b). 분석을 위한 세포 면적을 규정하고 선택한다. 이러한 영역에서, 무세포 영역을 계산한다 (도 11c). 퍼센트 억제는 항체-처리된 웰에서 Sema3A에 의해 유도된 "무세포-영역"에 기초하여 이소형-처리된 웰과 비교하여 계산한다. 퍼센트 억제를 항체 농도에 대해 플롯팅하고, 각각의 항체의 EC-50 값을 계산한다.

[0527]

상세하게, 데이터 분석을 위해 하기 단계를 수행한다:

[0528]

1. 웰 면적의 80%에 상응하는 웰당 4개의 필드를 영상화한다. 함께 스티칭된 이들 필드 모두는 DAPI/CM 형광을 통한 세포의 검출에 사용된다.

[0529]

2. DAPI/CM 면적에 기초하여 "세포 면적"을 계산한다.

[0530]

3. "무세포 영역"은 "총 면적"에서 "세포 면적"을 차감한 것에 기초하여 계산한다.

[0531] 4. 퍼센트 억제제는 항체-처리된 웰에서 Sema3A에 의해 유도된 "무세포-영역"에 기초하여 이소형-처리된 웰에 대비하여 계산한다.

[0532] 5. 소프트웨어 그래프패드 프리즘을 사용하여 비선형 회귀 (가변 기울기 모델 = 4-파라미터 용량-반응 곡선)를 사용하여 EC50 값을 결정한다.

[0533] 표 10: 반발 검정, 제1 실험에서 선택된 항체에 대한 EC50 값

항체	EC50 (pM)
TPP-15370	800
TPP-23298	80
TPP-23334	120
TPP-23337	170
TPP-23340	180
TPP-23341	113
TPP-23373	180
TPP-23374	77
TPP-23375	123

[0534]

[0535] 표 10a): 선행 기술 항체와 비교하기 위한 제2 실험에서 반발 검정에서의 TPP-23298에 대한 EC50 값

항체	EC50 (pM)
TPP-23298	54
TPP-30788 (BI 클론 I)	104
TPP-30789 (BI 클론 II)	165
TPP-30790 (BI 클론 III)	121
TPP-30791 (BI 클론 IV)	221
TPP-17755 (삼성)	2794
TPP-11489 (키오메)	>20000

[0536]

[0537] 상기 인간 혈관간 세포 이동 검정 및 무린 성장 원추 붕괴 검정에서 선행 기술 항체에 대한 효력 구별은 표 10 및 10a에 제시된 바와 같이 천연 wt Sema3A (프로세싱된 불활성 및 비소화된 활성 Sema3A의 혼합물)의 구배를 사용한 이러한 HUVEC 반발 검정에서 훨씬 더 현저하다. TPP-17755, TPP-11489, TPP-30788, TPP-30789, TPP-30790, 또는 TPP-30791과 비교하여 HUVEC 반발 검정에서의 개선된 효력을 정량화하여 상응하는 EC-50 값에 의해 제시되는 바와 같은 피코몰 활성을 측정한다. TPP-23298은 2-자릿수 피코몰 활성을 나타내지만, TPP-17755, TPP-11489, TPP-30788, TPP-30789, TPP-30790, 또는 TPP-30791의 선행 기술 항체 효력은 3-자릿수 피코몰 또는 심지어 나노몰 범위이다.

[0538] 결과의 대안적 예시로서, HUVEC 반발 검정에서의 개선된 효력은 각각의 항체의 80 pM의 명시된 농도에서 무세포 영역을 측정하는 것에 의해 정량화된다. TPP-23298은 TPP-30788, TPP-30789, TPP-30790, 또는 TPP-30791보다 Sema3A의 더 높은 퍼센트 억제를 나타낸다 (도 12).

[0539] 표 10 및 10a에 나타내어진 둘 다의 검정으로부터의 데이터를 분석하면 TPP-23298이 세포 Sema3A 유도된 HUVEC 반발에 대해 가장 높은 효력을 나타낸다. BI 항체 TPP-30788, TPP-30798, TPP-30790 및 TPP-30791은 약간 더 높은 EC50 값 (2-5-배)을 나타내었다. 삼성 항체 TPP-17755는 TPP-23298보다 유의하게 더 낮은 효력을 갖는다 (50-배). 키오메 항체 TPP-11489는 최고 시험 농도에서만 억제 활성을 나타내었고, 그 결과 예측된 EC50 값은 본 발명에 따른 항체보다 >400-배 더 높았다. 이는 어떠한 스파이킹된 외인성 재조합 세마포린3A가 없는 천연 환경과 유사한 조건 하에서, 본 발명에 따른 항체가 표 10 및 10a에 제시된 바와 같이 가장 강한 활성으로 Sema3A-유도된 세포 반발을 억제한다는 것을 보여준다.

[0540] 실시예 12: 신장 보호 효과를 검출하기 위한 생체내 검정: 마우스에서의 Sema3A-유도된 알부민뇨의 억제

[0541] Sema3A 억제제는 재조합 Sema3A의 전신 주사를 통해 유도된 뇨 알부민 배설을 감소시킨다. 알부민뇨 감소에 대

한 화합물의 유의한 효과를 하기과 같이 Sema3A-유도된 알부민노 모델에서 조사하였다:

[0542]

타코닉(Taconic)으로부터 구입한 수컷 C57Bl/6 마우스 (8- 내지 10-주령)에게 항-Sema3A 항체를 정맥내로 주사하였다. 항체 적용 30분 후에 인간 재조합 Sema3A (1.0 mg/kg, 알앤디 시스템즈)의 정맥내 주사에 의해 알부민노를 유도하였다. 동물을 대사 케이지에 넣고, 소변을 4시간 동안 수집하였다. 노 크레아티닌을 임상 생화학 분석기 (펜트라400(Pentra400))를 통해 측정하였다. 노 알부민의 평가를 위해, 마우스 특이적 알부민 ELISA (앱캠(Abcam))를 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하였다. 노 크레아티닌 및 알부민 둘 다를 사용하여 노 알부민 대 크레아티닌 비 (ACR)를 계산하였다. 군 사이의 차이를 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정에 의해 분석하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 규정된다. 모든 통계적 분석은 그래프패드 프리즘 8을 사용하여 수행하였다.

[0543]

표 11-15a는 마우스의 Sema3A-유도된 알부민노 모델에서 TPP-15370, TPP-15374, TPP-11489, TPP-17755, TPP-30788 및 TPP-23298을 사용한 용량-반응 실험을 보여준다. TPP-11489 및/또는 TPP-17755 및/또는 TPP-30788과 비교하여 TPP-15370, TPP-23298에 의한 알부민노 감소에 대한 효과가 도 1-2에 제시된다.

[0544]

본 발명에 따른 항체는 Sema3A-유도된 노 알부민 배설을 감소시킨다.

[0545]

표 11. TPP-15370에 의한 처리 후 Sema3A-유도된 알부민노 감소의 용량-반응	
	노 알부민 대 크레아티닌 비 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
대조군; 평균 $\pm$ SD	345.30 $\pm$ 102.15****
15 [mg/kg] 이소형 대조군; 평균 $\pm$ SD	1392.80 $\pm$ 350.70
1 [mg/kg] TPP-15370; 평균 $\pm$ SD	1030.80 $\pm$ 216.27**
5 [mg/kg] TPP-15370; 평균 $\pm$ SD	693.84 $\pm$ 203.18****
15 [mg/kg] TPP-15370; 평균 $\pm$ SD	273.10 $\pm$ 146.02****
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */**/***/****= 유의함, $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ vs 이소형 대조군	

[0546]

표 12. TPP-15374에 의한 처리 후 Sema3A-유도된 알부민노 감소의 용량-반응	
	노 알부민 대 크레아티닌 비 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
대조군; 평균 $\pm$ SD	226.40 $\pm$ 65.50****
15 [mg/kg] 이소형 대조군; 평균 $\pm$ SD	1061.43 $\pm$ 216.47
1 [mg/kg] TPP-15374; 평균 $\pm$ SD	782.60 $\pm$ 122.43**
5 [mg/kg] TPP-15374; 평균 $\pm$ SD	690.19 $\pm$ 190.27****
15 [mg/kg] TPP-15374; 평균 $\pm$ SD	592.87 $\pm$ 123.93****
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */**/***/****= 유의함, $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ vs 이소형 대조군	

[0547]

표 13. TPP-23298에 의한 처리 후 Sema3A-유도된 알부민노 감소의 용량-반응	
	노 알부민 대 크레아티닌 비 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
대조군; 평균 $\pm$ SD	345.30 $\pm$ 102.15****
15 [mg/kg] 이소형 대조군; 평균 $\pm$ SD	1281.65 $\pm$ 447.14
1 [mg/kg] TPP-23298; 평균 $\pm$ SD	623.37 $\pm$ 240.41****
5 [mg/kg] TPP-23298; 평균 $\pm$ SD	471.07 $\pm$ 164.97****
15 [mg/kg] TPP-23298; 평균 $\pm$ SD	320.60 $\pm$ 166.36****
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */**/***/****= 유의함, $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ vs 이소형 대조군	

표 14. TPP-11489에 의한 처리 후 Sema3A-유도된 알부민뇨 감소의 용량-반응	
	뇨 알부민 대 크레아티닌 비 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
대조군; 평균 $\pm$ SD	237.23 $\pm$ 92.61****
15 [mg/kg] 이소형 대조군; 평균 $\pm$ SD	1404.81 $\pm$ 411.55
1 [mg/kg] TPP-11489; 평균 $\pm$ SD	1204.81 $\pm$ 426.64
5 [mg/kg] TPP-11489; 평균 $\pm$ SD	664.02 $\pm$ 228.96****
15 [mg/kg] TPP-11489; 평균 $\pm$ SD	572.42 $\pm$ 211.05****
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */**/**/****= 유의함, $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ vs 이소형 대조군	

표 15. TPP-17755에 의한 처리 후 Sema3A-유도된 알부민뇨 감소의 용량-반응	
	뇨 알부민 대 크레아티닌 비 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
대조군; 평균 $\pm$ SD	298.02 $\pm$ 91.06****
15 [mg/kg] 이소형 대조군; 평균 $\pm$ SD	1053.75 $\pm$ 162.28
1 [mg/kg] TPP-17755; 평균 $\pm$ SD	932.57 $\pm$ 221.09
5 [mg/kg] TPP-17755; 평균 $\pm$ SD	823.11 $\pm$ 196.93*
15 [mg/kg] TPP-17755; 평균 $\pm$ SD	711.09 $\pm$ 181.65***
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */**/**/****= 유의함, $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ vs 이소형 대조군	

표 15a. TPP-30788에 의한 처리 후 Sema3A-유도된 알부민뇨 감소의 용량-반응	
	뇨 알부민 대 크레아티닌 비 [$\mu\text{g}/\text{mg}$]
대조군; 평균 $\pm$ SD	266.67 $\pm$ 115.66****
15 [mg/kg] 이소형 대조군; 평균 $\pm$ SD	1546.59 $\pm$ 312.43
1 [mg/kg] TPP-30788; 평균 $\pm$ SD	1234.13 $\pm$ 353.48
5 [mg/kg] TPP-30788; 평균 $\pm$ SD	958.30 $\pm$ 196.93***
15 [mg/kg] TPP-30788; 평균 $\pm$ SD	841.46 $\pm$ 438.51****
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */**/**/****= 유의함, $p < 0.05/0.01/0.001/0.0001$ vs 이소형 대조군	

실시예 13: 신장 보호 효과를 검출하기 위한 생체내 검정: 마우스에서의 급성 허혈/재관류 손상 (I/R) 모델

일측성 신절제된 마우스는 허혈 재관류 손상 후에 Sema3A 억제제를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 신장 기능에 대한 Sema3A 항체의 유의한 효과를 하기와 같이 마우스의 신장 허혈-재관류 손상 모델에서 조사하였다:

6-8주령의 실험실 사육된 수컷 C57Bl/6J 마우스를 찰스 리버(Charles River)로부터 입수하였다. 마우스를 표준 실험실 조건, 12-시간 명-암 주기 하에, 정상 사료 및 음용수에 자유롭게 접근하도록 유지시켰다. 허혈 재관류 손상 모델을 위해, 각각의 대조군 및 실험군에서 총 8-10마리를 사용하였다.

동물을 연속 흡입 이소플루란으로 마취시켰다. 반대측 신장에서의 허혈 절차 7일 전에 우측 측복부 절개를 통해 우측 신절제술을 수행하였다. 신장 허혈의 개시 1-시간 전에 항체 및 적절한 이소형 대조군을 마우스에게 i.v. 주사를 통해 투여하였다. 마우스를 마취시키고, 좌측 옆구리를 절개하였다. 신장 혈관을 좌측 신혈관경의 절개에 의해 노출시켰다. 비-외상성 혈관 클램프를 사용하여 허혈 25분(마우스) 동안 혈류(동맥 및 정맥)를 정지시켰다. 클램프를 제거하여 재관류를 확립하였다. 복벽(근육층 및 피부)을 5.0 폴리프로필렌 봉합사로 봉합하였다. 템게식(Temgesic)®(부프레노르핀, 0.025 mg/kg s.c.)을 진통제로서 적용하였다.

각각의 동물의 소변을 대사 케이지에서 밤새 수집한 후, 허혈 후 24시간째에 회생시켰다. 뇨 크레아티닌을 임상 생화학 분석기(펜트라400)에 의해 측정하였다. 뇨 알부민의 평가를 위해, 마우스 특이적 알부민 키트(히타치(Hitachi))를 펜트라 분석기 내에서 사용하였다. 뇨 크레아티닌 및 알부민 둘 다를 사용하여 알부민뇨(알부민/크레아티닌 비)를 결정하였다. 회생 시, 혈액 샘플을 말단 마취 하에 수득하였다. 혈액 샘플을 원심분리한 후, 혈청을 분리하였다. 혈청 크레아티닌 및 혈청 우레아 둘 다를 임상 생화학 분석기(펜트라 400)를 통해 측정하였다. 군 사이의 차이를 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정에 의해 분석하였다. 통계적 유의성은 $p <$

0.05로 규정된다. 모든 통계적 분석은 그래프패드 프리즘 8을 사용하여 수행하였다.

[0556] 표 16-20은 마우스의 급성 신허혈/재관류 손상 모델에서 TPP-15370, TPP-15374, TPP-11489, TPP-17755 및 TPP-23298을 사용한 용량-반응 실험을 제시한다. 도 3은 I/RI 모델에서 15 mg/kg으로의 처리 후의 TPP-23374, TPP-23298 및 TPP-15370의 효능을 보여준다. TPP-11489 및/또는 TPP-17755와 비교하여 TPP-15370, TPP-23298 및 TPP-15374에 의한 처리 효과가 도 4-6에 제시된다.

[0557] 항체는 혈청 크레아티닌 및 혈청 우레아 (사구체 여과율에 대한 대용물) 및 뇨 알부민 배설을 감소시킴으로써 허혈/재관류 유도된 신장 손상을 약화시켰다.

표 16. 마우스 I/R 손상 모델에서의 TPP-15370 의 용량-반응			
	혈청 크레아티닌 [mg/dl]	혈청 우레아 [mg/dl]	뇨 알부민 대 크레아티닌 비 [μg/mg]
SHAM (평균 ± SD)	0.34 ± 0.05****	102.78 ± 9.45****	58.50 ± 19.22****
15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	1.72 ± 0.30	385.63 ± 41.69	1699.47 ± 461.60
1 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	1.61 ± 0.52	396.51 ± 86.91	1165.37 ± 445.50**
5 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	1.22 ± 0.32*	297.92 ± 70.02**	705.21 ± 192.26**
15 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	0.89 ± 0.27****	261.95 ± 27.76***	554.52 ± 133.99****
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */ **/ ***/ ****= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군			

[0558]

표 17. 마우스 I/R 손상 모델에서의 TPP-15374 의 용량-반응			
	혈청 크레아티닌 [mg/dl]	혈청 우레아 [mg/dl]	뇨 알부민 대 크레아티닌 비 [μg/mg]
SHAM (평균 ± SD)	0.26 ± 0.02****	113.90 ± 29.95****	39.36 ± 10.19****
15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	2.09 ± 0.19	494.52 ± 29.75	3942.50 ± 1790.29
1 [mg/kg] TPP-15374 (평균 ± SD)	1.84 ± 0.39	478.10 ± 66.55	2774.43 ± 946.18
5 [mg/kg] TPP-15374 (평균 ± SD)	1.66 ± 0.32*	416.49 ± 98.47*	2195.95 ± 900.56*
15 [mg/kg] TPP-15374 (평균 ± SD)	1.43 ± 0.34****	389.02 ± 5128**	1495.88 ± 560.06**
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, */ **/ ***/ ****= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군			

[0559]

표 18. 마우스 I/R 손상 모델에서의 TPP-11489의 용량-반응			
	혈청 크레아티닌 [mg/dl]	혈청 우레아 [mg/dl]	노 알부민 대 크레아티닌 비 [μg/mg]
SHAM (평균 ± SD)	0.22 ± 0.02****	57.64 ± 14.62****	27.87 ± 13.55****
15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	1.99 ± 0.29	410.18 ± 39.80	1569.47 ± 277.70
1 [mg/kg] TPP-11489 (평균 ± SD)	2.00 ± 0.12	453.84 ± 26.54	1600.96 ± 338.48
5 [mg/kg] TPP-11489 (평균 ± SD)	1.92 ± 0.16	416.87 ± 49.81	1437.08 ± 323.46
15 [mg/kg] TPP-11489 (평균 ± SD)	1.68 ± 0.42*	367.67 ± 39.32	1186.32 ± 366.49*
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던벳 다중 비교 보정, **/**/**/**= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군			

[0560]

표 19. 마우스 I/R 손상 모델에서의 TPP-17755 항체의 용량-반응			
	혈청 크레아티닌 [mg/dl]	혈청 우레아 [mg/dl]	노 알부민 대 크레아티닌 비 [μg/mg]
모의 (평균 ± SD)	0.21 ± 0.06****	91.20 ± 34.20****	75.45 ± 42.78****
15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	1.75 ± 0.30	444.25 ± 64.25	1791.23 ± 543.46
1 [mg/kg] TPP-17755 (평균 ± SD)	1.74 ± 0.27	430.30 ± 75.96	1659.08 ± 577.99
5 [mg/kg] TPP-17755 (평균 ± SD)	1.84 ± 0.24	439.83 ± 73.68	1661.14 ± 460.41
15 [mg/kg] TPP-17755 (평균 ± SD)	1.31 ± 0.37**	346.62 ± 78.14**	1351.64 ± 795.59
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던벳 다중 비교 보정, */**/**/**/**= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군			

[0561]

표 20. 마우스 I/R 손상 모델에서의 TPP-23298 항체의 용량-반응			
	혈청 크레아티닌 [mg/dl]	혈청 우레아 [mg/dl]	노 알부민 대 크레아티닌 비 [μg/mg]
모의 (평균 ± SD)	0.26 ± 0.04****	115.80 ± 6.76****	71.05 ± 865.39****
15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	2.53 ± 0.15	498.92 ± 45.45	3968.71 ± 453.52
1 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	2.38 ± 0.22	482.06 ± 25.84	2383.77 ± 1111.94**
5 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	2.20 ± 0.36*	425.64 ± 58.85*	1966.11 ± 677.69****
15 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	2.02 ± 0.28***	422.79 ± 71.44**	1949.56 ± 700.58****
8-10마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던벳 다중 비교 보정. 일원 ANOVA 및 던벳 다중 비교 보정, */**/**/**/**= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군			

[0562]

[0563]

[0564]

실시예 14: 신장 보호 효과를 검출하기 위한 생체내 검정: 알포트 증후군 모델 (Col4 α3 결핍 마우스)

알포트 마우스의 표현형은 알포트 환자의 표현형과 유사하며, 이는 사구체 기저막의 특징적인 비후 및 분할뿐만 아니라 강한 단백뇨를 포함한다. 알포트 마우스는 그러한 마우스의 신장에서의 증가된 Sema3A 발현으로 인해 Sema3A 억제제를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 신장 기능에 대한 Sema3A 차단 항체의 유의한 효과를 하기과 같이 알포트 마우스 모델에서 조사하였다: 독일 부퍼탈 소재의 바이엘 아게(Bayer AG)의 사육 시설

내에서 이형접합 동물을 교배시킴으로써 녹아웃 Col4 α3 (129-Col4a3^{tm1Dec}/J) 마우스 (잭슨 래보러토리 (Jackson Laboratory), 미국)의 콜로니를 확립하였다. 4 - 5주령의 수컷 및 암컷 동형접합 및 야생형 Col4 α3 마우스를 바이엘 아게의 동물 사육 시설로부터 입수하여, 본 연구에 사용하였다.

[0565] 동형접합 마우스 (HOM)를 그의 연령 및 성별에 따라 군 (각 군당 n = 10)으로 무작위화하였다. 마우스에게 이소형 대조군 및 TPP-15370 및 TPP-23298을 매주 1회 투여하였다. TPP-11489를 격주로 투여하였다. 각각의 동물의 소변을 처리 개시 전에 시작하여 매주 1회 대사 케이지에서 수집하였다. 뇨 크레아티닌뿐만 아니라 총 단백질을 임상 생화학 분석기 (펜트라400)에 의해 측정하였다. 뇨 크레아티닌 및 알부민 둘 다를 사용하여 단백뇨 (단백질/크레아티닌 비)를 결정하였다. 처리 시작 후 제21일 또는 제28일째의 희생 시, 혈액 샘플을 말단 마취 하에 수득하였다. 혈액 샘플을 원심분리한 후, 혈청을 분리하였다. 혈청 크레아티닌 및 혈청 우레아 둘 다를 임상 생화학 분석기 (펜트라 400)를 통해 측정하였다.

[0566] 신장을 수집하고, 2개의 부분으로 나누었다. 한 부분은 mRNA 분석을 위해 액체 질소에서 순간-동결시켰다. 다른 부분은 조직학적 절편의 제조를 위해 데이비슨 고정제에서 저장하였다. 수거한 신장의 일부로부터 총 RNA를 분리하였다. 신장 조직을 균질화하고, RNA를 수득하고, cDNA로 전사시켰다. 택맨 실시간 PCR을 사용하여, 신장 조직에서 섬유화유발 마커의 신장 mRNA 발현을 분석하였다. 단백질 수준에 대한 섬유증의 평가를 위해, 파라핀 조직 절편을 표준 절차를 사용하여 알파-평활근 액틴 (α SMA) 및 시리우스 레드/패스트 그린 콜라겐 염색에 의해 염색하였다.

[0567] 신장 내의 알파-평활근 액틴 (α SMA)-양성뿐만 아니라 시리우스 레드 (콜라겐) 양성 면적의 정량적 측정치를 악시오 스캔 Z1 (자이스(Zeiss)) 현미경 및 젠 소프트웨어를 사용하여 컴퓨터 영상 분석에 의해 수득하였다.

[0568] 모든 데이터를 평균 ± S.D.로 표현한다. 군 사이의 차이를 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정에 의해 분석하였다. 통계적 유의성은 p<0.05로 규정되었다. 모든 통계적 분석은 그래프패드 프리즘 8을 사용하여 수행하였다.

[0569] 표 21A-21C 및 22A-22C는 알포트 모델에서 TPP-15370 및 TPP-23298로의 처리 후에 수득된 단백뇨, 신장 기능 및 신장 섬유증에 대한 효과를 보여준다. 단백뇨, 신장 기능 및 신장 섬유증에 대한 TPP-15370에 의한 처리 후의 효과를 TPP-11489와 비교하여 도 7 및 8에 제시한다.

[0570] 본 발명에 따른 항체는 알포트 증후군의 마우스 모델에서 신장 질환의 진행을 정지시켰다. 본 발명에 따른 항체는 뇨 단백질의 배설을 감소시켰고, 크레아티닌 및 혈청 우레아 (사구체 여과율에 대한 대용물), 뿐만 아니라 근섬유모세포 염색 및 콜라겐 침착을 통해 정량화된 바와 같이 섬유증을 감소시켰다.

표 21A. 알포트 마우스 모델에서의 단백뇨 진행에 대한 TPP-15370의 효과				
	뇨 단백질 대 크레아티닌 비 기준선으로부터의 증가 [%]			
	기준선	제7일	제14일	제21일
HOM 15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	100.00 ± 53.71	118.65 ± 47.18	167.49 ± 55.77	192.03 ± 40.23
HOM 5 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	100.00 ± 54.02	114.61 ± 50.48	149.35 ± 95.41	164.92 ± 47.18
HOM 15 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	100.00 ± 65.59	114.61 ± 50.48	95.41 ± 52.50**	93.04 ± 31.26****
10마리 동물/군, 데이터는 기준선 (100으로 설정됨) 대비 계산된 상대 평균 ± SD 백분율 값으로 표현됨. 군 사이의 차이는 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정에 의해 분석됨. 통계적 유의성은 p ≤ 0.05로 규정됨.				

[0571]

표 21B. 알포트 마우스 모델에서의 제21일의 기능적 파라미터에 대한 TPP-15370 의 효과		
	혈청 크레아티닌 [mg/dl]	혈청 우레아 [mg/dl]
HOM 15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	0.71 ± 0.26	380.61 ± 120.28
HOM 5 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	0.39 ± 0.16**	255.25 ± 56.80**
HOM 15 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	0.44 ± 0.21**	256.71 ± 95.03**
10-15마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정. 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, **/**/**/**= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군		

[0572]

표 21C. 알포트 마우스 모델에서의 제28일의 섬유증에 대한 TPP-15370 의 효과		
	근섬유모세포 % αSMA 감소	콜라겐 % 시리우스 레드 감소
HOM 15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	100.00 ± 53.53	100.00 ± 47.78
HOM 5 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	50.18 ± 21.00**	80.08 ± 51.58
HOM 15 [mg/kg] TPP-15370 (평균 ± SD)	54.86 ± 17.60**	100.26 ± 50.97
10-15마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정. 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, **/**/**/**= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군		

[0573]

표 22A. 알포트 마우스 모델에서의 단백뇨 진행에 대한 TPP-23298 의 효과				
	노 단백질 대 크레아티닌 비 기준선으로부터의 증가 [%]			
	기준선	제14일	제21일	제28일
HOM 15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	100.00 ± 70.94	185.29 ± 88.09	228.62 ± 160.68	283.62 ± 77.37
HOM 5 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	100.00 ± 55.72	148.01 ± 77.13	155.25 ± 61.60	151.82 ± 45.84****
HOM 15 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	100.00 ± 56.02	154.58 ± 91.21	120.54 ± 37.21****	125.71 ± 34.25****
10마리 동물/군, 데이터는 기준선 (100으로 설정됨) 대비 계산된 상대 평균 ± SD 백분율 값으로 표현됨. 군 사이의 차이는 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정에 의해 분석됨. 통계적 유의성은 p ≤ 0.05로 규정됨.				

[0574]

표 22B. 알포트 마우스 모델에서의 제28일의 기능적 파라미터에 대한 TPP-23298의 효과		
	혈청 크레아티닌 [mg/dl]	혈청 우레아 [mg/dl]
HOM 15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	0.29 ± 0.07	208.89 ± 0.07
HOM 5 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	0.22 ± 0.09*	175.54 ± 0.03
HOM 15 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	0.19 ± 0.03***	141.84 ± 0.03***
10-15마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정. 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, **/****/*****= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군		

표 22C. 알포트 마우스 모델에서의 제28일의 섬유증에 대한 TPP-23298의 효과		
	근섬유모세포 % αSMA 양성 면적	콜라겐 % 시리우스 레드 양성 면적
HOM 15 [mg/kg] 이소형 대조군 (평균 ± SD)	100.00 ± 53.53	100.00 ± 47.78
HOM 5 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	50.18 ± 21.00**	80.08 ± 51.58
HOM 15 [mg/kg] TPP-23298 (평균 ± SD)	54.86 ± 17.60**	100.26 ± 50.97
10-15마리 동물/군, 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정. 일원 ANOVA 및 던넛 다중 비교 보정, **/****/*****= 유의함, p<0.05/0.01/0.001/0.0001 vs 이소형 대조군		

실시에 15: 신장 보호 효과를 검출하기 위한 생체내 검정: 돼지에서의 일측성 신장 IRI 모델

TPP-23298을 성체 미니피그에서의 최소 침습성 일측성 신장 동맥 풍선-카테터 폐쇄 모델에서 약 24시간의 재관류-후 추적 하에 시험하였다. 체중 범위 14 내지 17 kg의 암컷 괴팅겐 미니 피그 (덴마크 엘레가르트)를 실험에 사용하였다. 동물을 실험군에 무작위로 배정하였다.

TPP-23298을 맹검, 대조 연구에서 6마리의 매칭되는 IgG-처리 대조군과 비교하여 6마리의 동물에게 투여하였다. 신장 동맥 폐쇄 없이 모든 처리 절차에 적용되었고 포스페이트 완충 염수 비히클만을 제공받은 동물은 모의 처리된 참조군으로서 제공되었다.

TPP-23298을 신장 동맥 폐쇄의 시작 전에 느린 정맥내 주사에 의해 볼루스로서 1 ml/kg 포스페이트 완충 염수의 최종 부피로 중량 조정된 용량으로 투여하였다 (예방 세팅).

실험 제1일의 개입을 위해, 돼지를 프로포폴 및 펜타닐 조합물에 의해 마취시키고, 판쿠로늄에 의한 근육 이완 하에 경구기관내 튜브를 통해 인공 환기시켰다. 링거 락테이트 용액의 연속 주입에 의해 부피를 연속적으로 대체하였다. 수술을 시작하기 전에, 각각 엔로플록사신의 i.m. 투여 및 헤파린의 i.v. 투여에 의해 항생제 및 혈전증 예방제를 제공하였다. 앞다리 커프가 장착된 비-침습성 수의학적 장치를 사용하여 혈압 및 심박수를 모니터링하였다.

모든 하기 개입은 엄격한 무균 조건 하에 수행하였다. 약물 투여를 위해 카테터를 배측 목 피부를 통해 경정맥으로 피하로 터널링하였다. 덮개를 - 바람직하게는 좌측 - 대퇴 동맥에 위치시키고, 고정시키고, 이를 통해 내부에 풍선 카테터를 갖는 하키-스틱 카테터를 복부 대동맥 내로 상류로 전진시키고, 그의 팁을 사용하여 좌측 또는 우측 신장 동맥의 오리피스 내로 삽입하였다. 이어서, 풍선 카테터를 돌출시키고, 풍선을 팽창시켜 신장으로의 혈류를 중단시켰다. 풍선의 정확한 위치설정은 상업용 초음파 진단 장치를 사용하여 도플러 초음파에 의해 제어하였다. 혈장 샘플을 기준선 및 허혈 시작 2시간 후에 수집하였다.

- [0583] 풍선을 수축시키고 카테터 및 덮개를 회수하는 것에 의해 폐쇄의 시작 후 미리-규정된 시점 (90 내지 120분 범위)에 정확하게 신장 허혈을 완화시켰다. 혈관 봉합 및 상처 밀폐 후, 동물을 마취로부터 재-각성시키고, 자발 호흡이 개시된 후 발판하였다.
- [0584] 신장 동맥 폐쇄의 약 22 내지 23시간 후에, 동물을 케타세트/도르미콤 및 판쿠로늄 조합물에 의해 재-마취시키고, 기재된 바와 같이 인공 환기시켰다. 혈압 및 심박수를 경동맥 카테터를 통해 침습적으로 모니터링하였다. 부피 대체는 정맥내로의 10 ml/kg/h 유량의 링거 락테이트로 제공하였다. 하복부의 작은 절개를 통해 둘 다의 요관을 방광 벽에서 절단하고, 카테터를 삽입하여 부피 결정 및 요분석을 위해 개별적으로 소변 측면을 수집하였다. 모든 파라미터가 안정할 때 기록 및 샘플 수집을 시작하였고, 이는 전형적으로 폐쇄 24시간 후의 경우였다. 혈액 샘플을 기준선에서 수집하고, 매시간 3시간 동안 수집하였다 (24 - 27시간 간격). 이와 병행하여 소변을 3회 1시간 간격으로 수집하였다.
- [0585] 소변 부피 유량 (V_U) 및 뇨 크레아티닌 농도 ($[Crea]_U$)를 결정한 후, 크레아티닌 클리어런스 (CL_{Crea})를 표준 식 $CL_{Crea} = V_U * [Crea]_U / [Crea]_{Pl}$ 에 따라 개별적으로 계산하였고, 여기서 $[Crea]_{Pl}$ 는 혈장 크레아티닌 농도를 나타낸다. 전반적 CL_{Crea} 는 각각의 동물의 좌측 및 우측 신장의 CL_{Crea} 를 더하여 계산하였다.
- [0586] 결과를 도 9에 도시한다. TPP-23298은 폐쇄 30분 전에 예방적 방식으로 투여한 경우에 105분의 일측성 신장 동맥 폐쇄 후에 이러한 실험 세팅에서 허혈/재관류-유도된 크레아티닌 클리어런스의 악화를 유의하게 예방하였다.
- [0587] 실시예 16: 포유동물 세포 배양물에서의 항-Sema3A 항체의 발현 역가
- [0588] HEK293-6E 세포를 항-Sema3A 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 pTT5 플라스미드로 또는 TPP-30792의 Fab 단편 (TPP-31357)으로 형질감염시켰다. 형질감염 2일 전에, HEK293-6E 세포를 진탕 플라스크에서 0.1% 플루로닉 (Pluronic) F68 (깁코(Gibco), 24040032) 및 4 mM 글루타맥스(GlutaMax) (깁코, 35050061)를 함유하는 프리스타일(FreeStyle)TM F17 발현 배지 (깁코, A1383501) 중 5×10^5 개 세포/mL의 밀도로 분할하였고, 이는 목적하는 발현 부피의 90%를 구성하였다. HEK293-6E 세포를 75 rpm에서 진탕하면서 37°C, 5% CO₂에서 배양하였다.
- [0589] 형질감염을 위해, DNA 및 폴리에틸렌이민 (폴리사이언시스(Polysciences), 29366)을 4 mM 글루타맥스 (깁코, 35050061)를 함유하는 프리스타일TM F17 발현 배지 (깁코, A1383501) 중에서 혼합하며, 이는 최종 발현 부피의 10%를 구성한다. 용액을 10분 동안 인큐베이션하고, 진탕 플라스크에 첨가한다.
- [0590] 형질감염 24시간 후, 1% (v/v) 초저 IgG FBS (깁코, 16250078) 및 0.05% (v/v) 1N 발프로산 (시그마, P4543)을 진탕 플라스크에 첨가한다.
- [0591] 세포 생존율 및 밀도를 형질감염 4일 후에 시작하여 매일 모니터링하고, 생존율이 70%인 것으로 결정될 때 상청액을 원심분리 및 멸균 여과에 의해 수거한다. 생산 역가를 결정하기 위해, 수거한 상청액 100 μ L를 구동 완충제로서 50 mM 인산나트륨 (시그마, S0751, S9763), 150 mM NaCl (시그마, S6546), 5% 2-프로판올 (시그마, 34863), pH 7.2를 사용하여 HPLC-시스템 (애질런트(Agilent), 1100 HPLC 시스템)을 통해 0.1 mL 포로스 A 친화도 칼럼 (써모 사이언티픽, 2100100)에 로딩한다. 후속적으로, 12 mM HCl (시그마, H9892), 150 mM NaCl, 5% 2-프로판올 pH 2를 사용하여 단백질을 용리시킨다. 공지된 크기의 단백질을 사용하여 5 μ g/mL에서 150 μ g/mL까지의 보정 곡선을 설정하고, 이를 또한 HPLC-시스템을 통한 포로스 A 칼럼에 적용한다. 상청액 중 단백질의 크기 및 흡광 계수를 고려하여, 표준 곡선을 사용하여 정확한 역가를 계산할 수 있다. CHO에서의 발현은, 플라스미드 pTT22AKT를 TPP-30792에 사용한 경우를 제외하고, HEK 세포와 유사하다.

[0592] 표 23: 포유동물 세포에서의 항-Sema3A 항체의 발현 역가 (mg/L)

	역가 [mg/L]
TPP-23298	203.6
TPP-17755 (삼성)	277.0
TPP-11489 (키오메)	132.0
TPP-30791 (BI 클론 IV)	333.0
TPP-30790 (BI 클론 III)	160.9
TPP-30789 (BI 클론 II)	187.6
TPP-30788 (BI 클론 I)	240.2
TPP-30792 (3H4 라모트 대학교)	3.0 (HEK), 3.2 (CHO)
TPP-31357 (TPP-30792의 Fab)	결정되지 않음

[0593]

[0594]

본 발명의 항체뿐만 아니라 TPP-30792를 제외한 모든 선행 기술 항체는 표 23에 제시된 바와 같이 포유동물 세포에서 높은 역가로 생산될 수 있다. TPP-30792는 HEK 또는 CHO 세포에서 유의한 양으로 발현될 수 없었다. 총 125 μ g의 TPP-30792를 4.5 리터의 HEK293 세포 배양물로부터 정제할 수 있었다. 유사하게, TPP30792의 Fab 단편 (TPP-31357)은 5 리터의 HEK293 세포 배양물 중 오직 200 μ g의 정제된 Fab만을 산출하였다.

[0595]

실시예 17: 항-Sema3A 항체의 CMC 파라미터 안정성 및 용해도의 분석

[0596]

50 mg/ml 초과와 고농축 단백질 용액은 통상적으로 또한 저농축 단백질 용액과 비교하여 더 높은 점도를 나타낸다는 것이 공지되어 있다. 증가된 점도는 특히 낮은 적용 부피에서 단백질 용액의 전달성에 부정적인 영향을 미치고, 주사 시간 및 주사 부위에서의 통증을 증가시킬 수 있다. 이에 더하여, 높은 점도는 산업에서 대규모 단백질 생산에 영향을 미친다. 따라서, 긴 보관 수명 동안 안정성을 유지하면서 고농축 단백질 용액의 점도를 감소시키는 것은 특히 생체내 치료 세팅을 위해 중요하다.

[0597]

고농축 용액 중의 단백질은 종종 희석된 용액 중의 단백질보다 덜 안정한데, 이는 단백질이 응집하는 경향이 있고 보다 높은 농도에서 가역적으로 자기-회합할 수 있기 때문이다. 응집은 구조적 완전성에 부정적인 영향을 미칠 수 있고, 따라서 또한 생체내 치료 세팅에서 기능적, 생체이용가능한 단백질의 양에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 이는 추가로 주사에 의한 전달을 복잡하게 한다.

[0598]

단백질의 용해도는 또 다른 중요한 품질 기준이다. 단리된 단백질의 증가된 용해도는 생체내 치료 세팅에 필요한 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 한다.

[0599]

따라서, 감소된 점도 및 증가된 안정성 및 용해도를 갖는 고농축 단백질 용액을 제공하는 것은 치료 분자의 치료 적용성에 유익하다.

[0600]

잠재적 치료 용도를 위한 항-Sema3A 항체의 CMC (화학, 제조, 제어) 파라미터 안정성, 용해도 및 점도를 평가하기 위해, 항체 TPP-23289 및 TPP-30788 (BI 클론 I)을 PBS 중에 25 mg/ml로 희석하고, 700 rpm 및 40°C에서 2 주 동안 인큐베이션하였다. 항체는 통상적으로 단기간 동안 4°C-10°C에서 저장되거나 또는 장기간 동안 $\leq -18^{\circ}\text{C}$ 또는 $\geq -81^{\circ}\text{C}$ 에서 동결되며, $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 초과와 온도 (포유동물 평균 체온은 $36^{\circ}\text{C} - 39^{\circ}\text{C}$ 임)에 대한 포유동물 항체의 노출은 열적 스트레스 조건과 유사하다. 이러한 열적 스트레스 조건에서 가속화된 단백질 안정성 / 스트레스 안정성이 시험된다. PBS 완충제 중에서 약타 시스템 (시티바)에 커플링된 슈퍼텍스 200 칼럼 (시티바)을 사용하는 크기-배제 크로마토그래피뿐만 아니라 칼리퍼 시스템 (퍼킨 엘머)을 사용하는 모세관 겔 전기영동에 의해 안정성의 분석을 평가하였다. 프로파일의 변화를 비-스트레스 출발 물질에 대한 백분율로서 계산하였다. 용해도는 PBS 완충제 중에서 30 kDa의 컷-오프를 갖는 아미콘 스핀 필터 (밀리포어(Millipore))를 사용하여 항-Sema3A 항체를 농축시킴으로써 결정하였다. 용해도를 농축기로부터 90% 회수에서 결정하고, UV280nm에서

의 흡수를 사용하여 단백질 농도를 측정하였다.

[0601] 표 24: TPP-23298 및 TPP-30788에 대한 CMC 파라미터의 개관; SEC=크기-배제 크로마토그래피, cGE= 모세관 겔 전기영동

CMC 파라미터	방법	분석	TPP-23298	TPP-30788 (BI 클론 I)
40°C에서의 안정성	SEC*	Δ % 단량체	1	-5,5
	cGE**	Δ % LC+HC	<1	-4,7
용해도	농축기	mg/ml, 90% 회수	225	105
	SEC*	Δ % 단량체	<1	<1
점도	비스코사이저	cP	5.1 (150 mg/ml)	5.3 (127 mg/ml)

[0602]

[0603] * SEC = 크기 배제 크로마토그래피; ** cGE = 모세관 겔 전기영동

[0604] 안정성, 용해도 및 점도는 상기 기재된 바와 같은 치료 분자에 대한 중요한 CMC 파라미터이다. 40°C에의 노출과 같은 열적 스트레스 조건 또는 농축 단계 후의 구조적 완전성을 SEC 및/또는 cGE를 통해 분석하여 구조적 완전성에 대한 적용된 스트레스의 효과를 관찰한다. 출발점과 비교하여 적용된 스트레스 후 1% 미만의 변화는 안정한 분자를 가리키는 반면, >1%의 편차는 분자에서의 불안정성을 가리킨다. TPP-23289는 TPP-30788과 비교하여 PBS 중에서 >2배의 훨씬 더 높은 용해도를 나타내며, 이는 예를 들어 적은 적용 부피를 가능하게 하는 데 매우 유익하다. 또한, TPP-23298은 TPP-30788보다 열 스트레스에 대해 더 안정하고 더 저항성이며, PBS 완충제 중에서 덜 점성이다.

[0605] 서열

[0606] 표 1: 본 발명에 따른 바람직한 항체 및 3종의 선행 기술 항체의 아미노산 서열 및 핵산 서열. TPP-11489는 클론 번호 4-2 균주로부터 유래된 키오메 항체 인간화-2에 상응하고 (WO 2014/123186); TPP-15051은 그의 뮤린 IgG1 변이체를 나타낸다. TPP-30788 - TPP-30791은 베링거 잉겔하임 항체 (BI) 클론 I-IV (WO 2020/225400)에 상응한다. TPP-30792는 라모트 대학교 항체 클론 I (WO 2020/261281)에 상응한다.

TPP ID	항체 설명	서열 영역	서열 유형	SEQ ID
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	VH	PRT	SEQ ID NO:1
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:2
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:3
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:4
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	VL	PRT	SEQ ID NO:5
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:6
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:7
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:8
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	VH	DNA	SEQ ID NO:9
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:10
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:11
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:12
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	VL	DNA	SEQ ID NO:13
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:14
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:15
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:16
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	중쇄	PRT	SEQ ID NO:17
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	경쇄	PRT	SEQ ID NO:18
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	중쇄	DNA	SEQ ID NO:19
TPP-11489	키오메 선행 기술 (hlgG1)	경쇄	DNA	SEQ ID NO:20
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	VH	PRT	SEQ ID NO:21
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:22
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:23
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:24
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	VL	PRT	SEQ ID NO:25
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:26
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:27
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:28
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	VH	DNA	SEQ ID NO:29
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:30
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:31
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:32
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	VL	DNA	SEQ ID NO:33
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:34
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:35
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:36
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	중쇄	PRT	SEQ ID NO:37
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	경쇄	PRT	SEQ ID NO:38
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	중쇄	DNA	SEQ ID NO:39
TPP-15051	키오메 선행 기술 (mlgG1)	경쇄	DNA	SEQ ID NO:40

[0607]

TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VH	PRT	SEQ ID NO:41
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:42
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:43
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:44
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VL	PRT	SEQ ID NO:45
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:46
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:47
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:48
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VH	DNA	SEQ ID NO:49
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:50
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:51
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:52
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VL	DNA	SEQ ID NO:53
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:54
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:55
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:56
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	중쇄	PRT	SEQ ID NO:57
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	경쇄	PRT	SEQ ID NO:58
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	중쇄	DNA	SEQ ID NO:59
TPP-15370	IgG1, 패닝으로부터의 히트	경쇄	DNA	SEQ ID NO:60
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VH	PRT	SEQ ID NO:61
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:62
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:63
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:64
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VL	PRT	SEQ ID NO:65
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:66
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:67
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:68
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VH	DNA	SEQ ID NO:69
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:70
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:71
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:72
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	VL	DNA	SEQ ID NO:73
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:74
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:75
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:76
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	중쇄	PRT	SEQ ID NO:77
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	경쇄	PRT	SEQ ID NO:78
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	중쇄	DNA	SEQ ID NO:79
TPP-15374	IgG1, 패닝으로부터의 히트	경쇄	DNA	SEQ ID NO:80
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	VH	PRT	SEQ ID NO:81
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:82
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:83
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:84
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	VL	PRT	SEQ ID NO:85

[0608]

TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:86
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:87
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:88
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	VH	DNA	SEQ ID NO:89
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:90
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:91
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:92
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	VL	DNA	SEQ ID NO:93
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:94
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:95
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:96
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	중쇄	PRT	SEQ ID NO:97
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	경쇄	PRT	SEQ ID NO:98
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	중쇄	DNA	SEQ ID NO:99
TPP-17755	삼성 선행 기술 F11	경쇄	DNA	SEQ ID NO:100
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	VH	PRT	SEQ ID NO:101
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:102
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:103
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:104
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	VL	PRT	SEQ ID NO:105
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:106
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:107
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:108
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	VH	DNA	SEQ ID NO:109
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:110
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:111
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:112
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	VL	DNA	SEQ ID NO:113
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:114
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:115
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:116
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	중쇄	PRT	SEQ ID NO:117
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	경쇄	PRT	SEQ ID NO:118
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	중쇄	DNA	SEQ ID NO:119
TPP-18533	TPP-15374의 배선 IgG1	경쇄	DNA	SEQ ID NO:120
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	VH	PRT	SEQ ID NO:121
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:122
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:123
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:124
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	VL	PRT	SEQ ID NO:125
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:126
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:127
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:128
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	VH	DNA	SEQ ID NO:129
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:130

[0609]

TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:131
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:132
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	VL	DNA	SEQ ID NO:133
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:134
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:135
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:136
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	중쇄	PRT	SEQ ID NO:137
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	경쇄	PRT	SEQ ID NO:138
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	중쇄	DNA	SEQ ID NO:139
TPP-21565	TPP-15370의 배선 IgG1	경쇄	DNA	SEQ ID NO:140
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:141
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:142
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:143
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:144
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:145
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:146
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:147
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:148
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:149
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:150
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:151
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:152
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:153
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:154
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:155
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:156
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:157
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:158
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:159
TPP-23298	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:160
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:161
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:162
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:163
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:164
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:165
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:166
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:167
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:168
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:169
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:170
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:171
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:172
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:173
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:174
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:175

[0610]

TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:176
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:177
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:178
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:179
TPP-23334	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:180
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:181
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:182
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:183
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:184
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:185
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:186
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:187
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:188
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:189
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:190
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:191
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:192
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:193
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:194
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:195
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:196
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:197
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:198
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:199
TPP-23337	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:200
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:201
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:202
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:203
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:204
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:205
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:206
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:207
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:208
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:209
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:210
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:211
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:212
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:213
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:214
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:215
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:216
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:217
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:218
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:219
TPP-23338	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:220

[0611]

TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:221
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:222
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:223
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:224
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:225
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:226
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:227
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:228
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:229
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:230
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:231
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:232
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:233
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:234
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:235
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:236
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:237
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:238
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:239
TPP-23340	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:240
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:241
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:242
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:243
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:244
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:245
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:246
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:247
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:248
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:249
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:250
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:251
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:252
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:253
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:254
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:255
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:256
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:257
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:258
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:259
TPP-23341	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:260
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:261
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:262
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:263
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:264
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:265

[0612]

TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:266
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:267
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:268
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:269
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:270
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:271
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:272
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:273
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:274
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:275
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:276
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:277
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:278
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:279
TPP-23345	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:280
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:281
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:282
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:283
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:284
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:285
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:286
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:287
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:288
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:289
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:290
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:291
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:292
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:293
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:294
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:295
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:296
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:297
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:298
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:299
TPP-23346	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:300
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:301
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:302
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:303
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:304
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:305
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:306
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:307
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:308
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:309
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:310

[0613]

TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:311
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:312
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:313
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:314
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:315
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:316
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:317
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:318
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:319
TPP-23347	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:320
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:321
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:322
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:323
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:324
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:325
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:326
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:327
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:328
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:329
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:330
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:331
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:332
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:333
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:334
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:335
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:336
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:337
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:338
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:339
TPP-23373	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:340
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:341
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:342
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:343
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:344
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:345
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:346
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:347
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:348
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:349
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:350
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:351
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:352
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:353
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:354
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:355

[0614]

TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:356
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:357
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:358
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:359
TPP-23374	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:360
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:361
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:362
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:363
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:364
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:365
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:366
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:367
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:368
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:369
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:370
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:371
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:372
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:373
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:374
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:375
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:376
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:377
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:378
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:379
TPP-23375	TPP-15370의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:380
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:381
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:382
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:383
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:384
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:385
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:386
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:387
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:388
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:389
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:390
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:391
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:392
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:393
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:394
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:395
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:396
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:397
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:398
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:399
TPP-25064	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:400

[0615]

TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:401
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:402
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:403
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:404
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:405
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:406
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:407
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:408
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:409
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:410
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:411
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:412
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:413
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:414
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:415
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:416
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:417
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:418
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:419
TPP-25224	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:420
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:421
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:422
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:423
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:424
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:425
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:426
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:427
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:428
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:429
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:430
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:431
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:432
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:433
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:434
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:435
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:436
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:437
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:438
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:439
TPP-25248	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:440
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:441
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:442
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:443
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:444
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:445

[0616]

TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:446
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:447
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:448
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:449
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:450
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:451
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:452
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:453
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:454
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:455
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:456
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:457
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:458
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:459
TPP-25255	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:460
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:461
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:462
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:463
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:464
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:465
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:466
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:467
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:468
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:469
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:470
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:471
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:472
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:473
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:474
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:475
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:476
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:477
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:478
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:479
TPP-25256	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:480
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:481
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:482
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:483
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:484
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:485
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:486
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:487
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:488
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:489
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:490

[0617]

TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:491
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:492
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:493
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:494
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:495
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:496
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:497
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:498
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:499
TPP-25257	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:500
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:501
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:502
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:503
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:504
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:505
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:506
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:507
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:508
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:509
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:510
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:511
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:512
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:513
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:514
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:515
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:516
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:517
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:518
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:519
TPP-25448	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:520
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:521
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:522
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:523
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:524
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:525
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:526
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:527
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:528
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:529
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:530
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:531
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:532
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:533
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:534
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:535

[0618]

TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:536
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:537
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:538
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:539
TPP-25497	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:540
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:541
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:542
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:543
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:544
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:545
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:546
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:547
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:548
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:549
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:550
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:551
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:552
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:553
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:554
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:555
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:556
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:557
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:558
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:559
TPP-25655	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:560
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	PRT	SEQ ID NO:561
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:562
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:563
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:564
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	PRT	SEQ ID NO:565
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:566
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:567
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:568
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	VH	DNA	SEQ ID NO:569
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR1	DNA	SEQ ID NO:570
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR2	DNA	SEQ ID NO:571
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	HCDR3	DNA	SEQ ID NO:572
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	VL	DNA	SEQ ID NO:573
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR1	DNA	SEQ ID NO:574
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR2	DNA	SEQ ID NO:575
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	LCDR3	DNA	SEQ ID NO:576
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	PRT	SEQ ID NO:577
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	PRT	SEQ ID NO:578
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	중쇄	DNA	SEQ ID NO:579
TPP-26111	TPP-15374의 재조합 변이체	경쇄	DNA	SEQ ID NO:580

[0619]

TPP-13211	huSema3a_FXaFc	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:581
TPP-19068	인간 Sema3a_FXaHis6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:582
TPP-19069	마우스 Sema3a_FXaHis6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:583
TPP-19120	랫-Sema3a_FXaHis6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:584
TPP-19121	개-Sema3a_FXaHis6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:585
TPP-19122	시노-Sema3a_FXaHis6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:586
TPP-20176	돼지Sema3A_FXaHis6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:587
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	VH	PRT	SEQ ID NO:800
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:801
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:802
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:803
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	VL	PRT	SEQ ID NO:804
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:805
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:806
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:807
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	VH	DNA	SEQ ID NO:808
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	VL	DNA	SEQ ID NO:809
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	중쇄	PRT	SEQ ID NO:810
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	경쇄	PRT	SEQ ID NO:811
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	중쇄	DNA	SEQ ID NO:812
TPP-30788	베링거 (BI) 클론 I	경쇄	DNA	SEQ ID NO:813
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	VH	PRT	SEQ ID NO:814
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:815
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:816
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:817
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	VL	PRT	SEQ ID NO:818
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:819
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:820
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:821
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	VH	DNA	SEQ ID NO:822
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	VL	DNA	SEQ ID NO:823
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	중쇄	PRT	SEQ ID NO:824
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	경쇄	PRT	SEQ ID NO:825
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	중쇄	DNA	SEQ ID NO:826
TPP-30789	베링거 (BI) 클론 II	경쇄	DNA	SEQ ID NO:827
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	VH	PRT	SEQ ID NO:828
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:829
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:830
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:831
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	VL	PRT	SEQ ID NO:832
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:833
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:834
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:835
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	VH	DNA	SEQ ID NO:836
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	VL	DNA	SEQ ID NO:837

[0620]

TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	중쇄	PRT	SEQ ID NO:838
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	경쇄	PRT	SEQ ID NO:839
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	중쇄	DNA	SEQ ID NO:840
TPP-30790	베링거 (BI) 클론 III	경쇄	DNA	SEQ ID NO:841
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	VH	PRT	SEQ ID NO:842
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:843
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:844
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:845
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	VL	PRT	SEQ ID NO:846
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:847
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:848
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:849
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	VH	DNA	SEQ ID NO:850
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	VL	DNA	SEQ ID NO:851
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	중쇄	PRT	SEQ ID NO:852
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	경쇄	PRT	SEQ ID NO:853
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	중쇄	DNA	SEQ ID NO:854
TPP-30791	베링거 (BI) 클론 IV	경쇄	DNA	SEQ ID NO:855
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	VH	PRT	SEQ ID NO:856
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:857
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:858
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:859
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	VL	PRT	SEQ ID NO:860
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:861
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:862
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:863
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	VH	DNA	SEQ ID NO:864
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	VL	DNA	SEQ ID NO:865
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	중쇄	PRT	SEQ ID NO:866
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	경쇄	PRT	SEQ ID NO:867
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	중쇄	DNA	SEQ ID NO:868
TPP-30792	3H4 (라모트) 클론 I	경쇄	DNA	SEQ ID NO:869
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	VH	PRT	SEQ ID NO:870
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:871
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:872
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:873
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	VL	PRT	SEQ ID NO:874
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:875
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:876
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:877
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	VH	DNA	SEQ ID NO:878
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	VL	DNA	SEQ ID NO:879
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	중쇄	PRT	SEQ ID NO:880
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	경쇄	PRT	SEQ ID NO:881
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	중쇄	DNA	SEQ ID NO:882
TPP-31357	3H4의 Fab, 라모트 대학교	경쇄	DNA	SEQ ID NO:883

[0621]

[0622]

표 1A: 각각의 서열식별번호 하에 표 1에 언급된 본 발명에 따른 항체의 상응하는 아미노산 서열 및 핵산 서열. 서열식별번호: 581 내지 587은 호모 사피엔스(Homo sapiens) (서열식별번호: 581, 582), 무스 무스쿨루스(Mus Musculus) (서열식별번호: 583), 라투스 노르베기쿠스(Rattus norvegicus) (서열식별번호: 584), 카니스 루푸스 파밀리아리스(Canis lupus familiaris) (서열식별번호: 585), 마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis) (서열식별번호: 586), 수스 수크로파(Sus scrofa) (서열식별번호: 587)로부터의 상응하는 Sema3A 단백질 서열이다.

SEQ ID No	SEQ 유형	서열
1	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKGLEWV AGIDDDGSDSDTRYAPAVKGRATISRDNKNTVYLQMNSLRAEDTAVYY CAKHTGIGANSAGSIDAWGQGLVTVSS
2	PRT	SYPMG
3	PRT	GIDDDGSDSDTRYAPAVKG
4	PRT	HTGIGANSAGSIDA
5	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTGSSYYYGWYQKPGQAPVTVI YYNNKRPSDIPERFSGSLSGTTNTLTISGVQAEDEADYCYGSADNSGDAF GTGTKVTVL
6	PRT	SGGGSYTGSSYYYG
7	PRT	YYNNKRPS
8	PRT	GSADNSGDA
9	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGG GTGGCCCGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATACGCC CTGCCGTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAA CACCGTGACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGGCATCGGCGCCAATTCTGCCCG CTCTATTGATGCCTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACAGTTTCTTCA
10	DNA	AGCTATCCTATGGGC
11	DNA	GGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATACGCCCTGCCGT GAAGGGC
12	DNA	CACACAGGCATCGGCGCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCC
13	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCGTGTCTCCTGGACA GACCGCCAGAATCATGTAGCGGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGC TACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGACAGCCCCCTGTGAC CGTGATCTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCCGAGAGAT TTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCACCAACACACTGACAATCTCTGGC GTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGATTACTATTGTGGCAGCGCCGATAA TAGCGGCGACGCCTTTGGCACCGGCACCAAAGTTACAGTGCTA
14	DNA	AGCGGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGCTACTACTATGGC
15	DNA	TACAACAACAAGCGGCCAGC
16	DNA	GGCAGCGCCGATAATAGCGGCGACGCC

[0623]

17	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKGLEWV AGIDDDGSDSDTRYAPAVKGRATISRDNKNTVYLQMNSLRAEDTAVYY CAKHTGIGANSAGSIDAWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
18	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTGSSYYYGWYQQKPGQAPVTVI YYNNKRPSDIPERFSGSLSGTTNTLTISGVQAEDEADYYCGSADNSGDAF GTGTVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSQCV THEGSTVEKTVAPTECS
19	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGG GTGGCCGGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATACGCC CTGCCGTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAA CACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGGCATCGGCGCCAATTCTGCCGG CTCTATTGATGCTTGGGGCCAGGGAACACTGGTCAACAGTTTCTTCAG CCAGCACAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAG AGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTGCGCGCTCTGACAA GCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTAC TCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAAGACCCACACCTGTC CCCCCTGTCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGT TCCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCA AGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCAT CAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGAACCCAGGTGTACACACTG CCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGA GCAACGGCCAGCCCCGAGAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA GTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCAGCGTGTGACAG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCT GGC
20	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCGTGTCTCTGGACA GACCGCCAGAATCACATGTAGCGGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGC TACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCTGTGAC CGTGATCTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCCGAGAGAT TTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCAACAACACTGACAACTCTCTGGC GTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGATTACTATTGTGGCAGCGCCGATAA TAGCGGCGACGCCTTTGGCACCGGCACCAAGTTACAGTGTAGGCC AGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAAGCAGCGAG

[0624]

		GAAGTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTT CTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTG TGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAA CAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGA AGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACC GTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCAGC
21	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKGLEWV AGIDDDGDS TRYAPAVKGRATISRDN SKNTVYLQMNSLRAEDTAVYY CAKHTGIGANSAGSIDAWGQGLTVTVSS
22	PRT	SYPMG
23	PRT	GIDDDGDS TRYAPAVKG
24	PRT	HTGIGANSAGSIDA
25	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTGSSYYYGWYQQKPGQAPVTVI YYNNKRPSDIPERFSGLSGTTNTLTISGVQAEDEADYYCGSADNSGDAF GTGTKVTVL
26	PRT	SGGGSYTGSSYYG
27	PRT	YNNKRPS
28	PRT	GSADNSGDA
29	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGG GTGGCCGGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATACGCCC CTGCCGTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAA CACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGGCATCGGCGCCAAATTCTGCCGG CTCTATTGATGCCTGGGCGCAGGGAACACTGGTCACAGTTTCTTCA
30	DNA	AGCTATCCTATGGGC
31	DNA	GGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATAACAAGATACGCCCCTGCCGT GAAGGGC
32	DNA	CACACAGGCATCGGCGCCAATTCTGCCGGCTCTATTGATGCC
33	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCGTGTCTCCTGGACA GACCGCCAGAATCACATGTAGCGGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGC TACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGTGAC CGTGATCTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCCGAGAGAT TTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCAACAACACTGACAACTCTCTGGC GTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGATTACTATTGTGGCAGCGCCGATAA TAGCGGCGACGCCTTTGGCACCGGCACCAAAGTTACAGTGCTA
34	DNA	AGCGGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGCTACTACTATGGC
35	DNA	TACAACAACAAGCGGCCAGC
36	DNA	GGCAGCGCCGATAATAGCGGCGACGCC
37	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMGWVRQAPGKGLEWV AGIDDDGDS TRYAPAVKGRATISRDN SKNTVYLQMNSLRAEDTAVYY CAKHTGIGANSAGSIDAWGQGLTVTVSSAKTTPPSVYPLPGSAAQTNS MVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV PSSTWVPSSTVTCNV AHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFP PKPKDVL TITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPRE EQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRP KAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKS LSHSPGK

[0625]

38	PRT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSYTGSYYYGWYQKPGQAPVTVI YYNNKRPSDIPERFSGSLSGTTNLTISGVQAEDEADYYCGSADNSGDAF GTGTKVTVLGGQPKSSPSVTLFPPSSELETNKATLVCTITDFYPGVVTV WKVDGTPVTQGMETTQPSKQSNNKYMSSYLTLTARAWERHSSYSQC VTHEGHTVEKLSLRADCS
39	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ATCCTATGGGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGG GTGGCCGGCATCGACGACGATGGCGATAGCGATACAAGATACGCCC CTGCCGTGAAGGGCAGAGCCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAA CACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTGTACTATTGTGCCAAGCACACAGGCATCGGCGCCAATTCTGCCGG CTCTATTGATGCCTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACAGTTTCTTCAG CCAAGACCAACCCCCCAGCGTGTACCTCTGGCTCCTGGATCTGCC GCCCAGACCAACAGCATGGTCAACCTGGGCTGCCTCGTGAAGGGCTA CTTCCCTGAGCTGTGACCGTGACCTGGAACAGCGGCTCTGTCTAG CGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCGACCTGTACACCC TGAGCAGCAGCGTGACCGTGCTTAGCAGCACCTGGCCTAGCGAGACA GTGACCTGCAACAGTGGGCCACCTGCCAGCAGCACAAAGGTGGACA AGAAAATCGTCCCCCGGACTGCGGCTGCAAGCCCTGTATCTGTACC GTGCCCGAGGTGTCCAGCGTGTTCATCTTCCACCCAAGCCCAAGGA CGTGCTGACCATCACCTGACCCCCAAAGTGACCTGTGTGGTGGTGG ACATCAGCAAGGACGACCCCGAGGTGCAGTTTCAGTTGGTTCTGTGG GACGTGGAAGTGCACACAGCCAGACCCAGCCAGAGAGGAACAGT TCAACAGCACCTTCAGAAGCGTGTCCGAGCTGCCCATCATGCACCAG GACTGGCTGAACGCGCAAGAGTTCAAGTGACAGAGTGAACAGCGCCG CCTTCCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGACCAAGGGCAGA CCCAAGGCCCCCTCAGGTGTACACAATCCCCCACCACCAAGAACAGAT GGCCAAGGACAAGGTGTCCCTGACCTGCATGATCACCGATTCTTCC CAGAGGACATCACCGTGGATGGCAGTGGAAACGGCCAGCCCGCCGA GAATAACAAGAACCCAGCCTATCATGGACACCGACGGCAGCTACT TCGTGTACAGCAAGCTGAACGTGCAGAACTCAACTGGGAGGCCGG CAACACCTTCACCTGTAGCGTGCTGCACGAGGGCCTGCACAATCACC ACACCGAGAAGTCCCTGTCCACAGCCCTGGCAAG
40	DNA	AGCTATGAGCTGACACAGCCTCCAAGCGTGTCCGTGTCTCTGGACA GACCGCCAGAATCACATGTAGCGGCGGAGGCAGCTACACCGGCAGC TACTACTATGGCTGGTATCAGCAGAAAGCCCGACAGGCCCTGTGAC CGTGATCTACTACAACAACAAGCGGCCAGCGACATCCCCGAGAGAT TTTCTGGCTCTCTGAGCGGCACCAACACACTGACAACTCTCTGGC GTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGATTACTATTGTGGCAGCGCCGATAA TAGCGGCGACGCTTTGGCACCGGCACCAAGTTACAGTGCTAGGCC AGCCCAAGAGCAGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAAGCAGCGAG GAACCTGGAACAAACAAGGCCACCCTCGTGTGCACCATCACCGACTT CTACCCCGGCGTGTGACCGTGACTGGAAGGTGGACGGCACCCAG TGACCCAGGGCATGGAAACCACCCAGCCAGCAAGCAGAGCAACAA CAAGTACATGGCCAGCAGCTACCTGACCTGACCGCCAGAGCCTGGG AGAGACACAGCTCCTACAGTGCCAAGTGACCCACGAGGGCCACAC CGTGGAAAAGAGCCTGAGCAGAGCCGACTGCAGC
41	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV SAIGTGGDTYYADSVMGRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDVWGQGLTVTVSS
42	PRT	SYGMH
43	PRT	AIGTGGDTYYADSVMG

[0626]

44	PRT	RDDYTSRDAFDV
45	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEADYYCAAWDDSLNGYV VFGGGKLTVL
46	PRT	SGSSSNTVN
47	PRT	YDDLPS
48	PRT	AAWDDSLNGYVV
49	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ATGGCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGG GTGTCCGCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGATAGCGT GATGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGATGCCTTCGATGTGT GGGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTTTCTTCA
50	DNA	AGCTATGGCATGCAC
51	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGATAGCGTATGGG C
52	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGATGCCTTCGATGTG
53	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCTGCCAGCGGCGTCCCGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTGGA CTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGACGA TAGCCTGAACGGCTATGTGGTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TGCTA
54	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
55	DNA	TACGACGACCTGCTGCCTAGC
56	DNA	GCCGCCTGGGACGATAGCCTGAACGGCTATGTGGTT
57	PRT	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV SAIGTGDDTYADSVMGFRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDVWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
58	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEADYYCAAWDDSLNGYV VFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
59	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ATGGCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGG GTGTCCGCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGATAGCGT GATGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA

[0627]

		TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGATGCCTTCGATGTGT GGGGCCAGGGAACACTGGTTACCGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGG AACAGCCGCCCTGGGCTGCCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTCGGAACCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACACC TTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACTCTCTGAGCAGCGT CGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA ACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCC CCGAAGTGTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTCCCCCAAAGCCCA AGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCACAGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGT GGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGCTGCA CTACCGCTCCGTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGAC GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTT CTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG AGAACAATAACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCA TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTTACGTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACC ACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
60	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCTGCCTAGCGGCGTGGCCGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTGGA CTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGACGA TAGCCTGAACGGCTATGTGGTTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCA AGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACCAAGGCCACCTCGTGTGCCTGAT CAGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATA GCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACCACCCCTAGCAAGCAG AGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGA GCAGTGAAGTCCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGG GCAGCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
61	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RSGYSSSWFDPDFDYWGQTLVTVSS
62	PRT	SYEMN
63	PRT	GISWNSGSIGYADSVKG
64	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
65	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDFRFSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYAGSNPYV VFGGGTKLTVL
66	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
67	PRT	GNSNRPS
68	PRT	SSYAGSNPYVV
69	DNA	GAAGTTCAGCTGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG

[0628]

		GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCAAGTCTCTTCA
70	DNA	AGCTACGAGATGAAC
71	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACAGCGTGAA GGGC
72	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
73	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCG GCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAA CTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCGATAG ATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTG GACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTATGCC GGCAGCAACCCCTACGTTGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGT TCTA
74	DNA	ACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
75	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
76	DNA	AGCAGCTATGCCGGCAGCAACCCCTACGTTGTG
77	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RSGYSSSWFDPDFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSPG
78	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEADYYCSSYAGSNPYV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
79	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAGGGGCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCT GAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCCTGCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGAC

[0629]

		CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
80	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTACCGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCG GCTATGACGTCAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAA CTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCGATAG ATTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATCTCTG GACTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTATGCC GGCAGCAACCCCTACGTTGTGTTTGGCGGAGGCCACCAAGCTGACCGT TCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAGGCCACCTCTGTGTGCCTGATC ATCGACTTCTATCTTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG GCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCAACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAGTCCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
81	PRT	EVQLLESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKLEWV SWIYYDSGSKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKLNGDFDYWGQGLTVTVSS
82	PRT	DYAMS
83	PRT	WIYYDSGSKYYADSVKG
84	PRT	LNGDFDY
85	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIY ADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGAWDSSLSGY VFGGGTLTLVL
86	PRT	SGSSSNIGNNDVS
87	PRT	ADSHRPS
88	PRT	GAWDSSLSGYV
89	DNA	GAAGTTCACTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAAACAGGCGG CTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTCTGGCTTACCTTCAGCGATTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCCTGGATCTACTACGACAGCGGCAGCAAGTACTACGCCGACAGC GTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TATTGCGCAAGCTGAACGGCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCAC ACTGGTCAAGTCTCTTCA
90	DNA	GATTACGCCATGAGC
91	DNA	TGGATCTACTACGACAGCGGCAGCAAGTACTACGCCGACAGCGTGAA GGGC
92	DNA	CTGAACGGCGACTTCGACTAT

[0630]

93	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAAC AACGACGTGTCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCCTAAACT GCTGATCTACGCCGACAGCCACAGACCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCTCTGGA CTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGGCGCCTGGGATTC TAGCCTGAGCGGCTATGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC TA
94	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAACAACGACGTGTCC
95	DNA	GCCGACAGCCACAGACCTAGC
96	DNA	GGCGCCTGGGATTCTAGCCTGAGCGGCTATGTT
97	PRT	EVQLLESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSFYAMSWVRQAPGKLEWV SWIYYDSGSKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKLNGDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTEPVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
98	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIY ADSHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIISGLRSEADYYCGAWDSSLSGY VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
99	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAAACAGGCGG CTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCAGCGATTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCCTGGATCTACTACGACAGCGGCAGCAAGTACTACGCCGACAGC GTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TATTGCGCAAGCTGAACGGCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCAC ACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTC CTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTG GGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCGTGACCGTGTCTG GAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTGCCC AGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGC GACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGCTCTGCCCCGAACTGCTGGG AGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCGTGAT GATCAGCCGGAACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCC ACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGC ACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCT GAACGGCAAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCT GCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCG AACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACTA CAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTATTCTTCTGT ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGT

[0631]

		GTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
100	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAAC AACGACGTGTCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCCTAAACT GCTGATCTACGCCGACAGCCACAGACCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCTCTGGA CTGAGATCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGGCGCTGGGATTC TAGCCTGAGCGGCTATGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGC TAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCCTGTCCCTCCAAGC AGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCAG CGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGCCCTGGAAGGCCGATAGCT CTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACCAACCCCTAGCAAGCAGAGC AACAAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCA GTGGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCA GCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
101	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTSSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
102	PRT	SYEMN
103	PRT	GISWNSGSIGYADSVKG
104	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
105	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGSNPY VVFGGGTKLTVL
106	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
107	PRT	GNSNRPS
108	PRT	SSYAGSNPYVV
109	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
110	DNA	AGCTACGAGATGAAC
111	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACAGCGTGAA GGGC
112	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
113	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTTCTAGCTACGCCG GCAGCAACCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTT CTA
114	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
115	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
116	DNA	TCTAGCTACGCCGGCAGCAACCCCTACGTGGTG

[0632]

117	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
118	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNNSNRPSGVPDFRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGSNPY VVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
119	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTCTATCGGCTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAAACCAAGAGCTGCGACAAAGACCCACACCTGTCCCCCT GTCCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCGCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGTGATGCACGAGGCC TGACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
120	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCTGCCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTTCTAGCTACGCCG GCAGCAACCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCCTGTTCCCTCCAAG CAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCCTGCTGTGCCTGATCA

[0633]

		GCGACTTCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGC AGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
121	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGTGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
122	PRT	SYAMS
123	PRT	AIGTGGDTYYADSVKG
124	PRT	RDDYTSRDAFDY
125	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDL RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYV VFGGGTKLTVL
126	PRT	SGSSSNIGSNTVN
127	PRT	YDDL RPS
128	PRT	AAWDDSLNGYVV
129	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATTGGCACAGCGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGACGCGCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
130	DNA	AGCTACGCCATGAGC
131	DNA	GCCATTGGCACAGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
132	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
133	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGGCTATGTTGTTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
134	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
135	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
136	DNA	GCCGCCTGGGACGACAGCCTGAACGGCTATGTTGTT
137	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGTGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG

[0634]

138	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYV VFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
139	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATTGGCACAGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGG AACAGCCGCCCTGGGCTGCCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCC TTTCCAGCCGTGTGCAGAGCAGCGGCCGTGTACTCTCTGAGCAGCGT CGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGACAAGAAGGTGGA ACCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCC CCGAACCTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGGCCA AGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGT GGACGGCGTGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAC AAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGAC GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTT CTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG AGAACAATAACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCA TTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACC ACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC
140	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGGCTATGTTGTTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACGC
141	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGTGDDTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
142	PRT	SYAMS
143	PRT	AIGTGDDTYADSVKG

[0635]

144	PRT	RDDYTSRDAFDY
145	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDYV VFGGGKLTVL
146	PRT	SGSSNIGSNTVN
147	PRT	YDDLRLPS
148	PRT	AAWDDSLNDYVV
149	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTTGAAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCGCCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
150	DNA	AGCTACGCCATGAGC
151	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG C
152	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
153	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACTACGTTGTGTTTGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
154	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
155	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
156	DNA	GCCGCCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACGTTGTG
157	PRT	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGTGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTKYTCNVDHDKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEAHNHYTQK SLSLSLGK
158	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDYV VFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
159	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTTGAAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCGCCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT

[0636]

		TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCTCTTGCCCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCT ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCAGGCCCCGT GACCGTGTCTTGAACTCTGGCGCTTGACAAGCGGCGTGACACCT TTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAATCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGGCCAGCAGCGCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAA CGTGGACCAACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAA TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCCTGAATTCTG GGCGGACCTCCGTGTCTGTTCCTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCCT GATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGACACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCCGTGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACGTGCAGCGTGTGACAGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
160	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCGGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACTACGTTGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAGGCCACCTCTGTGTCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCAACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAAGTCCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
161	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
162	PRT	SYAMS
163	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
164	PRT	RDDYTSRDAFDY
165	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDL RPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDIV VFGGGTKLTVL
166	PRT	SGSSSNIGSNTVN
167	PRT	YDDL RPS
168	PRT	AAWDDSLNDIV
169	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG

[0637]

		GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
170	DNA	AGCTACGCCATGAGC
171	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
172	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
173	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACATCGTTGTTTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
174	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
175	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
176	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCGTTGTT
177	PRT	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQK SLSLSLGK
178	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNTVNWYQQLPGTAPKLLIY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLNDIV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
179	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTC TACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCG TGACCGTGCTCGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCC TTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGT CGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTA ACGTGGACCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCT GGGCGGACCCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG

[0638]

		TCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTG CCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTTCCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
180	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACATCGTTGTTTTTCGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAACATGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCTGTGTGCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGCCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCAACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGCAGTGGCCCTACCGAGTGACGC
181	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
182	PRT	SYAMS
183	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
184	PRT	RDDYTSRDAFDY
185	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNVYP VFGGGTLTLVL
186	PRT	SGSSSNIGSNTVN
187	PRT	YDDLRLPS
188	PRT	AAWDDSLNVYPV
189	DNA	GAAGTTACAGTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
190	DNA	AGCTACGCCATGAGC
191	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
192	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT

[0639]

193	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTTGGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
194	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
195	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
196	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCCTGTT
197	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPETVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
198	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNVYP VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
199	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCACACGCGAGTC TACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCC TTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGT CGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTA ACGTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCT GGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAAGGACTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTG CCCAGCTCCATCGAGAAAACATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGCCAGCCCGAGAACA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAAC

[0640]

		GTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
200	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGCGTGGAACCACCACCCTAGCAAGCAGA GCAACAAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGA AAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGACG
201	PRT	EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
202	PRT	SYAMS
203	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
204	PRT	RDDYTSRDAFDY
205	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIY DDL RPSGVDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDIV VFGGGTKLTVL
206	PRT	SGSSNIGSNTVN
207	PRT	YDDL RPS
208	PRT	HAWDDSLNDIV
209	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
210	DNA	AGCTACGCCATGAGC
211	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
212	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
213	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGA CAGCCTGAACGACATCGTGGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
214	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
215	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
216	DNA	CACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCGTGGTT

[0641]

217	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTKYITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
218	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDIV VFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
219	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTC AACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCCGCGTGTACTA TTGCCCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTTG TAGCAGAAGCACCAGCGAGTC TACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAAGGACTACTTTCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCC TTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACTCTCTGAGCAGCGT CGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTA ACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCTGAATTTCT GGGCGGACCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGCT GGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTTCAACAAGGGCCTG CCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGCCAGCCGAGCCGAGAACA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
220	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCC TAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTTGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGA CAGCCTGAACGACATCGTGGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA CGACGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCTGTGTGCCTGATC

[0642]

		AGCGACTTCTATCTGGCGCGGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAGAACAGTGGCCCCCTACCGAGTGACAGC
221	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
222	PRT	SYAMS
223	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
224	PRT	RDDYTSRDAFDY
225	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDL RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDYPVFGGGTKLTVL
226	PRT	SGSSSNIGSNTVN
227	PRT	YDDL RPS
228	PRT	HAWDDSLNDYPV
229	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTC AACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCGGCCAGCGGCTTCACTTTAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
230	DNA	AGCTACGCCATGAGC
231	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGC
232	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
233	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCC TAGCGGCGTGCCAGATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTACAGCCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTTCTA
234	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
235	DNA	TACGACGACCTGCGCCTAGC
236	DNA	CACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACCCTGTT
237	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0643]

238	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRPSEVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNDYP VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
239	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAAATGG GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGGGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTC TACAGCCGCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCG ACGTGGACCAACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCT GGGCGGACCTCCGTGTTCCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACACGAGCTG GCTGAACGGCAAGAGGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTG CCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGCCAGCCGAGAGAAACA CTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
240	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTCACGCCTGGGACGA CAGCCTGAACGACTACCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
241	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSS
242	PRT	SYAMS
243	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG

[0644]

244	PRT	RDDYTSRDAFDY
245	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYP VFGGGKLTVL
246	PRT	SGSSSNIGSNTVN
247	PRT	YDDLPS
248	PRT	HAWDDSLNVYPV
249	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGACGCGCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
250	DNA	AGCTACGCCATGAGC
251	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
252	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCGCTTCGATTAT
253	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCGTGGCACAGCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCGGACTACTATTGTACGCCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
254	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
255	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
256	DNA	CACGCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCTGTT
257	PRT	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSS LGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNTSYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
258	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYP VFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLPSPSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
259	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA

[0645]

		TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTC TACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTCGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACC TTTCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACTCTCTGAGCAGCGT CGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTA ACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCGTAATTTCT GGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCTCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTG GCTGAACGGCAAGAGGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTG CCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGGAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACAGTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
260	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTCACGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGCCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
261	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
262	PRT	SYAMS
263	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
264	PRT	RDDYTSRDAFDY
265	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVIPV FGGGTKLTVL
266	PRT	SGSSSNIGSNTVN
267	PRT	YDDLRLPS
268	PRT	HAWDDSLNVIPV
269	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG

[0646]

		GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
270	DNA	AGCTACGCCATGAGC
271	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
272	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
273	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGATCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
274	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
275	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
276	DNA	CACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTT
277	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTKITYTCNVDHDKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
278	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNPIPV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
279	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCAGCT ACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGCCTTGAATGG GTGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGT GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA TTGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATT GGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACGCCAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCTTGAGCAGAAGCACCAGCGAGTC TACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCC TTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGT CGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTA ACGTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCT GGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG

[0647]

		TCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTG CCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGCCAGCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACGTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
280	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTACGCCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGATCCCTGTITTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAACGACAGGCCAACAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGCGCTGGAAACCAACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGCAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
281	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMLVWRQAPGKLEWV SAIGTGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
282	PRT	SYAML
283	PRT	AIGTGGDTYYADSVKG
284	PRT	RDDYTSRDAFDY
285	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDYV VFGGGTLTLVL
286	PRT	SGSSSNIGSNTVN
287	PRT	YDDL RPS
288	PRT	AAWDDSLNDYVV
289	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCTTGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTCA
290	DNA	AGCTACGCCATGCTG
291	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG C
292	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT

[0648]

293	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCTGGCACAGCCCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACTACGTTGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
294	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
295	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
296	DNA	GCCGCCTGGGACGACAGCCTGAACGACTACGTTGTG
297	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMLVVRQAPGKGLEWV SAITGGDITYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEAHNHYTQK SLSLSLGK
298	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDYV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
299	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGCCTTGAATGGG TGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTTCAGCCAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCT ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAATCTGTGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCT TTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAA CGTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAA TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGGCCAGCCCTGAATTTCTG GGCGGACCCCTCCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCT GATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCAACAAGGGCCTGC CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAAC

[0649]

		GTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
300	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCCTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTTGGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACTACGTTGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACCAACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
301	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFYSYAMLWVRQAPGKGLEWV SAIGTGDDTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSS
302	PRT	SYAML
303	PRT	AIGTGDDTYADSVKG
304	PRT	RDDYTSRDAFDY
305	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLNVYV VFGGGTKLTVL
306	PRT	SGSSNIGSNTVN
307	PRT	YDDLRLPS
308	PRT	AAWDDSLNVYVV
309	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCCGCCATCGGCACAGGCGCGGATACCTACTATGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
310	DNA	AGCTACGCCATGCTG
311	DNA	GCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTGAAGGG C
312	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
313	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCCTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTTGGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACGTTGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
314	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
315	DNA	TACGACGACCTGCGCCTAGC
316	DNA	GCCGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACGTTGTG

[0650]

317	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMLWVRQAPGKGLEWV SAIGTGDDTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSS LGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
318	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNYYV VFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
319	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTTACAGCTA CGCCATGCTGTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCCGCCATCGGCACAGGCGGCGATACCTACTATGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCTCTGCGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCT ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCT TTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAA CGTGGACCAACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAA TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCTCTTGGCCAGCCCTGAATTCTG GGCGGACCTCCGTGTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTCCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
320	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACGTTGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC

[0651]

		AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACCACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGCAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
321	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
322	PRT	SYAMS
323	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
324	PRT	RDDYTSRDAFDY
325	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDL RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYP VFGGGTKLTVL
326	PRT	SGSSSNIGSNTVN
327	PRT	YDDL RPS
328	PRT	HAWDDSLNVYPV
329	DNA	GAAGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCGCCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCCGCTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGCGACACTGGTCACCGTTTCTTCA
330	DNA	AGCTACGCCATGAGC
331	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
332	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
333	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTACGCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
334	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
335	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
336	DNA	CACGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGTACCCTGTT
337	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQK SLSLSLGK

[0652]

338	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRLSPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCHAWDDSLNVYP VFGGGKTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
339	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTTGAAAAAGCCTTGAATGGG TGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTTCAGCCAGCACCAGGGCC CCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCT ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCGT GACCGTGTCTCGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCT TTCCAGCCGTGTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTGTAGCAGCGTC GTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAA CGTGGACCAACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAA TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCTG GGCGGACCTCCGTGTTCCTGTTCCTCCCCAAAGCCAAAGGACACCCT GATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGCACACGAGGACTGG CTGAACGGCAAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCCGTGAATGGGAGAGCAACCGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTCAAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
340	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCATAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTTGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTCACGCCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGTACCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAA GCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGCAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
341	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTFYSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSS
342	PRT	SYAMS
343	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG

[0653]

344	PRT	RDDYTSRDAFDY
345	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDIPV FGGGTKLTVL
346	PRT	SGSSSNGSNTVN
347	PRT	YDDL RPS
348	PRT	AAWDDSLNDIPV
349	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCGCCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
350	DNA	AGCTACGCCATGAGC
351	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
352	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
353	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCACATCGGCAGC AACACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCTGGCACAGCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACATCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
354	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
355	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
356	DNA	GCCGCTGGGACGACAGCCTGAACGACATCCCTGTT
357	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
358	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNDIPV FGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
359	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG TGTCGCCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAGAACACCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT

[0654]

		TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCT ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGCTGCACACCT TTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAA CGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGA TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCTG GGCGGACCTCCGTGTTCCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCCT GATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACC AGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCCGTGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACAGCTGACGCTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
360	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGACATCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAA GCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGCCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACCACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGACAGTGCGCCCTACCGAGTGCAGC
361	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLVTVSS
362	PRT	SYAMS
363	PRT	AIGYGGDTYYADSVKG
364	PRT	RDDYTSRDAFDY
365	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNVIPV FGGGTKLTVL
366	PRT	SGSSSNIGSNTVN
367	PRT	YDDL RPS
368	PRT	AAWDDSLNVIPV
369	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGCCTTGAATGGG

[0655]

		TGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCA
370	DNA	AGCTACGCCATGAGC
371	DNA	GCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGG C
372	DNA	AGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTAT
373	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGATCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTA
374	DNA	AGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGCAACACCGTGAAC
375	DNA	TACGACGACCTGCGGCCTAGC
376	DNA	GCCGCCTGGGACGACAGCCTGAACGTGATCCCTGTT
377	PRT	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYSYAMSWVRQAPGKLEWV SAIGYGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRDDYTSRDAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYTPPEVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTKITYTCNVDHDKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNYTQK SLSLSLGK
378	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYY DDLRPSTGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNPIV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
379	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTTACAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAGGCCCTGAATGGG TGTCCGCCATCGGCTATGGCGGCGATACCTACTACGCCGACTCTGTG AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCGTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGCGCCAGAAGGGACGACTACACCAGCAGGGACGCCTTCGATTATTG GGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTACCCAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCT ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCT TTCCAGCCGTGTGTCAGAGCAGCGGCCGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAA CGTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGACAAGCGGGTGGAA TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCTG GGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCCT GATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT

[0656]

		CCCAGGAAGATCCCCAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGCACACAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCT GTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAAC GTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG
380	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAACATCGGCAGC AACACCGTGAACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAACT GCTGATCTACTACGACGACCTGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATAGAT TTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTCTGGA CTGCAGAGCGAGGACGAGGCCGACTATTATTGTGCCGCTGGGACGA CAGCCTGAACGTGATCCCTGTTTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCG TTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAACCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCCTGTGTGCTGATC AGCGACTTCTATCTTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCAACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGCAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
381	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
382	PRT	SYEMN
383	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
384	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
385	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSLYAGPNPY VVFGGGTKLTVL
386	PRT	TGSSSDIGAGYDVH
387	PRT	GNSNRPS
388	PRT	SSYAGPNPYV
389	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTTGCAAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
390	DNA	AGCTACGAGATGAAC
391	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
392	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTAT

[0657]

393	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCG ATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTGCCTGGCACAGCCCCAAGC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGCTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGGCGGCCGAACAAAGCTGACCGTT CTA
394	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCAC
395	DNA	GGCAACAGCAACAGACCTAGC
396	DNA	AGCAGCTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
397	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP VYFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
398	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTVISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNNSRPSGVDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGPNPY VVFGGGTLTLVGLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
399	DNA	GAAGTTACAGTGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA CGGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCCAGCCCGTGACCGTGTCTGGAATCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCAGAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGACAAAGTCCCG

[0658]

		GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
400	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGGATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTGCCTGGCACAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGATTACAGCGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGGACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGCTGCCCCAAATCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTTCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCCTGTTCCCTCCAAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGCCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
401	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
402	PRT	SYEMN
403	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
404	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
405	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPYVVFGGGTKLTVL
406	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
407	PRT	GNSNRPS
408	PRT	QSYAGINPYVV
409	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCTACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCCTGAATGGGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTCA
410	DNA	AGCTACGAGATGAAC
411	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC
412	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
413	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCCTAAACTGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCGGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGACAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTTCTA
414	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
415	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
416	DNA	CAGAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTG

[0659]

417	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
418	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNNSNRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPY VVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
419	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACTCTGACAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGGCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCAACAAGCCAGCAACACCAAGTGGAACA GAAGGTGGAACCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCT GTCTGCCCCCGAAGCTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTCCCCC CAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGCTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAAGCCCAAGGTGTACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGTCAGCGTGATGCACGAGGCC TGACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
420	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCTGCCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGACAGCTACGCCG GCATCAACCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAAG CAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCA

[0660]

		GCGACTTCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGCGGTGGAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGC AGTGGAAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
421	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
422	PRT	SYEMN
423	PRT	GISWNSGWIGYADSVKG
424	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
425	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGTKLTVL
426	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
427	PRT	GNSNRPS
428	PRT	QSYAGPNPYVV
429	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGGCTACGCCGATA GCGTGAAGGGCAGATTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
430	DNA	AGCTACGAGATGAAC
431	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGGCTACGCCGATAGCGTGAA GGGC
432	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
433	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTCTTACGCTG GCCCAATCCTTACGTGTGTTTGGCGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTA
434	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
435	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
436	DNA	CAGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
437	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGLCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

[0661]

438	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGKLTIVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
439	DNA	GAAGTTACAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTTCAGCAGCT ACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGGCTACGCCGATA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGGCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACACCTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACACACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCCTGCCCCGAACTGTGTTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTCCCC CAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCA ATTGTTACGTGGACGGCGTGAAGTGACAAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGTA CAGTGGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAATAAGACCAACCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCAGCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCTGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTTACGCTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAAG CAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGC AGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
440	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCTGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTTACGCTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAAG CAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGC AGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
441	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFDSSYEMNWRQAPGKGLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSWVDFPDYWGQGLTVTVSS
442	PRT	SYEMN
443	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG

[0662]

444	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
445	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDFRFSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGTKLTVL
446	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
447	PRT	GNSNRPS
448	PRT	QSYAGPNPYVV
449	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCT ACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT CTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
450	DNA	AGCTACGAGATGAAC
451	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
452	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
453	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTTACGCTG GCCCAATCCTTACGTGGTGTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTA
454	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
455	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
456	DNA	CAGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
457	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCPCPAPPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
458	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDFRFSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
459	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCT ACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT

[0663]

		ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTGTGACAGTGGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGA CAGTGTCTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCGCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGTGATGCACGAGGCC TGACAAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
460	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGGCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTACGTCTTACGCTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAAG CAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGC AGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
461	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
462	PRT	SYEMN
463	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
464	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
465	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGTKLTVL
466	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
467	PRT	GNSNRPS
468	PRT	QSYAGPNPYV
469	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCCTTGAATG

[0664]

		GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
470	DNA	AGCTACGAGATGAAC
471	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
472	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
473	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGGCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCAGTCTTAGCGTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTA
474	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
475	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
476	DNA	CAGTCTTACGCTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
477	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALH NHYTQKSLSLSPGK
478	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGTLKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
479	DNA	GAAGTTACGTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGCCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCT GAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCTT GTCCTGCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTT CAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGAC

[0665]

		CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCGCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCAGCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
480	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGGCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTTTACGCTG GCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCGTGTTCCCTCCAAG CAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTATCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGC AGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCTGGAAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
481	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSDSYEMNWVRQAPGKGLEW VSGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARSGYSSSWFDPDFDYWGQGT LTVSS
482	PRT	SYEMN
483	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
484	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
485	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGTKLTVL
486	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
487	PRT	GNSNRPS
488	PRT	QSYAGPNPYV
489	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGACTTCGATAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTCACAGTCTCTTCA
490	DNA	AGCTACGAGATGAAC
491	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
492	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT

[0666]

493	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCACTTACGCTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTA
494	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
495	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
496	DNA	CAGTCTTACGTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
497	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSDSYEMNWVRQAPGKLEW VSGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
498	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNNSRPSGVPDFRSGSKSGTASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGPNPY VVFGGGTLKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
499	DNA	GAAGTTCACTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGACTTCGATAGCT ACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACTGTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCCAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCCTGCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCC CAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGACAAGTCCCG

[0667]

		GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
500	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTCAGTCTTACGCTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCCGTTCCTCCAAG CAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGCCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGCGTGGAACACCACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGC AGTGGAAGTCCCAAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAGACAGTGCCCTACCGAGTGCAGC
501	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWRQAPGKLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRADTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
502	PRT	SYEMN
503	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
504	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
505	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPY VVFGGGTKLTVL
506	PRT	TGSSSDIGAGYDVH
507	PRT	GNSNRPS
508	PRT	QSYAGINPYVV
509	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACTCTCTTCA
510	DNA	AGCTACGAGATGAAC
511	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
512	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGTTTGACCCCGACTTCGACTAT
513	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGG ATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTGCCTGGCACAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGTCAGAGCTACGCCG GCATCAACCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTT CTA
514	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGATACGACGTGCAC
515	DNA	GGCAACAGCAACAGACCTAGC
516	DNA	CAGAGCTACGCCGGCATCAACCCCTACGTGGTG

[0668]

517	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
518	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSENRPSPGVDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYAGINPY VVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
519	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCATAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCAGAGCCGTGACCGTGTCTGGAACCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCTGTCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTCTCTGTCCCC CAAAGCCCAAGGACACCTGTATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGTTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGTA CAGTGTGACACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCAGACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTGACGCGTGTGACAGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
520	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGG ATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTGCCTGGCACAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGTGACAGCTACGCCG GCATCAACCCCTACGTGGTGTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAAG CAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCCTCGTGTGCCTGATCA

[0669]

		GCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGC AGTGGAAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
521	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFDSDSYEMNWVRQAPGKGLEW VSGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
522	PRT	SYEMN
523	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
524	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
525	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGINPYV VFGGGTKLTVL
526	PRT	TGSSSDIGAGYDVH
527	PRT	GNSNRPS
528	PRT	SSYEGINPYVV
529	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGACTTCGATAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA CGGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAACGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
530	DNA	AGCTACGAGATGAAC
531	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
532	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
533	DNA	CAGTCTGTCTTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGG ATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTGCCTGGCACAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAG GGCATCAACCCCTACGTGGTGTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGT TCTA
534	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCGATACGACGTGCAC
535	DNA	GGCAACAGCAACAGACCTAGC
536	DNA	AGCAGCTACGAGGGCATCAACCCCTACGTGGTG
537	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFDSDSYEMNWVRQAPGKGLEW VSGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

[0670]

538	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSDIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGINPYV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
539	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGACTTCGATAGCT ACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGGCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCT GAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCCTGCCCCGAACTGTGAGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCTCC CAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGAGCCCGGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAAGTGAAGTTCA ATTGTTACGTGGACGGCGTGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGA CAGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCGCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAATAAGACCAACCCCTGTGTCTGGACAGC GACGGCTATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCG ATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTGCCTGGCACAGCCCTAAGC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAG GGCATCAACCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGGGGAACAAGCTGACCGT TCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
540	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCGATATTGGCGCCG ATACGACGTGCACTGGTATCAGCAACTGCCTGGCACAGCCCTAAGC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAG GGCATCAACCCCTACGTGGTGTGTTGGCGGGGGAACAAGCTGACCGT TCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAGTCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
541	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFDSSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFYWGQGLTVTVSS
542	PRT	SYEMN
543	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG

[0671]

544	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
545	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGASNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGPNPYV VFGGGTKLTVL
546	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
547	PRT	GASNRPS
548	PRT	SSYEGPNPYVV
549	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCTGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCA
550	DNA	AGCTACGAGATGAAC
551	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
552	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
553	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCCTGGACAG AGAGTAGCCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAG GGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGT TCTA
554	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
555	DNA	GGCGCCAGCAATAGACCTAGC
556	DNA	AGCAGCTACGAGGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
557	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDSSYEMNWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGPQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
558	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGASNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYEGPNPYV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
559	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGATTTCAGCAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT

[0672]

		ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGAC TTCTGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCCAGCCCCGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCT GAGCAGCGTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCAACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCTGTCCCCCGAAGTGTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCCTGTTCCTCC CAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGTA CAGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGTGCAGCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCATAAC TGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAG GGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAGCTGACCGT TCTAGGCCAGCCTAAAGCGGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAG CAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
560	DNA	CAGTCTGTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCATAAC TGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACCTAGCGGCGTGCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTAAGTCTGGCACAAGCGCCAGCCTGGCCATTACTGG ACTGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAGCAGCTACGAG GGCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAGCTGACCGT TCTAGGCCAGCCTAAAGCGGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAA GCAGCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATC AGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAG CTCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCACACCCCTAGCAAGCAGA GCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAG CAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGG CAGCACCGTGGAAGAACAGTGGCCCTACCGAGTGCAGC
561	PRT	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLTVTVSS
562	PRT	SYEMN
563	PRT	GISWNSGWIDYADSVKG
564	PRT	SGYSSSWFDPDFDY
565	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGPNPY VVFGGGKLTVL
566	PRT	TGSSSNIGAGYDVH
567	PRT	GNSNRPS
568	PRT	SSYAGPNPYVV
569	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG

[0673]

		GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTACAGTCTCTTCA
570	DNA	AGCTACGAGATGAAC
571	DNA	GGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACAGCGTGA AGGGC
572	DNA	AGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCGACTTCGACTAT
573	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGGCGTGCCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCTTTACGCTG GCCCAATCCTTACGTGGTGTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTA
574	DNA	ACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGGCTATGACGTGCAC
575	DNA	GGCAACAGCAACAGACCCAGC
576	DNA	AGCTCTTACGTGGCCCCAATCCTTACGTGGTG
577	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYEMNWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGWIDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSSSWFDPDFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALH NHYTQKSLSLSPGK
578	PRT	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPRDFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSSYAGPNPY VVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
579	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCGATAGCT ACGAGATGAACCTGGGTCCGACAGGCCCTTGCAAGGCCCTGAATG GGTGTCCGGCATCAGCTGGAATAGCGGCTGGATCGACTACGCCGACA GCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAAGCGGCTACAGCAGCTCTTGGTTTGACCCCGAC TTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAG CACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCA CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTT CCCAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGG CGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCTCT GAGCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTT GTCCTGCCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGAC

[0674]

		CTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCA AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGT GAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGTGCAGCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
580	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCATCTGTGTCTGGCGCCCTGGACAG AGAGTGACCATCAGCTGTACAGGCAGCAGCTCCAATATCGGAGCCGG CTATGACGTGCACCTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCTAAAC TGCTGATCTACGGCAACAGCAACAGACCCAGCGCGTGGCCGATAGA TTTTCCGGCTCTAAGAGCGGCACAAGCGCCAGCCTGGCTATTACTGG ACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCTCTTACGCTG GCCCCAATCCTTACGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTT CTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCTCCAAG CAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCTCGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGC TCTCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACACCACCACCCCTAGCAAGCAGAG CAACAACAAATACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGC AGTGGAAAGTCCCACAGATCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAAAGACAGTGGCCCTACCGAGTGACAGC
581	PRT	HHHHHHKNNVPRKLKSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSR LYVGAKDHIFSFDLVNIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANF IKVLKAYNQTHLYACGTGAHFPICTYIEIGHHPEDNIFKLENSHFENGRG KSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTEQHD SRWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQI CKNDFGGHRSVLNWKWTTFLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNFK DPKNPVVYGVTSSNIFKGSVCMYSMSDVRRVFLGPY AHRDGPNYQ WVPYQGRVPYPRPGTSPSKTFGGFDSTKDLPPDVITFARSHPAMYNPVF PMNNRPVIVKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVV SIPKETWYDLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQL PLHRCDIYGKACAECCLARDPYCAWDGSACSRYFPTAKRATRAQDIRN GDPLTHCSDLHHDNHHGHSPEERIIYGVENSSTFLECSPKSQRALVYWQF QRRNEERKEEIRVDDHIIRTDQGLLLRSLQKDSGNYLCHAVEHGFQTL LKVTLEVIDTEHLEELLHKDDDGDSKTKEMSNSMTPSQKVWYRDFMQ LINHPNLNTMDEFCEQVWKRDRKQRRQRPNGHTPGNSNKWKHLQENKK GRNRRTHEFERAPRSVDIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
582	PRT	NYQNGKNNVPRKLKSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRL YVGAKDHIFSFDLVNIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFI KVLKAYNQTHLYACGTGAHFPICTYIEIGHHPEDNIFKLENSHFENGRGK SPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMGRDFAIFRTLGHHPHPIRTEQHDS RWLNDPKFISAHLISESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQIC KNDFGGHRSVLNWKWTTFLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNFKD

[0675]

		PKNPVYGVFTTSSNIFKGSAVCMYSMSDVRRVFLGPY AHRDGP NYQW VPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDL PDDVITFARSHPAMYNPVFP MNNRPVIVKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVVS PKETWYDLEEVLEEMTVFREPTAISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLP LHRCDIYGKACAECCCLARDPYCAWDGSACSRYPFTAKARTRAQDIRNG DPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHHH
583	PRT	NYANGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRL YVGAKDHIFSNLVNIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFI KVL EAYNQTHLYACGTGAFHPICTYIEVGHHPEDNIFKLQDSHFENGRG KSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAAADFMRDFAIFRTLGHHPHPIRTEQHD SRWLNDRPFISAHLIPESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQI CKNDFGGHRSVLNWKWTTFLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSK DPKNPIVYGVFTTSSNIFKGSAVCMYSMSDVRRVFLGPY AHRDGP NYQ WVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDL PDDVITFARSHPAMYNPVFP PINNRPIMIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVVS VPKETWHDLEEVLEEMTVFREPTTISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLP LHRCDIYGKACAECCCLARDPYCAWDGSSCSRYFPTAKARTRAQDIRNG DPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHHH
584	PRT	NYANGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRL YVGAKDHIFSNLVNIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFI KVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICTYIEVGHHPEDNIFKLQDSHFENGRG KSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAAADFMRDFAIFRTLGHHPHPIRTEQHD SRWLNDRPFISAHLIPESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQI CKNDFGGHRSVLNWKWTTFLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSK DPKNPIVYGVFTTSSNIFKGSAVCMYSMSDVRRVFLGPY AHRDGP NYQ WVPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDL PDDVITFARSHPAMYNPVFP PINNRPIMIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVVS VPKETWHDLEEVLEEMTVFREPTTISAMELSTKQQQLYIGSTAGVAQLP PLHRCDIYGKACAECCCLARDPYCAWDGSSCSRYFPTAKARTRAQDIRNG DPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHHH
585	PRT	NYQNGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRL YVGAKDHIFSNLVNIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDIQKECANFI KVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICTYIEIGHHPEDNIFKLEDSHFENGRGK SPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAAADFMRDFAIFRTLGHHPHPIRTEQHDS RWLNDRPFISAHLIPESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHTGKATHARIGQIC KNDFGGHRSVLNWKWTTFLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSKD PKNPIVYGVFTTSSNIFKGSAVCMYSMSDVRRVFLGPY AHRDGP NYQW VPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDL PDDVITFARSHPAMYNPVFP NNRPIMIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSIP KETWHDLEEVLEEMTVFREPTTISAMELSTKQHQLYAGSPAGLAQLPL QRCAAYGRACAECCLARDPYCAWDGAACSRYPFAAKARTRAQDIRNG DPLTHCSDGGIEGRMDHHHHHHH
586	PRT	NYQNGKNNVPRLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRL YVGAKDHIFSNLVNIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFI KVLKAYNQTHLYACGTGAFHPICTYIEIGHHPEDNIFKLENSHFENGRGK SPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAAADFMRDFAIFRTLGHHPHPIRTEQHDS RWLNDRPFISAHLIPESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHSGKATHARIGQIC KNDFGGHRSVLNWKWTTFLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNFKD PKNPIVYGVFTTSSNIFKGSAVCMYSMSDVRRVFLGPY AHRDGP NYQW VPYQGRVPYPRPGTCPSKTFGGFDSTKDL PDDVITFARSHPAMYNPVFP NNRPIMIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSIP KETWHDLEEVLEEMTVFREPTTISAMELSTKQQQLYIGSTAGIAQLPLH

[0676]

		RCDIYGKACAECCCLARDPYCAWDGSSCSRYFPTAKARTRAQDIRNGDPL THCSDGGIEGRMDHHHHHH
587	PRT	NYQNGKNNVPRLLKLSYKEMLESNNVITFNGLANSSSYHTFLLDEERSRL YVGAKDHFISFNLVNIKDFQKIVWPVSYTRRDECKWAGKDILKECANFI KVLKAYNQTHLYACGTGAHFPICTYIEIGHHPEDNIFKLEDSEHENGGRGK SPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAAADFMRDFAIFRTLGHHPHPIRTEQHDS RWLNDPRFISAHLIPESDNPEDDKVYFFFRENAIDGEHTGKATHARIGQIC KNDFFGGHRSVLNKTWTFKLKARLCSVPGPNGIDTHFDELQDVFLMNSKD PKNPVYVYGVTSSNIFKGSACVCMYSMSDVRRVFLGPYAHRDGPYQW VPYQGRVPYPRPGTCSKTFGGFDSTKDLDDVITFARSHAPAMYNPVFPI NNRPIMIKTDVNYQFTQIVVDRVDAEDGQYDVMFIGTDVGTVLKVVSIP KETWHDLEEVLLLEEMTVFREPTTISAMELSTKQQQLYVGSAAAGVAQLPL HRCDIYGKACAECCCLARDPYCAWDGSSCSRYFPTAKARTRAQDIRNGD PLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH
800	PRT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWV STIIKSGGYAAYYPSVKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVR GGQGAMDYWGQGTTVTSS
801	PRT	SYYMS
802	PRT	TIKSGGYAAYYPSVKD
803	PRT	GGQGAMDY
804	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQKPGQAPRLIKY ASQSIGIPARFSGSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYYCQGYSPYTFGGG TKLEIK
805	PRT	RASQSIGDYLH
806	PRT	YASQSIG
807	PRT	QQGYSPY
808	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGG CTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTCACCTTCAGCAGCTA CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCACCATCATCAAGAGCGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCT GTACCTGCAGATGAGCAGCCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACT ACTGTGTTAGAGGCGGACAGGGCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGG AACCACAGTGACCGTGTCATCA
809	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGCTG ATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGATTACCTGACCATCACCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCGGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC CCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA
810	PRT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWV STIIKSGGYAAYYPSVKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVR GGQGAMDYWGQGTTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK

[0677]

811	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLIKY ASQSIGIPARFSGSGSTDFLTITSLPEPDFAVYYCQQGYSPYTFGGG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
812	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGG CTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTA CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCCT GTACCTGCAGATGAGCAGCCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACT ACTGTGTTAGAGCGGACAGGGCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGG AACCACAGTGACCGTGTCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGT TCCCTCTGGCCCTTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCT CTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTGCACACCTTCCAGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTG CCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGC TGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCTGCCCCCGAACTGCTG GGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGGCCAAGGACACCCCT GATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCACGAGGACCCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGGTG GAAGTGCAACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAAGGACTGG CTGAACGGCAAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTTCAACAAGGCCCTGC CTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAAATGGGAGAGCAACGCCAGCCGAGCAACAAC TACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTCAAGCTGCAGCGTATGACAGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
813	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGCTG ATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATCACCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC CCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGAACCGTG GCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAA GTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGTGAACAACCTTCTACCCCCG CGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
814	PRT	EVQLVESGGGLVQPGLSLRLSCAASGFPFSSYYMSWVRQAPGKGLEWV STIIKSGGYAYYPDSVKDRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCVR GGQGAMDYWGQGTITVTVSS
815	PRT	SYYMS
816	PRT	TIKSGGYAYYPDSVKD

[0678]

817	PRT	GGQGAMDY
818	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIK YASQSIGDYLH
819	PRT	YASQSIGDYLH
820	PRT	YASQSIGDYLH
821	PRT	QQGYSPFYT
822	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGG CTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCCCATTCAGCAGCTA CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAGCAGCCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTAC TACTGTGTTAGAGGCGGACAGGCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGG AACCACAGTGACCGTGTCTATCA
823	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGCTG ATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCAGTTTACCCTGACCATCACCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC CCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA
824	PRT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPSSYYMSWVRQAPGKGLEWV STIIKSGGYAAYPDSVKDRFTISRDNSTNTLYLQMSLRAEDTAVYYCVR GGQGAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLSLTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
825	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLLIK YASQSIGDYLH
826	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAACCTGGCGG CTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCCCATTCAGCAGCTA CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAGCAGCCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTAC TACTGTGTTAGAGGCGGACAGGCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGG AACCACAGTGACCGTGTCTATCAGCCAGCACAAGGGCCCCAGCGTGT TCCCTCTGGCCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCGGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGT CTGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTG CCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGC TGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCTTGTCTGCCCCCGAACTGCTG

[0679]

		GGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCACGAGGACCCTGAAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCAACAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGC CTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCCAAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTTCTTCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
827	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGCTG ATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATCACCAAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC CCTACACATTTGGCGGAGGCCACCAAGCTGGAAATCAAACGAACCGTG GCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAA GTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGTGTAACAACCTTCTACCCCCG CGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
828	PRT	EVQLVESGGGLVQLGGSRLSCAASGFTFSYYMSWVRQAPGKLEWV STIKSGGYAYYPDSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCV KGGQGAMDYWGQTTVTVSS
829	PRT	SYYMS
830	PRT	TIKSGGYAYYPDSVKD
831	PRT	GGQGAMDY
832	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQKPGQAPRLIYY ASQSISGIPARFSGSGSGTDFLTISLSEPEDFAVYYCQQGYSFPYTFGGGT KLEIK
833	PRT	RASQSIGDYLH
834	PRT	YASQIS
835	PRT	QQGYSFPYT
836	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTTACAGCTCGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTGCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTA CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCCACCATCATCAAGAGCGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCT GTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTGTGAAAGGTGGACAGGGCGCCATGGACTATTGGGGCCAGGG AACAACAGTGACCGTGTCTCA
837	DNA	GAGATTGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGCTG ATCTACTATGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCCGCCAGATTTTCT

[0680]

		GGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCCTGACCATAAGCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC CCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA
838	PRT	EVQLVESGGGLVQLGGSLRLSCAASGFTFSYYMSWVRQAPGKLEWV STIHKSGGYAAYPDSVKDRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCV KGGQGAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
839	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQQKPGQAPRLIYY ASQSISGIPARFSGSGSTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQGYSFYTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
840	DNA	GAAGTGACAGCTGGTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTTACGCTCGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTA CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCCT GTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTA ACTGTGTGAAAGGTGGACAGGGCGCCATGGACTATTGGGGCCAGGG AACAACAGTGACCGTGTCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGT TCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCC CTGGGGTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGT CTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTGCACACCTTTCCAGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTGTGACAGTG CCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAACCAAGAGC TGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTGTCTGCCCCGAACTGCTG GGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGT CCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGGTG GAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGACACAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGC CTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTAGCTGCAGCGTGTGACAGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCTGGCAAG
841	DNA	GAGATTGTGTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGCTG ATCTACTATGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCCGCCAGATTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCCTGACCATAAGCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC

[0681]

		CCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAACGAACCGTG GCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAA GTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGTGAACAACTTACCCCCG CGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCTGTCTAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGTGT
842	PRT	EVQLVESGGGLLQLGGSRLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWV STIIKSGGYAAYYPDSVKDRFTISRDNKNTLNLQMNSLRAEDTAVYYCV KGGQGAMDYWGQGTITVTVSS
843	PRT	SYYMS
844	PRT	TIKSGGYAAYYPDSVKD
845	PRT	GGQGAMDY
846	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQKPGQAPRLIKY ASQISGIPARFSGSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYYCQQGYSPYTFGGGT KLEIK
847	PRT	RASQSIGDYLH
848	PRT	YASQIS
849	PRT	QQGYSPYT
850	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGCTGCAGCTTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTA CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCCACCATCATCAAGAGCGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCT GAACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTAC TACTGTGTGAAAGGTGGACAGGGCGCCATGGACTATTGGGGCCAGG GAACAACAGTGACCGTGTCTCA
851	DNA	GAGATTGTGTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGCTG ATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATAAGCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC CCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAA
852	PRT	EVQLVESGGGLLQLGGSRLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWV STIIKSGGYAAYYPDSVKDRFTISRDNKNTLNLQMNSLRAEDTAVYYCV KGGQGAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSPGK
853	PRT	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGDYLHWYQKPGQAPRLIKY ASQISGIPARFSGSGSGTDFLTITISLEPEDFAVYYCQQGYSPYTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
854	DNA	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGACTGCTGCAGCTTGGCGG ATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTA

[0682]

		CTACATGAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG TGTCCACCATCATCAAGAGCGGCGGCTACGCCTACTATCCCGACAGC GTGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCCT GAACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCGTGTAC TACTGTGTGAAAAGGTGGACAGGGCGCCATGGACTATTGGGGCCAGG GAACAACAGTGACCGTGTCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTG TTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGC CCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGT GCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACC ACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAGAG CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGCTCTGCCCCGAAGTGT GGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAAGTGACAACGCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGACACAGGACTG GTGTAACCGCAAGAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG CCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCAAGCAGGGACGAGCTGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTCAAGTGCAGCGTGTGACAGAGGCCCTGCAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGCAAG
855	DNA	GAGATTGTGTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCTCTTAGCCCTGGC GAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCGATT ACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTCGGCTGTG ATTAAGTACGCCAGCCAGTCCATCAGCGGCATCCCTGCCAGATTTCT GGCAGCGGCTCTGGCACCGATTTCACCTGACCATAAGCAGCCTGGA ACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGGCTACAGCTTCC CCTACACATTTGGCGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAACGAACCGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAA GTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCG CGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGTGT
856	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAVHWVRQAPGKGLEWV SSTEGSGVGTSYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RMLGGGNPLDYLDYWGQGLVTVSS
857	PRT	SYAVH
858	PRT	STEGSGVGTSYTDSVKG
859	PRT	MLGGGNPLDYLDY
860	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSNLGEGYDVHWYQQLPGKAPKLLI YYSDFRPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLSSQ VFGGGTQVTVL
861	PRT	SGSSSNLGEYDVH
862	PRT	YSDFRPS

[0683]

863	PRT	AAWDDSLSSQV
864	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGAAGCT ATGCCGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCTTGAAAAAGGACTGGAATG GGTGTCAGCACCGAAGGCTCTGGCGTGGGCACAAGCTACACCGATT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAATGCTCGGCGGAGGCAACCCCTCTGGACTACCTG GATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACAGTCTCTTCA
865	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACA GAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAATCTCGGCGAGG GCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCAAGGCCCTAAA CTGTGATCTACTACAGCGACTTCAGACCCAGCGGCGTGTCCGATAG ATTACGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCTGGCCATCTCTG GACTGCAGAGCGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGAT GATAGCCTGAGCAGCCAAGTTTGGCGGCGGAACCCAAGTGACCGT GCTA
866	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAVHWVRQAPGKGLEWV SSTEGSGVGTSTYDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RMLGGGNPLDYLDTYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
867	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSNLGEGYDVHWYQQLPGKAPKLLI YYSDFRPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLSSQ VFGGGTQVTVLGGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
868	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGG ATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGAAGCT ATGCCGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCTTGAAAAAGGACTGGAATG GGTGTCAGCACCGAAGGCTCTGGCGTGGGCACAAGCTACACCGATT CTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGAATGCTCGGCGGAGGCAACCCCTCTGGACTACCTG GATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACAGTCTCTTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACAT CTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTCGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGT GCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCTCTGA GCAGCGTCTGTGACAGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCGAACTGCTGGGAGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTG CGTGTGTGGTGGATGTGTCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAATT GGTACGTGGACGCGTGGAAGTGACACAACGCCAAGACCAAGCCTAG AGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACA GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG

[0684]

		TGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAACCCAGGTGTACACACTGCCCCAAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCTGGCAAG
869	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGCTCCAATCTCGGCGAGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCAAGGCCCTAAACCTGCTGATCTACTACAGCGACTTCAGACCCAGCGCGTGTCCGATAGATTACAGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCTCTGGACTGCAGAGCGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGATGATAGCCTGAGCAGCCAAAGTTTTTGGCGGCGGAACCCAAGTGACCGTGCTAGGCCAGCCTAAAGCCGCCCTAGCGTGACCTGTTCCCTCCAAGCAGCGAGGAAGTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTCGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTATCCTGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAACCAACCAACCCCTAGCAAGCAGAGCAACAACAATAACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGATCCTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGA AAAAGACAGTGGCCCCCTACCGAGTGCAGC
870	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAVHWVRQAPGKGLEWVSSTEGSGVGTSTYDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARM LGGNPLDYL DYWGQGT LVTVSS
871	PRT	SYAVH
872	PRT	STEGSGVGTSTYDSVKG
873	PRT	MLGGGNPLDYL DY
874	PRT	QSVLTQPPASGTPGQRTISCSGSSSLNLEGYDVHWYQQLPGKAPKLIYSDFRPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLSSQVFGGGTQVTVL
875	PRT	SGSSSLNLEGYDVH
876	PRT	YSDFRPS
877	PRT	AAWDDSLSSQV
878	DNA	GAAGTTCAAGTCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGAAAGCTATGCCGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTGTCCAGCACCGAAGGCTCTGGCGTGGGCACAAGCTACACCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGTCCAGAATGCTCGGCGGAGGCAACCTCTGGACTACCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACAGTCTCTTCA
879	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCATCAGCTGTAGCGGCAGCAGTCCAATCTCGGCGAGGGCTATGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCAAGGCCCTAAACTGCTGATCTACTACAGCGACTTCAGACCCAGCGGCGTGTCCGATAGATTACGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCTCTGGACTGCAGAGCGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGATGATAGCCTGAGCAGCCAAGTTTTTGGCGGCGGAACCCAAGTGACCGTGCTA
880	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAVHWVRQAPGKGLEWVSSTEGSGVGTSTYDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARM LGGNPLDYL DYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

[0685]

		QSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVDKKVEPKSCAAGSEQKLISEEDLSG SAAHHHHHH
881	PRT	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSSNLGEYDVHWWYQLPGKAPKLIYSDFRPSGV DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLSSQVFGGGTQVTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSY LSLTPQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
882	DNA	GAAGTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTTCAACCTGGCGGATCTCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGAAAGCTATGCCGTGCACTGGGTCCGAC AGGCCCTGGAAGGACTGGAATGGGTGTCCAGCACCGAAGGCTCTGGCGTGGGC ACAAGCTACACCGATTCTGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG AACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGTGCCAGAATGCTCGGCGGAGGCAACCTCTGGACTACCTGGATTATTGGGGCCAG GGCACCTGTCACAGCTCTTTCAGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTG CACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGCTCAAGG ACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACAGCGGCG TGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAAGTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC CCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGCAAGCGGTTCTG AACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGTCTGGATCAGCGGCCCATCATCATCA TCATCAT
883	DNA	CAGTCTGTTCTGACACAGCCTCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGACAGAGAGTGACCA TCAGCTGTAGCGGAGCAGCTCCAATCTCGGCGAGGGCTATGACGTGCACTGGTATC AGCAGCTGCCTGGCAAGGCCCTAACTGCTGATCTACTACAGCGACTTCAGACCCAG CGGCGTGTCCGATAGATTACGCGGCTCTAAGAGCGGCACATCTGCCAGCCTGGCCAT CTCTGGAAGTGCAGAGCGAAGATGAGGCCGACTACTATTGCGCCGCTGGGATGATAG CCTGAGCAGCAAGTTTTTGGCGGCGGAACCAAGTGACCGTGTAGGCCAGCCTAA AGCGCCCTGAGGTGACCTGTTCCCTCAAGCAGCGAGGAAGTGAAGGCCAACAA GGCCACCTCGTGTGCTGATCAGCGACTTCTATCTGGCGCGTGAACCGTGGCTGG AAGCGCGATAGCTCTCTGTGAAGGCCGCGTGGAAACCAACCCCTAGCAAGCAG AGCAACAACAAATACGCCGCCAGCAGTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAG TCCACAGATCTTACAGCTGCCAAGTGACCCACGAGGCGCAGCCGTGGAAGACA GTGGCCCTACCGAGTGCAGC
884	PRT	NYQNGKNNVPRKLKSYKEMLESNNVITFENGLANSSSYHTFLDEERSRLYVGAHDFHFSN LVNIDFQKIAWVPVSYTRRDECKWAGKDILREANFIKVLKVNQTHLYACGTGAHFPICT YVGIGHHPEDNIFKLEDSEFENGKSPYDPKLLTASLLIDGELYSGTAADFMRDFAIFRT LGQHHPIRTEQCHDSRWLNDPRFISAHLPESDNPEDDKVYFFRENAIDGEGHSGKATHARI GQICKNDFGHRSLVNKWTFLKARLICSVPGPNGIDTHFDELQDVLNMSKDPKNPIVY GVFTTSSNIFRGSVAVCMYSMSDVRRVFLGPAHRDGPYQWVPFQGRVYPYRPGTSPS KTFGGFESTKDLDPDVITFARSHPAMYNPVFPINNRPIVMKTDVNYQFTQIVVDRVDAED GQYDVMFIGTDVGTVLKVVSPKETWHDLEEVLLEEMTVFREPTTISAMELSTKQQQLYV GSAAGVAQLPLHRCDIYKACAECCLARDPYCAWDGSSCSRYPFPTAKRRTRRQDIRNGD PLTHCSDGGIEGRMDHHHHHH
885	DNA	AACATCAGAACGGCAAGAACAACGTGCCCGGCTGAAGCTGAGCTACAAAGAGATG CTGGAAGCAACAACGTGATCACTTCAACGGCCTGGCCAACAGCAGCAGTACCAC ACCTTTCTGCTGGACGAGGAACGGTCCAGACTGTACGTGGGAGCAAGGACCACATC TCAGCTTCAACCTGGTCAACATCAAGGACTTCCAGAAAATCGCCTGGCCTGTGTCT ACACCAGACGGGATGAGTGTAATGGGCCGGCAAGGACATCTGAGAGAGTGCGCC AAGTCTTCAAGGTGCTGAAGGTGTACAATCAGACCCACCTGTACGCTGTGGCACC GCGCTTATCACCTATCTGTACCTATGTCGGCATCGGCCACCATCTGAGGACAATATC TTCAAGCTCAGGACAGCCACTTCGAGAACGGCAGAGGCAAGAGCCCTACGATCCC

		AAACTGCTGACAGCCTCTCTGCTGATCGACGGCGAGCTGTATTCTGGCACAGCCGCCG ATTCATGGGCAGAGACTTCGCCATCTCAGAACCTGGGCCAGCATCACCCATCAG AACCGAGCAGCACGACAGCAGATGGCTGAACGACCCAGATTATCAGCGCCCATCT GATCCCGAGAGCGACAACCCGAGGACGACAAGGTGACTTCTTCTCCGGGAAAA CGCCATCGACGGGGAGCACTCTGGAAGGCCACACAGCCAGAAATCGGCCAGATCTG CAAGAAGGACTTCGGCGGCCACAGATCCCTCGTGAACAAGTGGAACACCTTCTGAA GGCCCGGCTGATCTGTCTGTGCCCGACCTAATGGCATCGATACCACTTCGACGAG CTGCAGGACGTGTTCTGATGAACAGCAAGGACCCCAAGAATCCCATCGTGTACGGC GTGTTACCCACAGCAGCAACATCTTAGAGGCAAGCGCCGTGTGCATGTACAGCATGT CCGATGTGCGGAGAGTGTCTGCGCCCTACGCTCACAGAGATGGCCCAATTATCA GTGGGTGCCATTCCAGGGCAGAGTGCCCTATCCTAGACCTGGCACCTGTCTAGCAA GACCTTTGGCGGCTTCGAGAGCACCAAGGACCTGCCTGACGATGTGATTACCTTCGCC AGATCTCACCCCGCATGTACAACCTGTGTTCCCATCAACAACAGGCCCATCATGGT CAAGACCGACGTGAACCTACAGTTCACCCAGATCGTGGTGGACAGAGTGGATGCCGA GGACGGCAGTACGACGTGATGTTATCGGCCAGATGTGGGCACCGTGTCTGAAAGT GGTGTCTATCCCAAGAGACATGGCACGACCTGGAAGAGGTGCTGCTGGAAGAGA TGACCGGTTCAGAGAGCCCAACCATCTCCGCCATGGAAGTGAAGCAAAAACAGC AACAGCTGTATGTGGGCTCCGCCGCTGGTGTGCTCAACTGCCTCTGCACAGATGCGA CATCTACGGCAAGCCTGCGCCGAGTGTGCTGCGCAGAGATCCTTACTGTGCTGG GATGGCAGCAGTGCAGCAGATCTTCCACCGCAAGCGGAGAACAGACAGCGCA GGATATCAGAAACGGCGACCTCTGACACACTGACGACGAGGTGGCATCGAGGGCC GCATGGATCATCATCATCACCATCAT

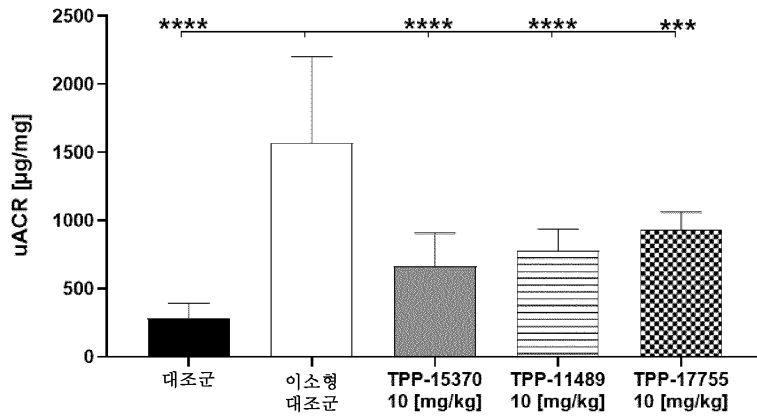
[0686]

[0687]

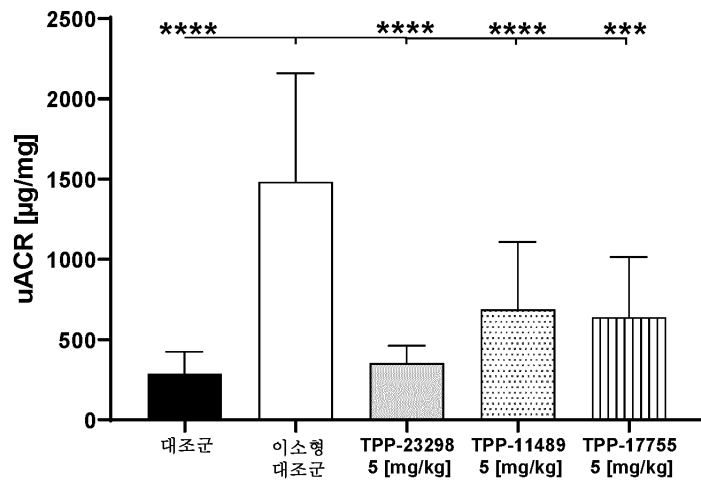
도면

도면1

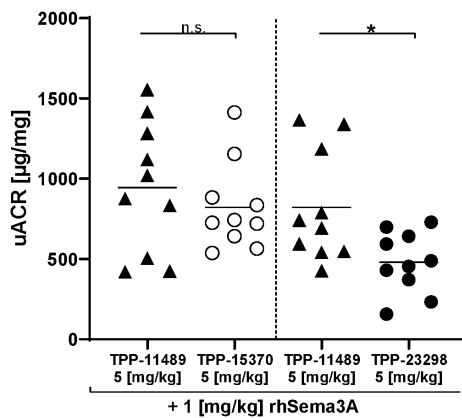
1a



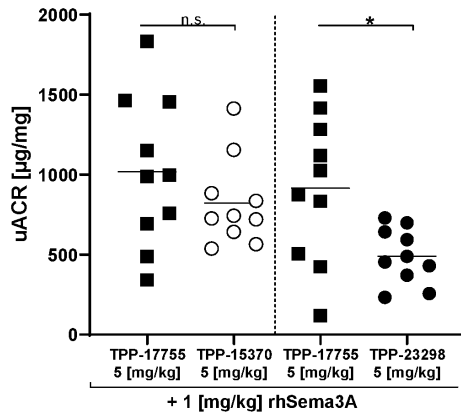
1b



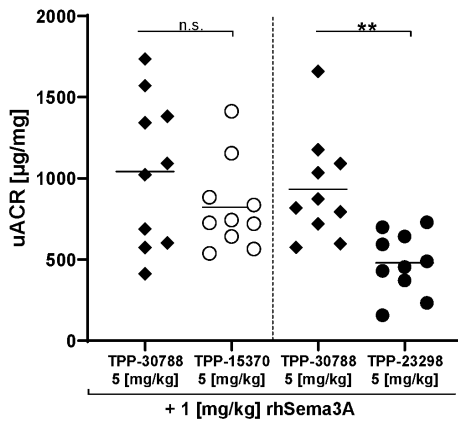
도면2a



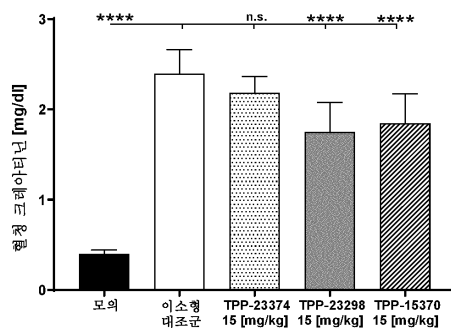
도면2b



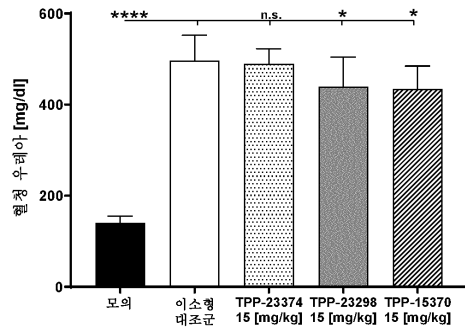
도면2c



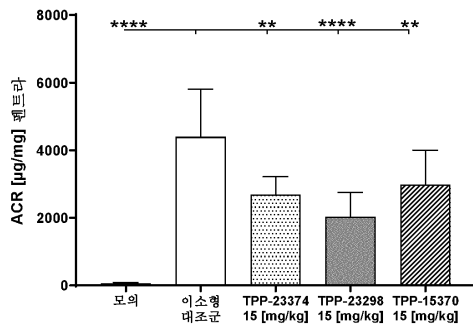
도면3a



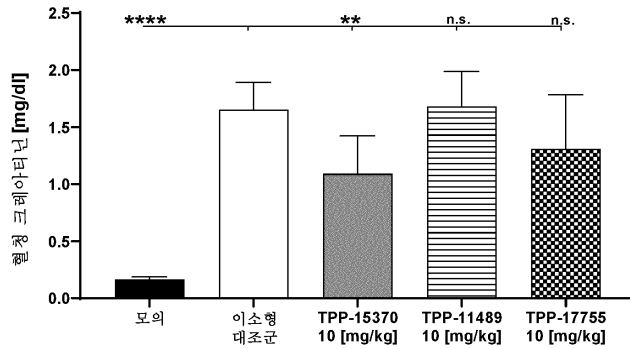
도면3b



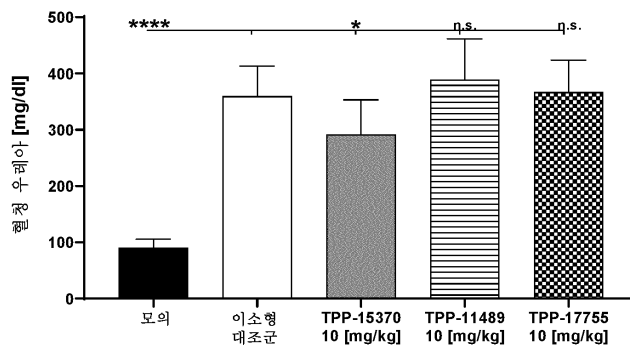
도면3c



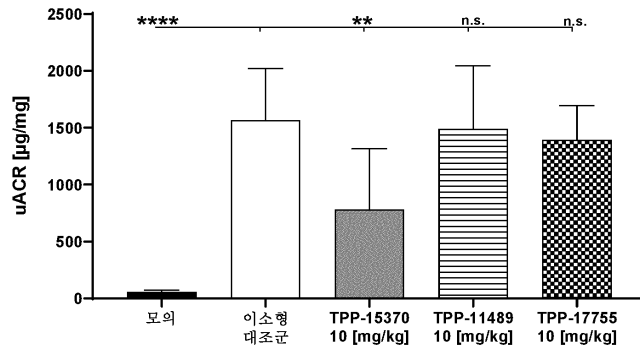
도면4a



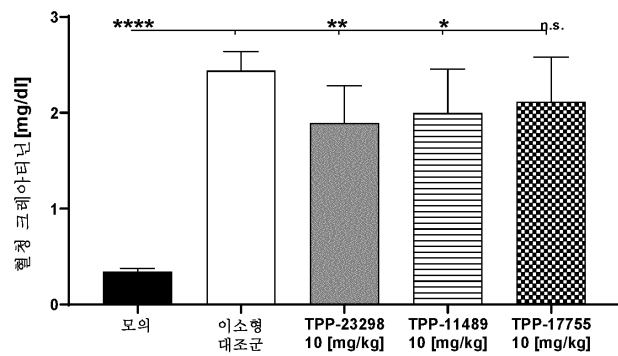
도면4b



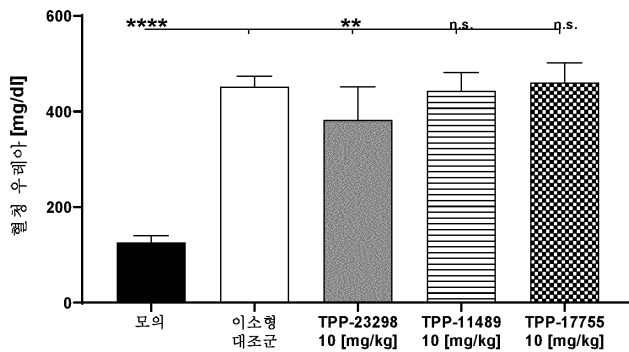
도면4c



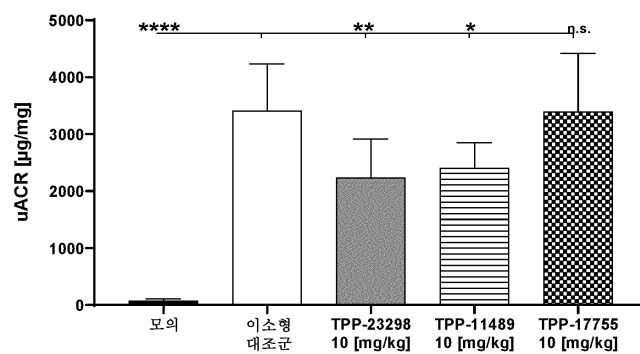
도면5a



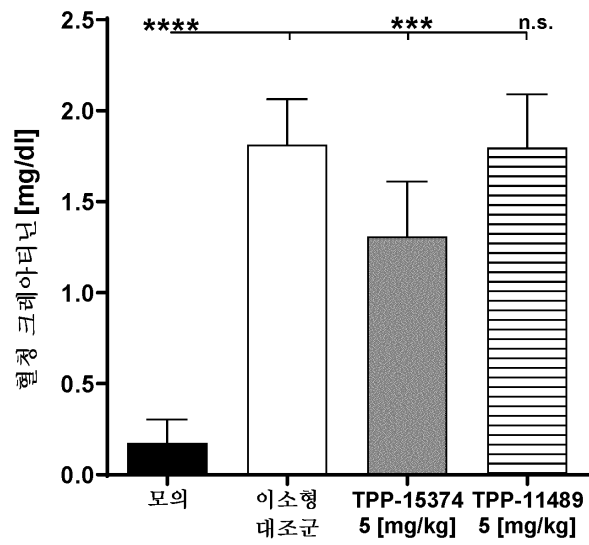
도면5b



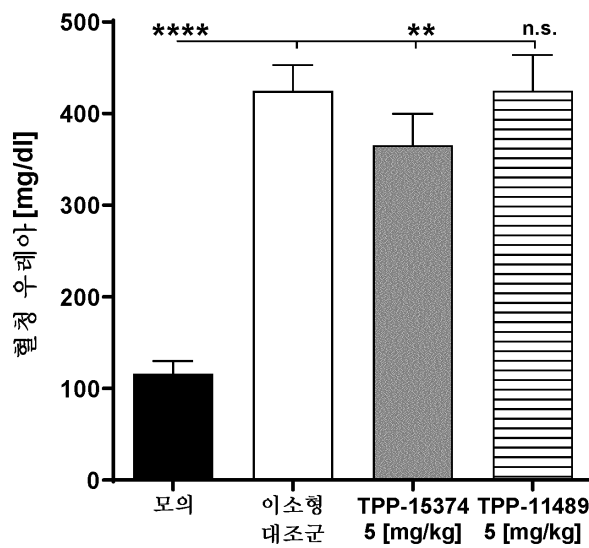
도면5c



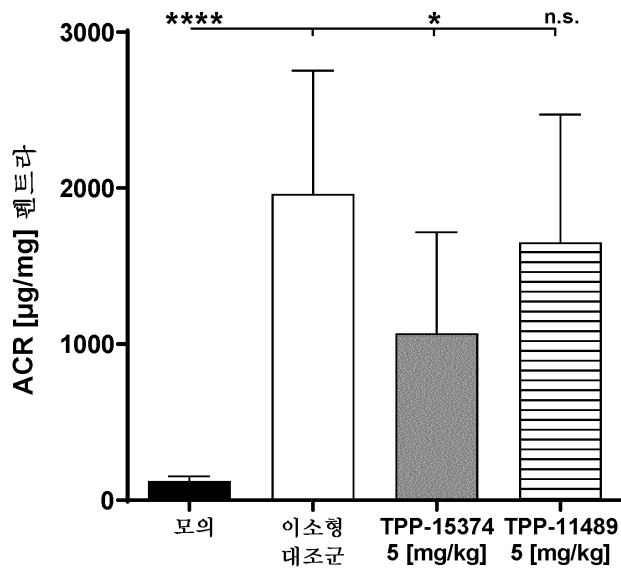
도면6a



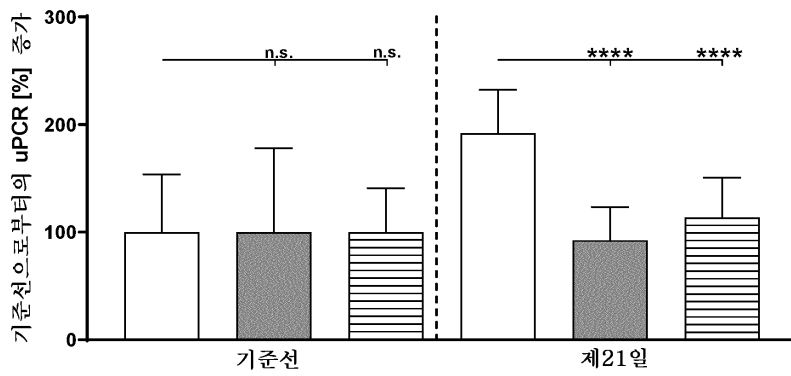
도면6b



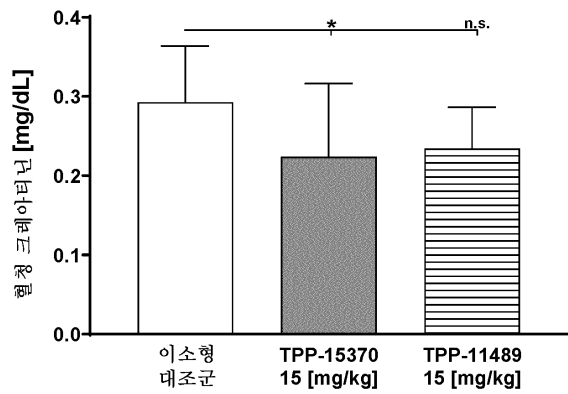
도면6c



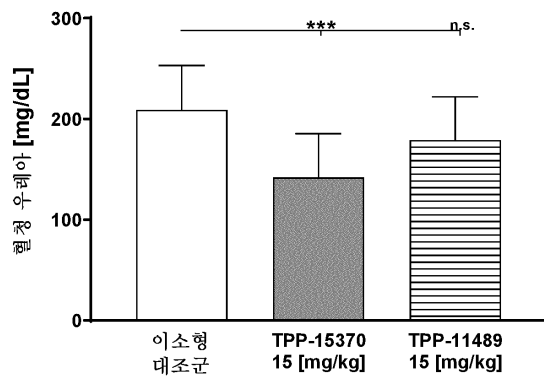
도면7



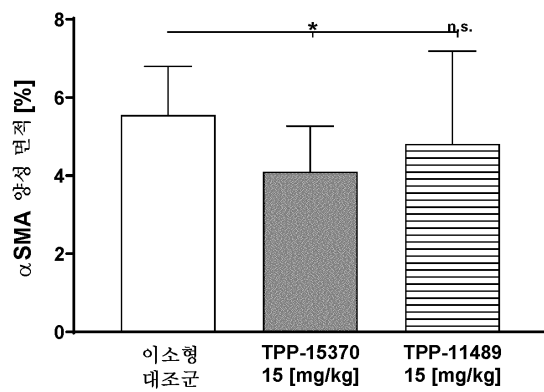
도면8a



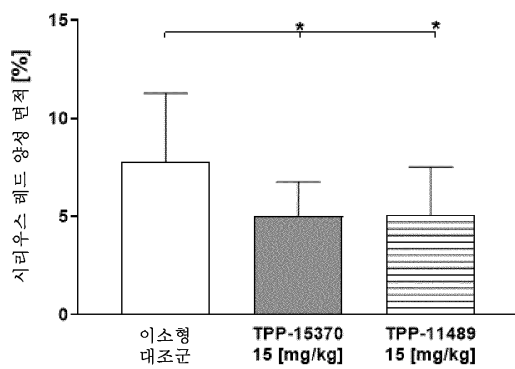
도면8b



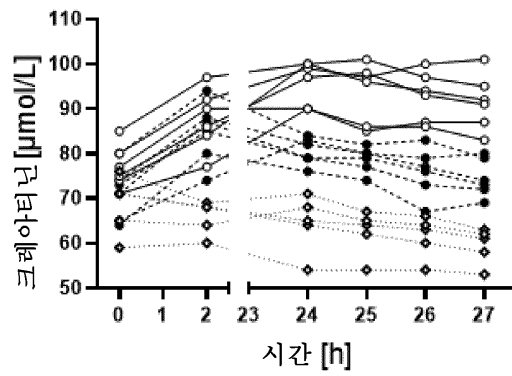
도면8c



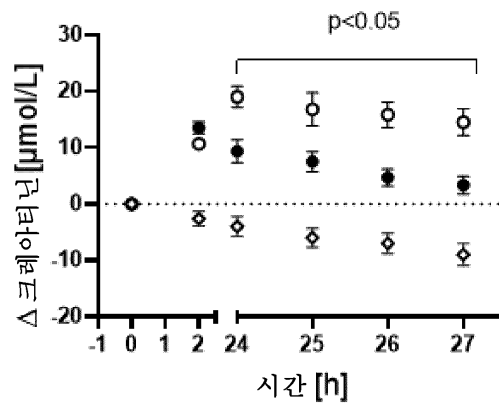
도면8d



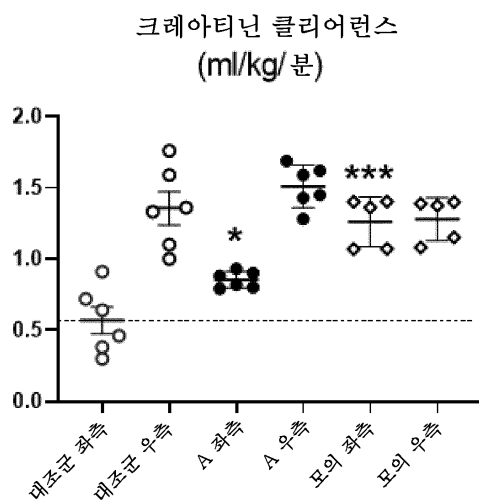
도면9a



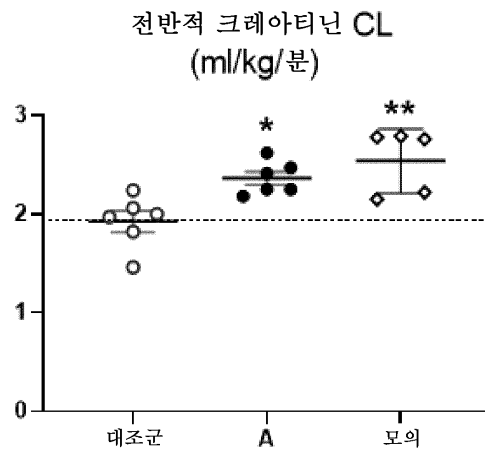
도면9b



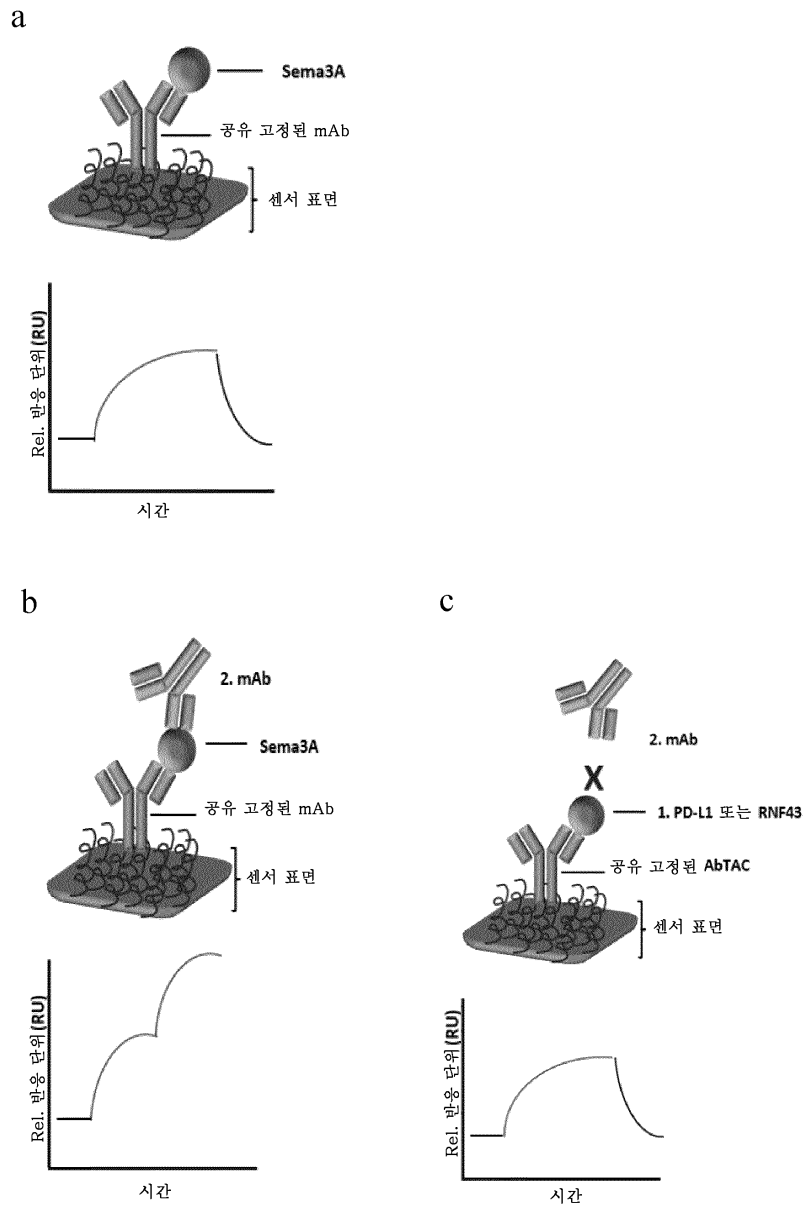
도면9c



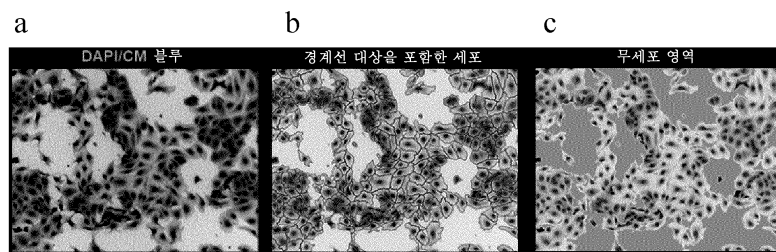
도면9d



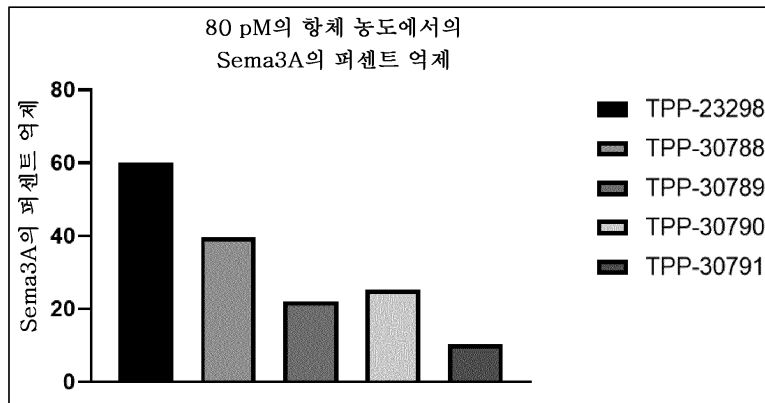
도면10



도면11



도면12



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Bayer AG

<120> NOVEL ANTI-SEMA3A ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> BHC201071

<160> 691

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85

90

95

Cys Ala Lys His Thr Gly Ile Gly Ala Asn Ser Ala Gly Ser Ile Asp

100

105

110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 2

Ser Tyr Pro Met Gly

1 5

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 3

Gly Ile Asp Asp Asp Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ala Pro Ala Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 4

His Thr Gly Ile Gly Ala Asn Ser Ala Gly Ser Ile Asp Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 5

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Gly Ser Tyr

20 25 30

Tyr Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp Ile Pro Glu Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Leu Ser Gly Thr Thr Asn Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly

85 90 95

Asp Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 6

Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 7

Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 8

Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly Asp Ala

1 5

<210> 9

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 9

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatccta tgggctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtggccggc atcgacgacg atggcgatag cgatacaaga 180

tacgcccctg ccgtgaaggg cagagccacc atctccagag acaacagcaa gaacaccgtg 240

tacctgcaga tgaacagcct gagagccgag gacaccgccg tgtactattg tgccaagcac 300

acaggcatcg gcgccaattc tgccggctct attgatgcct ggggccaggg aacactggtc 360

acagtttctt ca 372

<210> 10

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 10

agctatccta tgggc 15

<210> 11

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 11
 ggcatcgacg acgatggcga tagcgataca agatacgccc ctgccgtgaa gggc 54
 <210> 12
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 12
 cacacaggca tcggcgccaa ttctgccggc tctattgatg cc 42
 <210> 13
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 13
 agctatgagc tgacacagcc tccaagcgtg tccgtgtctc ctggacagac cgccagaatc 60
 acatgtagcg gcggaggcag ctacaccggc agctactact atggctggta tcagcagaag 120
 cccggacagg cccctgtgac cgtgatctac tacaacaaca agcggcccag cgacatcccc 180
 gagagatttt ctggctctct gagcggcacc accaacaacac tgacaatctc tggcgtgcag 240
 gccgaggacg aggccgatta ctattgtggc agcgccgata atagcggcga cgcctttggc 300
 accggcacca aagttacagt gcta 324
 <210> 14
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 14
 agcggcggag gcagctacac cggcagctac tactatggc 39
 <210> 15
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 15

tacaacaaca agcgcccag c

21

<210> 16

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 16

ggcagcgccg ataatagcgg cgacgcc

27

<210> 17

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 17

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

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210

> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 18

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Gly Ser Tyr

20 25 30

Tyr Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp Ile Pro Glu Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Leu Ser Gly Thr Thr Asn Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly

85 90 95

Asp Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110

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

115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly

130 135 140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

145 150 155 160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210
<210> 19

<211> 1359
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence

<400> 19
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatccta tgggctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtggccggc atcgacgacg atggcgatag cgatacaaga 180

tacgcccctg ccgtgaaggg cagagccacc atctccagag acaacagcaa gaacaccgtg 240

tacctgcaga tgaacagcct gagagccgag gacaccgccg tgtactattg tgccaagcac 300

acaggcatcg gcgccaattc tgccggctct attgatgcct ggggccaggg aacactggtc 360

acagtttctt cagccagcac caagggcccc agcgtgttcc ctctggcccc tagcagcaag 420

agcacatctg gcggaacagc cgccctgggc tgcctcgtga aggactactt tcccagcccc 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgtcttg acaagcggcg tgcacacctt tccagccgtg 540

ctgcagagca gcggcctgta ctctctgagc agcgtcgtga cagtgccag cagctctctg 600

ggcaccaga cctacatctg caactgaac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagagctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccccgaa 720
ctgctgggag gcccttccgt gtctctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgac 780
agccggagcc ccgaagtac ctgctgtgtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggiacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca acagcaccta ccgggtggtg tccgtgctga cagtgtctga ccaggactgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc cccatcgag 1020
aaaaccatca gcaaggccaa gggccagccc cgcaacccc aggtgtacac actgccccca 1080
agcaggagc agctgaccaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggtttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccctg tgctggacag cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gaccgtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca ccagaagtc cctgagcctg agccctggc 1359

<210> 20

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 20

agctatgagc tgacacagcc tccaagcgtg tccgtgtctc ctggacagac cgccagaatc 60
acatgtagcg gcggaggcag ctacaccggc agctactact atggctggta tcagcagaag 120
cccggacagg cccctgtgac cgtgatctac tacaacaaca agcggcccag cgacatcccc 180
gagagatfff ctggctctct gagcggcacc accaacacac tgacaatctc tggcgtgcag 240
gccgaggacg aggccgatta ctattgtggc agcggcgata atagcggcga cgcctttggc 300
accggcacca aagttacagt gctaggccag cctaaagccg cccctagcgt gaccctgttc 360

cctccaagca gcgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tcgtgtgcct gatcagcgac 420
ttctatcctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgata gctctcctgt gaaggccggc 480
gtggaaacca ccaccctag caagcagagc aacaacaaat acgccgccag cagctacctg 540
agcctgaccc ccgagcagtg gaagtccac agatcctaca gctgccaagt gaccacagag 600
ggcagcaccg tggaaaagac agtggcccct accgagtga gc 642

<210> 21

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 21

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

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

65	70	75	80
Tyr	Leu	Gln	Met
Asn	Ser	Leu	Arg
Ala	Glu	Asp	Thr
Ala	Val	Tyr	Tyr
85	90	95	
Cys	Ala	Lys	His
Thr	Gly	Ile	Gly
Ala	Asn	Ser	Ala
Gly	Ser	Ile	Asp
100	105	110	
Ala	Trp	Gly	Gln
Gly	Thr	Leu	Val
Thr	Val	Ser	Ser
115	120		

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 22

Ser Tyr Pro Met Gly

1	5

<210> 23

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 23

Gly Ile Asp Asp Asp Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ala Pro Ala Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 24

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 24

His Thr Gly Ile Gly Ala Asn Ser Ala Gly Ser Ile Asp Ala

1 5 10

<210> 25

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 25

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Gly Ser Tyr

20 25 30

Tyr Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp Ile Pro Glu Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Leu Ser Gly Thr Thr Asn Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly

85 90 95

Asp Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 26

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 26

Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 27

Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 28

Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly Asp Ala

1 5

<210> 29

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 29

gaagttcagc tgetggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatccta tgggctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtggccggc atcgacgacg atggcgatag cgatacaaga 180

tacgcccctg ccgtgaaggg cagagccacc atctccagag acaacagcaa gaacaccgtg 240
 tacctgcaga tgaacagcct gagagccgag gacaccgccg tgtactattg tgccaagcac 300
 acaggcatcg gcgccaattc tgccggctct attgatgcct ggggccaggg aacactggtc 360

 acagtttctt ca 372
 <210> 30
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 30
 agctatccta tgggc 15
 <210> 31
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 31
 ggcatcgacg acgatggcga tagcgataca agatacgccc ctgccgtgaa gggc 54
 <210> 32
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> antibody sequence
 <400> 32
 cacacaggca tcggcgccaa ttctgccggc tctattgatg cc 42
 <210> 33
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 33
 agctatgagc tgacacagcc tccaagcgtg tccgtgtctc ctggacagac cgccagaatc 60
 acatgtagcg gcggaggcag ctacaccggc agctactact atggctggtg tcagcagaag 120

cccggacagg cccctgtgac cgtgatctac tacaacaaca agcggcccag cgacatcccc 180
 gagagatttt ctggctctct gagcggcacc accaacacac tgacaatctc tggcgtgcag 240

 gccgaggacg aggccgatta ctattgtggc agcggcgata atagcggcga cgcctttggc 300
 accggcacca aagttacagt gcta 324
 <210> 34
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 34
 agcggcggag gcagctacac cggcagctac tactatggc 39
 <210> 35
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 35
 tacaacaaca agcggcccag c 21

 <210> 36
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 36
 ggcagcgccg ataatagcgg cgacgcc 27
 <210> 37
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 37
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gly Ile Asp Asp Asp Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ala Pro Ala
50 55 60

Val Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Lys His Thr Gly Ile Gly Ala Asn Ser Ala Gly Ser Ile Asp
100 105 110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
115 120 125

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
130 135 140

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
210 215 220

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
225 230 235 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
245 250 255

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

260 265 270
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 275 280 285

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

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

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 420 425 430
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 38

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 38

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Gly Ser Tyr

20 25 30

Tyr Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp Ile Pro Glu Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Leu Ser Gly Thr Thr Asn Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly

85 90 95

Asp Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110

Ser Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Glu

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro Val Thr Gln Gly

145 150 155 160

Met Glu Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Met Ala

165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu Arg His Ser Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Arg Ala Asp Cys Ser

210

<210> 39

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 39

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt caccttttagc agctatccta tgggctgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gacttgaatg ggtggccggc atcgacgacg atggcgatag cgatacaaga	180
tacgcccctg ccgtgaaggg cagagccacc atctccagag acaacagcaa gaacaccgtg	240
tacctgcaga tgaacagcct gagagccgag gacaccgccg tgtactattg tgccaagcac	300
acaggcatcg gcgccaattc tgccggctct attgatgcct ggggccaggg aacactggtc	360
acagtttctt cagccaagac ccccccccc agcgtgtacc ctctggctcc tggatctgcc	420
gcccagacca acagcatggt caccctgggc tgcctcgtga agggctactt ccctgagcct	480
gtgaccgtga cctggaacag cggctctctg tctagcggcg tgcacacctt tccagccgtg	540
ctgcagagcg acctgtacac cctgagcagc agcgtgaccg tgcctagcag cacctggcct	600
agcgagacag tgacctgcaa cgtggccccc cctgccagca gcacaaaggt ggacaagaaa	660
atcgtgcccc gggactgcgg ctgcaagccc tgtatctgta ccgtgcccga ggtgtccagc	720
gtgttcactt tcccaccaa gcccaaggac gtgctgacca tcacctgac ccccaaagtg	780
acctgtgtgg tggtagacat cagcaaggac gaccccaggg tgcagttcag ttggttcgtg	840
gacgacgtgg aagtgcacac agcccagacc cagcccagag aggaacagtt caacagcacc	900
ttcagaagcg gtgccgagct gcccatcatg caccaggact ggctgaacgg caaagagttc	960
aagtgcagag tgaacagcgc cgccttcct gccccatcg agaaaacct ctccaagacc	1020
aagggcagac ccaaggcccc tcaggtgtac acaatcccc caccxaaaga acagatggcc	1080
aaggacaagg gtccctgac ctgcatgac accgatttct tcccagagga catcaccgtg	1140
gaatggcagt ggaacggcca gcccggcgag aactacaaga acaccagcc tatcatggac	1200
accgacggca gctacttctg gtacagcaag ctgaacgtgc agaagtcaa ctgggagggc	1260
ggcaacacct tcacctgtag cgtgctgcac gagggcctgc acaatcacca caccgagaag	1320
tcctgtccc acagccctgg caag	1344

<210> 40

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 40

agctatgagc tgacacagcc tccaagcgtg tccgtgtctc ctggacagac cgccagaatc	60
acatgtagcg gcggaggcag ctacaccggc agctactact atggctggta tcagcagaag	120

cccggacagg cccctgtgac cgtgatctac tacaacaaca agcgggcccag cgacatcccc 180

 gagagatttt ctggctctct gagcggcacc accaacacac tgacaatctc tggcgtgcag 240
 gccgaggacg aggccgatta ctattgtggc agcgccgata atagcggcga cgcctttggc 300
 accggcacca aagttacagt gctaggccag cccaagagca gccctagcgt gaccctgttc 360
 cctccaagca gcgaggaact ggaaacaaac aaggccaccc tcgtgtgcac catcaccgac 420
 ttctaccccg gcgtcgtgac cgtggactgg aaggtggacg gcaccccagt gacccagggc 480
 atggaaacca cccagcccag caagcagagc aacaacaagt acatggccag cagctacctg 540
 accctgaccg ccagagcctg ggagagacac agctcctaca gctgccaagt gaccacagag 600

 ggccacaccg tggaaaagag cctgagcaga gccgactgca gc 642

 <210> 41
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 41
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

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

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 42

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 43

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 43

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

1 5 10 15

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 44

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10

<210> 45

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 45

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

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

85 90 95
 Asn Gly Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 46

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400>

47

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser

1 5

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 48

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Val

1 5 10

<210> 49

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 49

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggcctt cacctttagc agctatggca tgcactgggt ccgacaggcc 120

ccctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc 180

gatagcgtga tgggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggatgcctt cgatgtgtgg ggccagggaa cactggttac cgtttcttca 360

<210> 50

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 50

agctatggca tgcac 15

<210> 51

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 51

gccatcgga caggcggcga tacctactat gccgatagcg tgatgggc 48

<210> 52

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 52	
agggacgact acaccagcag ggatgccttc gatgtg	36
<210> 53	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 53	
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgctgcctag cggcgtgccc	180
gatagatfff ctggcagcaa gagcggcaca agcggccagcc tggctatctc tggactgaga	240
tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg atagcctgaa cggctatgtg	300
gttttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtg cta	333
<210> 54	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 54	
agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac	39
<210> 55	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 55	
tacgacgacc tgctgcctag c	21
<210> 56	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	

<400> 56

gccgcctggg acgatagcct gaacggctat gtggtt

36

<210> 57

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 57

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Met

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly

<210> 58

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 58

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 59

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 59

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctatggca tgcaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc 180

gatagcgtga tgggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcttgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggagcagc 300

tacaccagca gggatgcctt cgatgtgtgg ggccaggga cactggttac cgtttcttca 360

gccagacca agggccccag cgtgttcct ctggccccta gcagcaagag cacatctggc 420

ggaacagccg cctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgcccagca gctctctggg caccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcttg cccccgaact gctgggaggc 720

ccttcctgtg tectgttccc cccaaagccc aaggacacce tgatgatcag ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtgggtgt ggatgtgtcc cagaggacc ctgaagtga gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 900

agcacctacc ggggtggtgtc cgtgtgaca gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020

aaggccaagg gccagccccg cgaaccccag gtgtacacac tgcccccaag caggagcagc 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctcgtgaaag gcttctaccc ctccgatatc 1140

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 1200
ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gtcccgtgtg 1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
cagaagtccc tgagcctgag ccctggc 1347

<210> 60

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 60

cagtctgttc tgacacagcc tctagcgc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgctgcctag cggcgtgccc 180
gatagatttt ctggcagcaa gagcggcaca agcggcagcc tggctatctc tggactgaga 240
tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc gcctgggacg atagcctgaa cggctatgtg 300
gttttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtggt aagtcacaca gatcctacag ctgccaagtg 600
accacgagg gcagcacct ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 61

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 61

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 62

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 63

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 64

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 65

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 65

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

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

100 105 110

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 66

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 67

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 68

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 69

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 69

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt caccittagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctc tatcggtac	180
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc	300
tacagcagct cttggtttga cccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca	360

gtctcttca	369

<210> 70

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 70

agctacgaga tgaac 15

<210> 71

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 71

ggcatcagct ggaatagcgg ctctatcggc tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 72

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 72

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 73

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 73

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagccccctaa actgctgatac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat ttcccggtc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240

agatctgagg acgaggccga ctactactgc agcagctatg ccggcagcaa cccctacgtt 300

gtgtttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333

<210> 74

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 74

accggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac

42

<210> 75

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 75

ggcaacagca acagaccag c

21

<210> 76

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 76

agcagctatg ccggcagcaa cccctacgtt gtg

33

<210> 77

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 78

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 78

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65				70				75				80			
Arg	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser
				85				90				95			
Asn	Pro	Tyr	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
				100				105				110			
Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
				115				120				125			
Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe
				130				135				140			

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

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 79

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 79

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctc tatcggctac	180
gccgacacg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc	300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttcctc tggcccctag cagcaagagc 420
 acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtaagg actactttcc cgagcccgtg 480
 accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg 540
 cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtgacag tgcccagcag ctctctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaacca agagctgcga caagaccac accgtcccc cttgtctctgc ccccgaactg 720

ctgggaggcc cticcgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc 780
 cggacccccg aagtgcactg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg 960
 aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgccctgcccc catcgagaaa 1020
 accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccacaagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200
 ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260
 tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggc 1356

<210> 80
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 80

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtaccg gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcaactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgtgtatc tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180
 cccgatagat tttccggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat ctctggactg 240
 agatctgagg acgaggcga ctactactgc agcagctatg ccggcagcaa cccctacgtt 300
 gtgtttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
 accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacacctag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 81

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 81

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Leu Asn Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 82

Asp Tyr Ala Met Ser

1 5
 <210> 83
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 83
 Trp Ile Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 84
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 84
 Leu Asn Gly Asp Phe Asp Tyr
 1 5
 <210> 85
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 85
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

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

100 105 110

<210> 86

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 86

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Asp Val Ser

1 5 10

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 87

Ala Asp Ser His Arg Pro Ser

1 5

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 88

Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 89

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 89

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaaa caggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cctctggctt caccttcagc gattacgcca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtgtcctgg atctactacg acagcggcag caagtactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgcgc caagctgaac 300

ggcgacttcg actattgggg ccagggcaca ctggtcacag tctcttca 348

<210> 90

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 90

gattacgcca tgagc 15

<210> 91

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 91

tggatctact acgacagcgg cagcaagtac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 92

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 92

ctgaacggcg acttcgacta t 21

<210> 93

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 93

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc aacaacgacg tgtcctggta tcagcagctg 120

cctggcacag ccctaaact gctgatctac gccgacagcc acagacctag cggcgtgcca 180

gatagattca gcggctctaa gagcggcaca tctgccagcc tggccatctc tggactgaga 240

tctgaggacg aggccgacta ctattgcggc gcctgggatt ctagcctgag cggctatgtt 300

tttggcggag gcaccaagct gaccgtgcta 330

<210> 94

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 94

agcggcagca gctccaacat cggcaacaac gacgtgtcc 39

<210> 95

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 95

gccgacagcc acagacctag c 21

<210> 96

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 96

ggcgctggg attctagcct gagcggctat gtt 33

<210> 97

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 97

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Trp Ile Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Leu Asn Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 98
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><

223> antibody sequence

<400> 98

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ala Asp Ser His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 99

<211> 1335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 99

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaaa caggcggctc tctgagactg	60
agctgtgccg cccttggtt caccctcagc gattacgcca tgagctgggt cgcacaggcc	120
cctggaaaag gccttgaatg ggtgtcctgg atctactacg acagcggcag caagtactac	180
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgcgc caagctgaac	300
ggcgacttcg actattgggg ccagggcaca ctggtcacag tctcttcagc cagcaccaag	360
ggccccagcg tgttccctct ggcccctagc agcaagagca catctggcgg aacagccgcc	420
ctgggctgcc tcgtgaagga ctactttccc gagcccgta ccggtgcctg gaactctggc	480
gctctgacaa gcggcgtgca cacccttcca gccgtgctgc agagcagcgg cctgtactct	540
ctgagcagcg tcgtgacagt gccagcagc tctctgggca cccagaccta catctgcaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggaaccaa gagctgcgac	660
aagaccaca cctgtccccc ttgtcctgcc ccggaactgc tgggaggccc ttccgtgttc	720
ctgttccccc caaagcccaa ggacaccctg atgatcagcc ggacccccga agtgacctgc	780
gtggtggtgg atgtgtccca cgaggacct gaagtgaagt tcaattggtc cgtggacggc	840
gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctaccgg	900
gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc	960
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	1020
cagcccccg aacccaggt gtacacactg ccccaagca gggacgagct gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc ttctaccct ccgatatgc cgtggaatgg	1140
gagagcaacg gccagccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgac	1200
ggctcattct tctgtacag caagctgacc gtggacaagt cccggtggca gcagggaac	1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg	1320
agcctgagcc ctggc	1335

<210> 100

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 100

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc aacaacgacg tgtcctggta tcagcagctg 120
cctggcacag ccctaaact gctgatctac gccgacagcc acagacctag cggcgtgcca 180
gatagattca gcggctctaa gagcggcaca tctgccagcc tggccatctc tggactgaga 240
tctgaggacg aggccgacta ctattgcggc gccctgggatt ctagcctgag cggctatgtt 300
tttggcggag gcaccaagct gaccgtgcta ggccagccta aagccgcccc tagcgtgacc 360
ctgttcctc caagcagcga ggaactgcag gccacaagg ccaccctcgt gtgcctgac 420

agcgacttct atcctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgatagctc tcctgtgaag 480
gccggcgtgg aaaccaccac ccctagcaag cagagcaaca acaatacgc cgccagcagc 540
tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag tcccacagat cctacagctg ccaagtgacc 600
cacgagggca gcaccgtgga aaagacagtg gccctaccg agtgcagc 648

<210> 101

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 102

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 103

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 104

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 105

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 105

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

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

100 105 110

<210> 106

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 106

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 107

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 108

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 109

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 109

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccitttagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctc tatcggctac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 110

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 110

agctacgaga tgaac 15

<210> 111

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 111

ggcatcagct ggaatagcgg ctctatcggc tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 112

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 112

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 113

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 113

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat ttccggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt tctagctacg ccggcagcaa ccctacgtg 300

gtgtttggcg gaggcaccaa gctgacagtt cta 333

<210> 114

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 114

acaggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 115

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 115

ggcaacagca acagaccag c

21

<210> 116

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 116

tctagctacg ccggcagcaa cccctacgtg gtg

33

<210> 117

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

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

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

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly
 450
 <210> 118
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 118
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
 85 90 95
 Asn Pro Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 119

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 119

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60
 agctgtgccg ccagcggctt cacttttagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120
 cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctc tateggctac 180
 gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360
 gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttcctc tggcccctag cagcaagagc 420
 acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtaagg actactttcc cgagcccgtg 480
 accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacitttcc agccgtgctg 540
 cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgcccagcag ctctctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaaccca agagctgcga caagaccac accgtgtccc cttgtcctgc ccccgaaactg 720

ctgggaggcc cticcgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc 780
 cggacccccg aagtgcactg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgacag tgcctgcacca ggactggctg 960
 aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaaa 1020
 accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccceaagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc 1200
 cccccgtgct tggacagcga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260
 tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggc 1356

<210> 120

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 120

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagccccata actgctgac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180
 cccgatagat ttcccggtc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240
 caggccgagg acgaggccga ctactactgt tctagctacg ccggcagcaa cccctacgtg 300
 gtgtttggcg gaggcaccaa gctgacagtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
 accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
 aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcacaca gatcctacag ctgccaagtg 600
 acccagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 121

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 122

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 123

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 123

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

1 5 10 15

<210> 124

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 124

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 125

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 125

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 126

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 126

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 127

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 128

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Val

1 5 10

<210> 129

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 129

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc attggcacag gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca 360

<210> 130

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 130

agctacgcca tgagc 15

<210> 131

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 131

gccattggca caggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc 48

<210> 132

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 132

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36

<210> 133

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 133

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cggctatgtt 300

gttttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333

<210> 134

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 134

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39

<210> 135

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 135

tacgacgacc tgcggcctag c 21

<210> 136

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 136

gccgcctggg acgacagcct gaacggctat gttgtt 36

<210> 137

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

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

 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

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

<210> 138

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 138

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 139

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 139

gaagttcagc tgctggaatc tggcgcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct	120
ctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc attggcacag gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc egggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca	360
gccagacca agggccccag cgtgttcctt ctggccccta gcagcaagag cacatctggc	420
ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccg gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc	540
ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgcccagca gctctctggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc	660
aagagctgcg acaagacca cacctgtccc ccttgtcttg cccccgaact gctgggaggc	720
ccttcctgtg tctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc	780
gaagtgacct gcgtgggtgt ggatgtgtcc cagcaggacc ctgaagtga gttcaattgg	840
tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac	900
agcacctacc ggggtggtgt cgtcgtgaca gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa	960
gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aacctcagc	1020
aaggccaagg gccagccccg cgaaccccag gtgtacacac tgcccccaag cagggacgag	1080
ctgaccaaga accagggtgt cctgacctgt ctcgtgaaag gcttctaccc ctccgatatc	1140
gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg	1200
ctggacagcg acggctcatt ctctctgtac agcaagctga ccgtggacaa gtcccgtgtg	1260
cagcagggca acgtgttcag ctgcagcgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc	1320
cagaagtccc tgagcctgag ccctggc	1347
<210> 140	
<211> 651	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 140	
cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc	180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cggctatggt 300
gttttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatcctgg gcgcgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacctaagc ctgccaagtg 600
acccacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 141

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 141

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

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

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 142

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 143

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 143

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

1 5 10 15

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 144

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 145

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 145

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

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

<210> 146

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 146

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 147

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 148

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 148

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Asp Tyr Val Val

1

5

10

<210> 149

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 149

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggtt caccctttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc	120
cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360

<210> 150

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 150

agctacgcca tgagc	15

<210> 151

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 151

gccatcgga caggcgga tacctactat gccgactctg tgaagggc	48

<210> 152

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 152

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat	36
<210> 153	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 153	
cagtctgttc tgacacagcc tctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca	180
gatatatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgactacgtt	300
gtgtttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta	333
<210> 154	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 154	
agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac	39
<210> 155	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 155	
tacgacgacc tgcggcctag c	21
<210> 156	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 156	

gccgcctggg acgacagcct gaacgactac gttgtg

36

<210> 157

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 158

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 158

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195	200	205	
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
210	215		
<210> 159			
<211> 1341			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> antibody sequence			
<400> 159			
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg			60
agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc			120
cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc			180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg			240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagggcagac			300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca			360
gccagcacca agggccccag cgtgttcctt ctggccccct gtagcagaag caccagcgag			420
tctacagccg cctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc			480
tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc			540
ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgccagca gcagcctggg caccaagacc			600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct			660
aagtacggcc ctccctgcc tctttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg			720
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc			780
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat ccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac			840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa cagcacctac			900
cggtggtgt ccgtgtgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag			960
tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag			1020
ggccagcccc gcgaaccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag			1080
aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggtttctacc cctccgatat cgccgtggaa			1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc			1200
gacggctcat tcttctgtga cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc			1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc			1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 160

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 160

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgactacgtt 300

gigtgttgcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

acctgtttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacatga gctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatctacag ctgccaaagt 600

accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 161

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Arg	Asp	Asp	Tyr	Thr	Ser	Arg	Asp	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
			115				120								

<210> 162

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ant i body sequence

<400> 162

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 163

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ant i body sequence

<400> 163

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

1 5 10 15

<210> 164

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ant i body sequence

<400> 164

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 165

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 165

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Asp Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 166

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 166

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 167

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 168

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 168

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Asp Ile Val Val

1 5 10

<210> 169

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 169

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360

<210> 170

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 170

agctacgcca tgagc	15

<210> 171

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 171

gccatcggct atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc 48

<210> 172

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 172

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36

<210> 173

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 173

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtlagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180

gatatatccc ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggtatattc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgacatcgtt 300

gttttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333

<210> 174

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 174

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39

<210> 175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 175

tacgacgacc tgcggcctag c

21

<210> 176

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 176

gccgcctggg acgacagcct gaacgacatc gttgtt

36

<210> 177

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

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

435 440 445

<210> 178

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 178

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

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Asn Asp Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 179

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 179

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggtatg gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca 360

gccagacca agggccccag cgtgttcct ctggcccctt gtagcagaag caccagcgag 420

tctacagccg cctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgtctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtcccagca gcagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtacggcc ctccctgccc tccttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720

ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900

cggtgtgtgt ccgtgctgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020

ggccagcccc gcgaaccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat tcttctgtg cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtc 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 180

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 180

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcgcctag cggcgtgcca 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgacatcgtt 300

gttttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

acctgtttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tgaaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600

accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 181

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 182

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 183

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

1 5 10 15

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 184

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 185

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 185

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 186

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 186

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 187

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 188

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 188

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Val Tyr Pro Val

1 5 10

<210> 189

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 189

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca	360

<210> 190

<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 190	
agctacgcca tgagc	15
<210> 191	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 191	
gccatcggct atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc	48
<210> 192	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 192	
agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat	36
<210> 193	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 193	
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca	180
gatagatttt ctggcagcaa gacgggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgtgtaccct	300
gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta	333
<210> 194	

<211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 194
 agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39
 <210> 195
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 195
 tacgacgacc tgcggcctag c 21
 <210> 196
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 196
 gccgcctggg acgacagcct gaacgtgtac cctgtt 36
 <210> 197
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 197
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Tyr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

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

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

 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 198

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 198

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

[illegible]

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360
gccagcacca agggcccccag cgtgttccct ctggccctt tagcagaag caccagcgag	420
tctacagccg ccttgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc	540
ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc	600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct	660
aagtacggcc ctccctgccc tcttggcca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg	720
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc	780
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac	840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa cagcacctac	900
cgggtggtgt ccgtgctgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960
tgcaagggtg ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag	1020
ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag	1080
aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggtttctacc cctccgatat cgccgtggaa	1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc	1200
gacggctcat tcttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc	1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtec	1320
ctgtctctga gcctgggcaa g	1341
<210> 200	
<211> 651	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 200	
cagtctgttc tgacacagcc tctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca	180
gatagattti ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggtatttc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgtgtaccct	300
gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg	360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg	420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaaccac cacccttagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacacctag ctgccaagtg 600
accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 201

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 201

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 202

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 203

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 203

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

1 5 10 15

<210> 204

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 204

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 205

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

					70						75					80
Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	His	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu	
					85					90					95	
Asn	Asp	Ile	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
					100					105					110	

<210> 206

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 206

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 207

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 207

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 208

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 208

His Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Asp Ile Val Val

1 5 10

<210> 209

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 209

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcgatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggtt cacccttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360

<210> 210

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 210

agctacgcca tgagc	15

<210> 211

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 211

gccatcggct atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc	48

<210> 212

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 212

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat	36

<210> 213

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 213

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgttagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca	180
gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggtatttc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgacatcgtg	300
gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta	333

<210> 214

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 214

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac	39

<210> 215

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 215

tacgacgacc tgcggcctag c	21

<210> 216

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 216

cacgcctggg acgacagcct gaacgacatc gtgggtt	36

<210> 217

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 218

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 218

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Asp Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 219

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 219

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggg ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca 360

gccagcacca agggccccag cgtgttcctt ctggccctt gtagcagaag caccagcgag 420

tctacagccg ccttgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ctctgagcag cgctcgtgaca gtgccagca gcagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtacggcc ctccctgccc tctttgccc gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720

ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900

cgggtggtgt ccgtgctgac agtctgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtg ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020

ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080

aaccagggtg cctgacctg tctcgtgaaa ggtttctacc cctccgatat cggcgtggaa 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat ttttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtec 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 220

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

$\langle 400 \rangle$ 220

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtlagcg gcagcagctc caacatcggc agaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc	180
gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gccctgggacg acagcctgaa cgacatcgtg	300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg	360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg	420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg	480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaata cgccgccagc	540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcacaca gatcctacag ctgccaaagtg	600
acccacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccctta ccgagtgcag c	651

 $\langle 210 \rangle$ 221 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 221

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 222

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 222

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 223

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 223

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

1 5 10 15

<210> 224

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 224

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 225

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 225

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

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

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

<210> 226

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 226

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 227

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 228

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 228

His Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Asp Tyr Pro Val

1 5 10

<210> 229

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 229

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggtt cacccttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggtatg gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360

<210> 230

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 230

agctacgcca tgagc	15

<210> 231

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 231

gccatcggt atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc	48

<210> 232

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 232

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36

<210> 233

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 233

cagtctgttc tgacacagcc tctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgactaccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333

<210> 234

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 234

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39

<210> 235

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 235

tacgacgacc tgcggcctag c 21

<210> 236

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 236

cagcctggg acgacagcct gaacgactac cctgtt

36

<210> 237

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445
<210> 238
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 238

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180

185

190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195

200

205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

215

<210> 239

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 239

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca 360

gccagcacca agggccccag cgtgttcctt ctggccccct gtagcagaag caccagcgag 420

tctacagccg ccttgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacaccttcc cagccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgccagca gcagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtacggcc ctccctgccc tctttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720

ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900

cgggtggtgt ccgtgctgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtg ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020

ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080

aaccagggtg cctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat tcttcctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 240
<211> 651
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 240

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggtg tcagcagctg 120
cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc 180
gatagatttt ctggcagcaa gageggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240
agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgactaccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatcctgg gcgcgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacacctag ctgccaagtg 600
accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 241
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence
<400> 241

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

Ser Ala Ile Gly Tyr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 242

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 242

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 243

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 243

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

1 5 10 15

<210> 244

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 244

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 245

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 245

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 246

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 246

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 247

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 247

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 248

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 248

His Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Val Tyr Pro Val

1 5 10

<210> 249

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 249

gaagttcagc tgcctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggcctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360

<210> 250

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 250

agctacgcca tgagc	15

<210> 251

<211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 251
 gccatcggct atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc 48
 <210> 252
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 252
 agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36
 <210> 253
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 253
 cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120
 cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc 180
 gatagatfff ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240
 agcaggagcg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgtgtaccct 300
 gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333
 <210> 254
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 254
 agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39
 <210> 255

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 255

tagcagacc tgcggcctag c 21

<210> 256

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 256

cacgcctggg acgacagcct gaacgtgtac cctgtt 36

<210> 257

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 257

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

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

435 440 445

<210> 258

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 258

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 259

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 259

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggtatg gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca 360

gccagcacca agggccccag cgtgttcct ctggcccctt gtagcagaag caccagcgag 420

tctacagccg ccttgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtcccagca gcagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtagggcc ctccctgccc tccttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720

ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780
 tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
 ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900

cgggtggtgt ccgtgctgac agtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
 ggccagcccc gcgaaccccc ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
 aaccaggtgt ccctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200
 gacggctcat tcttctgtga cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260
 aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 260

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 260

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggtg tcagcagctg 120
 cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgccggcctag cggcgtgcc 180
 gatagatttt ctggcagcaa gaggcgacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240
 agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgtgtaccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
 accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggcgatag ctctcctgtg 480
 aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaata cgccgccagc 540
 agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcacaca gatcctacag ctgccaagtg 600
 acccagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 261

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 261

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 262

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 262

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 263

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 263

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

1 5 10 15

<210> 264

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 264

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 265

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 265

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Val Ile Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 266

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 266

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 267

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 267

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 268

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 268

His Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Val Ile Pro Val

1 5 10

<210> 269

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 269

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggtatg gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca 360

<210> 270

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 270

agctacgcca tgagc 15

<210> 271

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 271

gccatcggt atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc 48

<210> 272

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 272

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36

<210> 273

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 273

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgtgatccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333

<210> 274

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 274

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39

<210> 275

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 275

tacgacgacc tgcggcctag c 21

<210> 276

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 276

cacgcctggg acgacagcct gaacgtgatc cctgtt 36

<210> 277

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 277

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Tyr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445
<210> 278
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 278
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

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

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

 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 279
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 279
 gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

 agctgtgccg ccagcggctt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc 180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca 360
gccagacca agggccccag cgtgttcct ctggccctt gtagcagaag caccagcgag 420
tctacagccg cctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccg gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 540
ggcctgtact ctctgagcag cgtctgaca gtgccagca gcagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
aagtacggcc ctccctgccc tcttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900

cgggtggtgt ccgtgtgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaagggt ccaacaagg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
aaccagggt cctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200
gacggctcat tcttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 280

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 280

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc 180
gatagatfff ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgtgacccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacctaagc ctgccaagtg 600

accacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 281

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 281

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 282

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 282

Ser Tyr Ala Met Leu

1 5

<210> 283

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 283

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

1 5 10 15

<210> 284

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 284

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 285

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 285

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 286

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 286

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 287

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 288

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 288

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Asp Tyr Val Val

1 5 10

<210> 289
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 289
 gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60
 agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgctgtgggt ccgacaggcc 120
 cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc 180
 gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240
 cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300
 tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca 360

<210> 290
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 290
 agctacgcca tgctg 15

<210> 291
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 291
 gccatcggca caggcggcga tacctactat gccgactctg tgaagggc 48

<210> 292
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 292
 agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36

<210> 293

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 293

cagtcgtgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca	180
gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgactacgtt	300
gtgtttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta	333

<210> 294

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 294

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac	39

<210> 295

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 295

tacgacgacc tgcggcctag c	21

<210> 296

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 296

gccgcctggg acgacagcct gaacgactac gttgtg	36

<210> 297

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 298

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 298

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 299

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 299

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgctgtgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca 360

gccagacca agggccccag cgtgttcctt ctggccccct gtagcagaag caccagcgag 420

tctacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagccccg gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtacggcc ctccctgccc tccctgccc gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720

ttctgtttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900

cgggtggtgt ccgtgctgac agtctgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020

ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat tcttctgtga cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 300

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 300

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc 180
gatagatfff ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggtatfftc tggactgcag 240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgactacgtt 300

gtgtttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
accacagagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 301

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 301

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 302

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 302

Ser Tyr Ala Met Leu

1

5

<210> 303

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 303

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

1

5

10

15

<210> 304

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 304

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 305

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 305

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Val Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 306

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 306

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 307

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 307

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 308

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 308

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Val Tyr Val Val

1 5 10

<210> 309

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 309

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgctgtgggt ccgacaggcc	120
cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca	360

<210> 310

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 310

agctacgcca tgctg	15

<210> 311

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 311

gccatcggca caggcggcga tacctactat gccgactctg tgaagggc	48
<210> 312	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 312	
agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat	36
<210> 313	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 313	
cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactgcta tcagcagctg	120
cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca	180
gatatatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag	240
agcaggagcg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgtgtacgtt	300
gtgtttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta	333
<210> 314	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 314	
agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac	39
<210> 315	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 315	

tacgacgacc tgcggcctag c 21

<210> 316

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 316

gccgcctggg acgacagcct gaacgtgtac gttgtg 36

<210> 317

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 317

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

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

 435 440 445
 <210> 318
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 318
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

145	150	155	160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys			
	165	170	175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser			
	180	185	190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu			
	195	200	205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
	210	215	

<210> 319

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 319

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggtt cactttttac agctacgcca tgctgtgggt ccgacaggcc	120
cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggcacag gcggcgatac ctactatgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagggcagac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360
gccagacca agggccccag cgtgttcct ctggccccct gtagcagaag caccagcgag	420
tctacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc	540
ggcctgtact ctctgagcag cgctctgaca gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc	600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct	660
aagtacggcc ctccctgcc tcttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg	720
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc	780
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac	840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa cagcacctac	900
cgggtggtgt ccgtgctgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960

tgcaagggtgt ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200
gacggctcat tcttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtc 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 320

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 320

cagtctgttc tgacacagcc tctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120
cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180
gatagatfff ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggtctatttc tggactgcag 240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgtgtacgtt 300

gtgtttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtggt aagtcaccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
accacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 321

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 321

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

1 5 10 15

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 322

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 322

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 323

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 323

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

1 5 10 15

<210> 324

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 324

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 325

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 325

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 326

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 326

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 327

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 327

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 328

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 328

His Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Val Tyr Pro Val

1 5 10

<210> 329

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 329

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca 360

<210> 330

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 330

agctacgcca tgagc 15

<210> 331

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 331

gccatcggct atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc 48

<210> 332

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 332

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36

<210> 333

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 333

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgtgtaccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333

<210> 334

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 334

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39

<210> 335

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 335

tacgacgacc tgcggcctag c 21

<210> 336

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 336

cacgcctggg acgacagcct gaacgtgtac cctgtt 36

<210> 337

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 337

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

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

435 440 445
 <210> 338
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 338

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

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

85 90 95
Asn Val Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 339

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 339

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggtt cactttttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca 360

gccagcacca agggccccag cgtgttcct ctggccctt gtagcagaag caccagcgag 420

tctacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgtcttgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc	540
ggcctgtact ctctgagcag cgctctgaca gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc	600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct	660
aagtacggcc ctccctgccc tccttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg	720
ttctgtttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc	780
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac	840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa cagcacctac	900
cgggtggtgt ccgtgctgac agtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960
tgcaagggtg ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag	1020
ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag	1080
aaccaggtgt cctgacctg tctctgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa	1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc	1200
gacggctcat tcttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc	1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc	1320
ctgtctctga gcctgggcaa g	1341
<210> 340	
<211> 651	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 340	
cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcgcctag cggcgtgcca	180
gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggtctattc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ctattgtcac gcctgggacg acagcctgaa cgtgtaccct	300
gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg	360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg	420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg	480
aaggccggcg tgaaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc	540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg	600
accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtcag c	651

<210> 341

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 341

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 342

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 342

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 343

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 343

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

1 5 10 15

<210> 344

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 344

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 345

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 345

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Asp Ile Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 346

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 346

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 347

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 347

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1 5

<210> 348

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 348

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Asp Ile Pro Val

1 5 10

<210> 349

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 349

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc 180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca 360

<210> 350

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 350

agctacgcca tgagc 15

<210> 351

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 351

gccatcggct atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc 48

<210> 352

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 352

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat 36

<210> 353

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 353

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggtg tcagcagctg 120

cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180
 gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240
 agcaggagacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgacatccct 300
 gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta 333

<210> 354

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 354

agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac 39

<210> 355

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 355

tacgacgacc tgcggcctag c 21

<210> 356

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 356

gccgcctggg acgacagcct gaacgacatc cctgtt 36

<210> 357

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 357

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

1 5 10 15

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

260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

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

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

 435 440 445
 <210> 358
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 358
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 359

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 359

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac 300

tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca 360

gccagcacca agggccccag cgtgttcctt ctggccctt gtagcagaag caccagcgag 420

tctacagccg ccttgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgtctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgccagca gcagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtacggcc ctccctgccc tctttgccca gccctgaat tttgggcgg accctccgtg 720

ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900

cgggtggtgt ccgtgctgac agtgcgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtg ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020

ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080

aaccagggtg cctgacctg tctcgtgaaa ggtttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat ttttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtec 1320

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 360

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 360

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggtg tcagcagctg 120

cctggcacag ccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcca 180
gatatatttt ctggcagcaa gaggcgacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgacatccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacatga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
accacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 361

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 361

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 362

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 362

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 363

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 363

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

1 5 10 15

<210> 364

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 364

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 365

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 365

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

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

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65

70

75

80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85

90

95

Asn Val Ile Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

<210> 366

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 366

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1

5

10

<210> 367

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 367

Tyr Asp Asp Leu Arg Pro Ser

1

5

<210> 368

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 368

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Val Ile Pro Val

1

5

10

<210> 369

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 369

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggtt caccctttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc	120
cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc	180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aaggacgac	300
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactggtcac cgtttcttca	360

<210> 370

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 370

agctacgcca tgagc	15

<210> 371

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 371

gccatcggt atggcggcga tacctactac gccgactctg tgaagggc	48

<210> 372

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 372

agggacgact acaccagcag ggacgccttc gattat	36
<210> 373	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 373	
cagtctgttc tgacacagcc tctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg	120
cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc	180
gatatatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag	240
agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgtgatccct	300
gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt cta	333
<210> 374	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 374	
agcggcagca gctccaacat cggcagcaac accgtgaac	39
<210> 375	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 375	
tacgacgacc tgcggcctag c	21
<210> 376	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 376	

gccgcctggg acgacagcct gaacgtgac cctgtt

36

<210> 377

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 377

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 378

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 378

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Val Ile Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195	200	205	
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
210	215		
<210> 379			
<211> 1341			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> antibody sequence			
<400> 379			
gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg		60	
agctgtgccg ccagcggctt caccttttac agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc		120	
cctggaaaag gccttgaatg ggtgtccgcc atcggctatg gcggcgatac ctactacgcc		180	
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg		240	
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagggcagac		300	
tacaccagca gggacgcctt cgattattgg ggccagggca cactgggtcac cgtttcttca		360	
gccagcacca agggccccag cgtgttcctt ctggccccct gtagcagaag caccagcgag		420	
tctacagccg cctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc		480	
tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc		540	
ggcctgtact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgccagca gcagcctggg caccaagacc		600	
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct		660	
aagtacggcc ctccctgcc tctttgcca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg		720	
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc		780	
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccaggtgac agttcaattg gtacgtggac		840	
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa cagcacctac		900	
cggtgtgtgt ccgtgtgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag		960	
tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag		1020	
ggccagcccc gcgaaccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag		1080	
aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggtttctacc cctccgatat cgccgtggaa		1140	
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc		1200	
gacggctcat tcttctgtg cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc		1260	
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc		1320	

ctgtctctga gcctgggcaa g 1341

<210> 380

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 380

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caacatcggc agcaacaccg tgaactggta tcagcagctg 120

cctggcacag cccctaaact gctgatctac tacgacgacc tgcggcctag cggcgtgcc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc tctgccagcc tggctatttc tggactgcag 240

agcgaggacg aggccgacta ttattgtgcc gcctgggacg acagcctgaa cgtgatccct 300

gtttttggcg gaggcaccaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

acctgtttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gctgacccc cgagcagtgg aagtccaca gatctacag ctgccaagtg 600

accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 381

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 381

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 382

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 383

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 383

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 384

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 384

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 385

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 385

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

<210> 386

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 386

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 387

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 387

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 388

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 388

Ser Ser Tyr Ala Gly Pro Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 389

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 389

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggtt caccctcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacacgc tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 390

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 390

agctacgaga tgaac 15

<210> 391

<211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence

<400> 391
 ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51
 <210> 392
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence

<400> 392
 agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42
 <210> 393
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence

<400> 393
 cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc cgatatgtgc gccggatacg acgtgcactg gtatcagcaa 120

ctgcctggca cagcccctaa gctgctgac tacggcaaca gcaacagacc tagcggcgtg 180
 cccgatagat tcagcggtc taagtctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg 240
 caggccgaag atgaggccga ctactactgc agcagctacg ctggccccaa tccttacgtg 300
 gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 394
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence

<400> 394
 acaggcagca gctccgatat tggcgccgga tacgacgtgc ac 42
 <210> 395

<211

> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 395

ggcaacagca acagacctag c

21

<210> 396

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 396

agcagctacg ctggcccaaa tccttacgtg gtg

33

<210> 397

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 397

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

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

 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210
> 398
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 398
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Pro
85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 399

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 399

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccc ccagcggcctt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct ctgtgtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttccttc tggcccctag cagcaagagc 420

acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtgaagg actactttcc cgagcccgtg 480

accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacatttcc agccgtgctg 540

cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgcccagcag ctctctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaacca agagctgcga caagaccac acctgtcccc cttgtcctgc ccccgaaactg 720
 ctgggaggcc cticcgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc 780
 cggacccccg aagtgcactg cgtgggtgtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgccctgccc catcgagaaa 1020
 accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccacaagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
 tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc 1200
 ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260
 tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac 1320
 cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag 1359

<210> 400

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 400

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc cgatatggc gccggatacg acgtgcactg gtatcagcaa 120
 ctgcctggca cagccccctaa gctgctgac tacggcaaca gcaacagacc tagcggcgtg 180
 cccgatagat tcagcggctc taagtctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg 240
 caggccgaag atgaggccga ctactactgc agcagctacg ctggcccca tccttacgtg 300
 gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

acctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
 aaggccggcg tggaaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
 agctacatga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
 acccagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 401

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 401

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

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

65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn
Ser	Leu	Arg	Ala
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Arg	Ser	Gly
Tyr	Ser	Ser	Ser
Trp	Phe	Asp	Pro
Asp	Phe	Asp	Tyr
100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly
Thr	Leu	Val	Thr
Val	Ser	Ser	
115	120		

<210> 402

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 402

Ser Tyr Glu Met Asn

1	5

<210> 403

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 403

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 404

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 404

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 405

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 405

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Ile

85 90 95

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

100 105 110

<210> 406

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 406

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 407

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 407

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 408

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 408

Gln Ser Tyr Ala Gly Ile Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 409

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 409

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggtt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacacg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 410

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 410

agctacgaga tgaac 15

<210> 411

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 411

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 412

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 412

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 413

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 413

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat tticcggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagagctacg ccggcatcaa cccctacgtg 300

gtgtttggcg gaggcaccaa gctgacagtt cta 333

<210> 414

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 414

acaggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 415

ggcaacagca acagaccag c 21

<210> 416

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 416

cagagctacg ccggcatcaa cccctacgtg gtg 33

<210> 417

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 417

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 418
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence

<400> 418

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Ile
85 90 95

Asn Pro Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 419

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 419

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac	180
gccgacagcg tgaaggcgag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc	300
tacagcagct ctiggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca	360
gtctcttcag ccagcaccaa gggcccccagc gtgttccctc tggcccctag cagcaagagc	420
acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtaagg actactttcc cgagcccgtg	480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg	540
cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtacag tgcccagcag ctctctgggc	600
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag	660
gtggaacca agagctgcga caagaccac acctgtcccc cttgtcctgc ccccgaactg	720
ctgggaggcc ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc	780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggacct tgaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa	900
cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtctgtacag tgctgcacca ggactggctg	960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaaa	1020
accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccccaagc	1080
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc	1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc	1200
ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag	1260
tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1320
cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag	1359

<210> 420

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 420

cagtcctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagccccctaa actgctgatac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgctg	180
cccgatagat ttcccggtct taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg	240
caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagagctacg ccggcatcaa ccctacgtg	300
gtgtttggcg gaggcaccaa gctgacagtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg	360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg	420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg	480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaata cgccgccagc	540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
accacagagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 421

 $\langle 211 \rangle$ 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 421

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 422
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 422
 Ser Tyr Glu Met Asn
 1 5
 <210> 423
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 423
 Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 424
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 424
 Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 425
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence

<400> 425

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Pro
85 90 95
Asn Pro Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 426

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 426

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 427

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 427

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 428

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 428

Gln Ser Tyr Ala Gly Pro Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 429

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 429

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cgatttcagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcggctac 180

gccgatagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 430

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 430

agctacgaga tgaac 15

<210> 431

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 431

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcggc tacgccgata gcgtgaaggg c 51

<210> 432

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 432

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 433

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 433

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat tticcggctc taagagcggc acaagcgcca gccctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccca tccttacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 434

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 434

acaggcagca gtcctaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 435

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 435

ggcaacagca acagacccag c 21

<210> 436

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 436

cagtcttacg ctggcccca tccttacgtg gtg 33

<210> 437

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 437

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

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

 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 438
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 438
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

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

 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

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

210 215

<210> 439

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400

> 439

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60
agctgtgccg ccagcggctt cgatttcagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcggctac 180
gccgatagcg tgaaggcgag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300
tacagcagct ctiggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360
gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttcctc tggcccctag cagcaagagc 420

acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgaagg actactttcc cgagcccgctg 480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg 540
cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgcccagcag ctctctgggc 600
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
gtggaacca agagctgcga caagaccac acctgtcccc cttgtcctgc cccgaactg 720
ctgggaggcc cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacacct gatgatcagc 780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggacct tgaagtgaag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgacag tgcctgcacca ggactggctg 960
 aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaaa 1020
 accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccceaagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
 tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc 1200
 cccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260

tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac 1320
 cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag 1359

<210> 440

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 440

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcaact gtatcagcag 120
 ctgcctggca cagcccctaa actgctgata tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180
 cccgatagat tttccggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccaa tccttacgtg 300
 gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
 accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
 aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
 agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcaccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
 acccagcagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 441

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 441

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

<210> 442

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 442

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 443

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 443

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 444

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 444

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 445

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 445

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

<210> 446

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 446

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 447

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 447

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 448

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 448

Gln Ser Tyr Ala Gly Pro Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 449

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 449

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cgatttcagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 450

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 450

agctacgaga tgaac 15

<210> 451

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 451

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 452

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 452

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 453

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 453

cagtcgtgtc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgata tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat tticcggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccaa tccttacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 454

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 454

acaggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 455

<211>

> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 455

ggcaacagca acagaccag c 21

<210> 456

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 456

cagtcttacg ctggcccaa tccttacgtg gtg 33

<210> 457

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 457

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

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

 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210
> 458
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 458
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 459

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 459

gaagttcagc tgctggaatc tggcgcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccc ccagcggctt cgatttcagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc	120
cttgcaaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac	180
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagccitgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc	300
tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca	360
gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttccttc tggcccctag cagcaagagc	420
acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtgaagg actactttcc cgagccctg	480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg	540
cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtacag tgcccagcag ctctctgggc	600
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag	660
gtggaacca agagctgcga caagaccac accgttcccc cttgtcctgc cccgaactg	720
ctgggaggcc ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc	780
cggacccccg aagtgcctg cgtgggtgtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa	900
cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtctgtacag tgctgcacca ggactggctg	960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa	1020
accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccccaagc	1080
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tctgaaagg cttctacccc	1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc	1200
ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag	1260
tcccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac	1320
cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag	1359
<210> 460	
<211> 651	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> antibody sequence	
<400> 460	
cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc	60
agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag	120
ctgcctggca cagcccctaa actgtgtatc tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg	180

cccgatagat tticcggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240
caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccaaa tccttacgtg 300
gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatctgg gcgcgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacctacag ctgccaagtg 600
acccacgagg gcagcacctt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 461

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 461

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

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

65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn
Ser	Leu	Arg	Ala
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Arg	Ser	Gly
Tyr	Ser	Ser	Ser
Trp	Phe	Asp	Pro
Asp	Phe	Asp	Tyr
100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly
Thr	Leu	Val	Thr
Val	Ser	Ser	
115	120		

<210> 462

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 462

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 463

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 463

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 464

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 464

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 465

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 465

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

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

<210> 466

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 466

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 467

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 467

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 468

Gln Ser Tyr Ala Gly Pro Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 469

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 469

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60
agctgtgccg ccagcggcctt caccctcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300
tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 470

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 470

agctacgaga tgaac 15

<210> 471

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 471

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 472

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 472

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 473

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 473

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat ttccggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccaaa tccttacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 474

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 474

acaggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 475

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 475

ggcaacagca acagaccag c 21

<210> 476

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 476

cagtcttacg ctggccccaac tccttacgtg gtg

33

<210> 477

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 477

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
195	200	205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
210	215	220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
225	230	235
240		
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
245	250	255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
260	265	270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
275	280	285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
305	310	315
320		
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
325	330	335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
340	345	350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
355	360	365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
370	375	380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
385	390	395
400		
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
405	410	415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 478

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 478

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Pro
85 90 95

Asn Pro Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

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

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 479

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 479

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac	180
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc	300
tacagcagct ctiggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca	360
gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttccttc tggcccctag cagcaagagc	420
acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtgaagg actactttcc cgagcccgtg	480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg	540
cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtacag tgcccagcag ctctctgggc	600
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag	660
gtggaacca agagctgcga caagaccac accgttcccc cttgtcctgc ccccgaaactg	720
ctgggaggcc cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc	780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggacc tgaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaaccca agaccaagcc tagagaggaa	900
cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtctgtacag tgctgcacca ggactggctg	960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgctgtcccc catcgagaaa	1020
accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccccaagc	1080

agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260

tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag 1359

<210> 480

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 480

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagccccctaa actgtctgac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat ttcccggtc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccaa tccttacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420

atcagcgact tctatcttgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctctgtg 480

aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacacctag ctgccaagtg 600

accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggcccta ccgagtgcag c 651

<210> 481

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 481

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Asp Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 482

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 482

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 483

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 483

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 484

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 484

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 485

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 485

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

<210> 486

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 486

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 487

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 487

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 488

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 488

Gln Ser Tyr Ala Gly Pro Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 489

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 489

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cgacttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 490

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 490

agctacgaga tgaac 15

<210> 491

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 491

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 492

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 492

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 493

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 493

cagtcctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagccccetaa actgctgatac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat tticcggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccaaa tccttacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 494

<211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 494
 acaggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42
 <210> 495
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 495
 ggcaacagca acagaccag c 21
 <210> 496
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 496
 cagtcttacg ctggcccaa tccttacgtg gtg 33
 <210> 497
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 497
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 498

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 498

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

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

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

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

<210> 499

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400

> 499

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60
 agctgtgccg ccagcggtt cgacttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120
 cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacagcg tgaaggcgag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300
tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360
gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttccttc tggcccctag cagcaagagc 420

acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgaagg actactttcc cgagcccgtg 480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacatttcc agccgtgctg 540
cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtacag tgcccagcag ctctctgggc 600
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
gtggaacca agagctgca caagaccac accgttcccc cttgtcctgc cccgaactg 720
ctgggaggcc ctcccggtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc 780
cggacccccg aagtgcctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaaccca agaccaagcc tagagaggaa 900
cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgtgacag tgctgcacca ggactggctg 960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa 1020
accatcagca aggccaaggc ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccccaagc 1080
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc 1200
ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260

tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac 1320
cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag 1359

<210> 500
<211> 651
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 500

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg gtatcagcag 120
ctgcctggca cagcccctaa actgtctgat tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180
cccgatagat tttccggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt cagtcttacg ctggcccaa tccttacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
 accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
 aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
 agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacacctag ctgccaagtg 600
 acccagcagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 501

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 501

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 502

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 502

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 503

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 503

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 504

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 504

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 505

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 505

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

100 105 110

<210> 506

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 506

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 507

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 507

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 508

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 508

Gln Ser Tyr Ala Gly Ile Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 509
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 509
 gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggg ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60
 agctgtgccc ccagcggctt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120
 cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180
 gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300
 tacagcagct ctgggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360
 gtctcttca 369
 <210> 510
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 510
 agctacgaga tgaac 15
 <210> 511
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence

 <400> 511
 ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51
 <210> 512
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 512

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gatttcgact at 42

<210> 513

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 513

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc cgatatggc gccggatagc acgtgactg gtatcagcaa 120

ctgcctggca cagcccctaa gctgctgac tacggcaaca gcaacagacc tagcggcgtg 180

cccgatagat tcagcggctc taagtctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg 240

caggccgaag atgaggccga ctactactgt cagagctacg ccggcatcaa ccctacgtg 300

gtgtttggcg gaggcaccaa gctgacagtt cta 333

<210> 514

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 514

acaggcagca gctccgatat tggcgccgga tacgacgtgc ac 42

<210> 515

<211>

> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 515

ggcaacagca acagacctag c 21

<210> 516

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 516

cagagctacg ccggcatcaa cccctacgtg gtg

33

<210> 517

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 517

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Tyr

20 25 30
Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450
 <210
 > 518
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 518
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Gly Ile
 85 90 95
 Asn Pro Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 519

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 519

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cttgcaaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacacgc tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct ctgtgttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttcctc tggcccctag cagcaagagc 420

acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgaagg actactttcc cgagcccgtg 480

accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg 540

cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtgacag tgcccagcag ctctctgggc 600

accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaacca agagctgcga caagaccac acctgtcccc ctgtctctgc ccccgaactg 720

ctgggaggcc ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacacct gatgatcagc 780

cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900

cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtctgtgacag tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcttgcccc catcgagaaa 1020

accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccacaagc 1080

agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200
 cccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260
 tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacaccc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag 1359

<210> 520

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 520

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc cgatatggc gccggatagc acgtgcactg gtatcagcaa 120
 ctgcctggca cagcccctaa gctgctgac tacggcaaca gcaacagacc tagcggcgtg 180
 cccgatagat tcagcggctc taagtctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg 240
 caggccgaag atgaggccga ctactactgt cagagctacg ccggcatcaa ccctacgtg 300
 gtgtttggcg gaggcaccaa gctgacagtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
 aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
 agctacctga gcctgacccc cgagcagtggt aagtcaccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
 acccagcagg gcagcacctt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 521

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 521

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 522

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 522

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 523

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 523

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 524

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 524

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 525

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 525

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Glu Gly Ile

85 90 95

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

100 105 110

<210> 526

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 526

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 527

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 527

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 528

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 528

Ser Ser Tyr Glu Gly Ile Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 529

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 529

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt cgacttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac	180
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc	300
tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca	360

gtctcttca	369

<210> 530

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 530

agctacgaga tgaac 15

<210> 531

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 531

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 532

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 532

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 533

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 533

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc cgatatggc gccggatacg acgtgcactg gtatcagcaa 120

ctgcctggca cagcccctaa gctgctgac tacggcaaca gcaacagacc tagcggcgtg 180

cccgatagat tcagcggctc taagtctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg 240

caggccgaag atgaggccga ctactactgc agcagctacg agggcatcaa cccctacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 534

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 534

acaggcagca gctccgatat tggcgccgga tacgacgtgc ac

42

<210> 535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 535

ggcaacagca acagacctag c

21

<210> 536

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 536

agcagctacg agggcatcaa cccctacgtg gtg

33

<210> 537

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 537

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Asp Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

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

325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

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

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 538

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 538

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

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

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttcctc tggcccctag cagcaagagc 420
 acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtaagg actactttcc cgagcccgtg 480
 accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg 540
 cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtgacag tgcccagcag ctctctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaacca agagctgcga caagaccac accgtcccc cttgtcctgc ccccgaaactg 720

ctgggaggcc cticcgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc 780
 cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggacct tgaagtgaag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg 960
 aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgccctgcccc catcgagaaa 1020
 accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccccaagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200
 cccctgtgct tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260
 tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag 1359

<210> 540
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 540

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc cgatatggc gccggatagc acgtgcaact gtatcagcaa 120

ctgcctggca cagcccctaa gctgctgac tacggcaaca gcaacagacc tagcggcgtg 180
 cccgatagat tcagcggctc taagtctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg 240
 caggccgaag atgaggcga ctactactgc agcagctacg agggcatcaa cccctacgtg 300
 gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360
 accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480

aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaata cgccgccagc 540

agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gacctacag ctgccaagtg 600

acccacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 541

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 541

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 542

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 542

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 543

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 543

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 544

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 544

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 545

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 545

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Glu Gly Pro
85 90 95
Asn Pro Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 546

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 546

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 547

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 547

Gly Ala Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 548

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 548

Ser Ser Tyr Glu Gly Pro Asn Pro Tyr Val Val
1 5 10

<210> 549

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 549

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cgatttcagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttagtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 550

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 550

agctacgaga tgaac 15

<210> 551

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 551

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 552

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 552

agcggetaca gcagctcttg gtttgacccc gacttcgact at 42

<210> 553

<211> 333
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 553
 cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcactg giatcagcag 120
 ctgcctggca cagccccctaa actgtctgac tacggcgcca gcaatagacc tagcggcgtg 180
 cccgatagat tcagcggctc taagtctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg 240
 caggccgaag atgaggccga ctactactgc agcagctacg agggccccaa tccttacgtg 300
 gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 554
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 554
 acaggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 555
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 555
 ggcgccagca atagacctag c 21

<210> 556
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 556
 agcagctacg agggccccaa tccttacgtg gtg 33

<210> 557

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 557

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

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

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

 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 558

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 558

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Glu Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

215

<210> 559

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400

> 559

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt cgatttcagc agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac	180
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc	300
tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca	360
gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttccttc tggcccctag cagcaagagc	420
acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgtaagg actactttcc cgagcccgtg	480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg	540
cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtctgtacag tgcccagcag ctctctgggc	600
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag	660
gtggaacca agagctgcga caagaccac accgttcccc cttgtcctgc ccccgaactg	720
ctgggaggcc ctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc	780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag	840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa	900
cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtctgtacag tgctgcacca ggactggctg	960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa	1020
accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact gcccccaagc	1080
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tctgtaaagg cttctacccc	1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc	1200
ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag	1260
tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac	1320
cactacccc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag	1359

<210> 560

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 560

```
cagtcgtgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc      60
agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcaactg gtatcagcag      120
ctgcctggca cagccccctaa actgctgatac tacggcgcca gcaatagacc tagcggcgtg      180
cccgatagat tcagcggctc taagtcctggc acaagcgcca gcctggccat tactggactg      240

caggccgaag atgaggccga ctactactgc agcagctacg agggcccca tccttacgtg      300
gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg      360
accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg      420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg      480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc      540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcacaca gacacctacag ctgccaagtg      600
accacgagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c      651
```

<210> 561

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 561

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

           50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
```

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 562

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ant i body sequence

<400> 562

Ser Tyr Glu Met Asn

1 5

<210> 563

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 563

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 564

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 564

Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Phe Asp Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 565

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 565

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Pro

85 90 95

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

100 105 110

<210> 566

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 566

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 567

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 567

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 568

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 568

Ser Ser Tyr Ala Gly Pro Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 569

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 569

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct ctiggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttca 369

<210> 570

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 570

agctacgaga tgaac 15

<210> 571

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 571

ggcatcagct ggaatagcgg ctggatcgac tacgccgaca gcgtgaaggg c 51

<210> 572

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 572

agcggctaca gcagctcttg gtttgacccc gatttcgact at 42

<210> 573

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 573

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcaactg gtatcagcag 120

ctgcctggca cagcccctaa actgctgac tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180

cccgatagat tttccggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240

caggccgagg acgaggccga ctactactgt agctcttacg ctggccccaa tccttacgtg 300

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt cta 333

<210> 574

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 574

acaggcagca gctccaatat cggagccggc tatgacgtgc ac 42

<210> 575

<211>

> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 575

ggcaacagca acagaccag c

21

<210> 576

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 576

agctcttacg ctggcccaa tccttacgtg gtg

33

<210> 577

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 577

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

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

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

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

 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450
 <210
 > 578
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 578
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

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

100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 579

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 579

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccc ccagcggctt caccttcgat agctacgaga tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccggc atcagctgga atagcggctg gatcgactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaagcggc 300

tacagcagct cttggtttga ccccgacttc gactattggg gccagggcac actggtcaca 360

gtctcttcag ccagcaccaa gggccccagc gtgttccctc tggcccctag cagcaagagc 420

acatctggcg gaacagccgc cctgggctgc ctctgaagg actactttcc cgagcccgtg 480

accgtgtcct ggaactctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agccgtgctg 540

cagagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgcccagcag ctctctgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaaccca agagctgcga caagaccac acctgtcccc ctgttcctgc cccgaactg 720
 ctgggaggcc cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc 780
 cggacccccg aagtgacctg cgtgggtggg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
 cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaaa 1020
 accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaacccagg tgtacacact gcccccaagc 1080
 agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
 tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc 1200
 cccccgtgc tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260
 tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacacc agaagtcctt gagcctgagc cctggcaag 1359

<210> 580

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 580

cagtctgttc tgacacagcc tccatctgtg tctggcgccc ctggacagag agtgaccatc 60
 agctgtacag gcagcagctc caatatcgga gccggctatg acgtgcaact gtatcagcag 120
 ctgcctggca cagcccctaa actgctgata tacggcaaca gcaacagacc cagcggcgtg 180
 cccgatagat tticcggctc taagagcggc acaagcgcca gcctggctat tactggactg 240
 caggccgagg acgaggccga ctactactgt agctcttacg ctggcccaa tccttacgtg 300
 gtgtttggcg gcggaacaaa gctgaccgtt ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctatctgg gcgcgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
 aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
 agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
 acccagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 581

<211> 990

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 581

His His His His His His Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser

1 5 10 15
Tyr Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu

20 25 30
Ala Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser

35 40 45
Arg Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asp Leu Val

50 55 60
Asn Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg

65 70 75 80
Arg Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys Glu Cys Ala

85 90 95
Asn Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala

100 105 110
Cys Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Ile Gly

115 120 125
His His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asn Ser His Phe Glu

130 135 140
Asn Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu Thr Ala Ser

145 150 155 160
Leu Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala Asp Phe Met

165 170 175
Gly Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile

180 185 190
Arg Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Lys Phe Ile

195 200 205
Ser Ala His Leu Ile Ser Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val

210 215 220

Tyr Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Ser Gly Lys
 225 230 235 240
 Ala Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly
 245 250 255
 His Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu
 260 265 270
 Ile Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu
 275 280 285
 Leu Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Phe Lys Asp Pro Lys Asn Pro Val
 290 295 300
 Val Tyr Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Lys Gly Ser Ala
 305 310 315 320
 Val Cys Met Tyr Ser Met Ser Asp Val Arg Arg Val Phe Leu Gly Pro
 325 330 335
 Tyr Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Tyr Gln Gly
 340 345 350
 Arg Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly
 355 360 365
 Gly Phe Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile Thr Phe Ala
 370 375 380
 Arg Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Met Asn Asn Arg
 385 390 395 400
 Pro Ile Val Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr Gln Ile Val
 405 410 415
 Val Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val Met Phe Ile
 420 425 430
 Gly Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile Pro Lys Glu
 435 440 445
 Thr Trp Tyr Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe
 450 455 460
 Arg Glu Pro Thr Ala Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln

465 470 475 480
 Gln Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His
 485 490 495
 Arg Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg
 500 505 510
 Asp Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ala Cys Ser Arg Tyr Phe Pro

 515 520 525
 Thr Ala Lys Arg Ala Thr Arg Ala Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro
 530 535 540
 Leu Thr His Cys Ser Asp Leu His His Asp Asn His His Gly His Ser
 545 550 555 560
 Pro Glu Glu Arg Ile Ile Tyr Gly Val Glu Asn Ser Ser Thr Phe Leu
 565 570 575
 Glu Cys Ser Pro Lys Ser Gln Arg Ala Leu Val Tyr Trp Gln Phe Gln

 580 585 590
 Arg Arg Asn Glu Glu Arg Lys Glu Glu Ile Arg Val Asp Asp His Ile
 595 600 605
 Ile Arg Thr Asp Gln Gly Leu Leu Leu Arg Ser Leu Gln Gln Lys Asp
 610 615 620
 Ser Gly Asn Tyr Leu Cys His Ala Val Glu His Gly Phe Ile Gln Thr
 625 630 635 640
 Leu Leu Lys Val Thr Leu Glu Val Ile Asp Thr Glu His Leu Glu Glu

 645 650 655
 Leu Leu His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Gly Ser Lys Thr Lys Glu Met
 660 665 670
 Ser Asn Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Val Trp Tyr Arg Asp Phe Met
 675 680 685
 Gln Leu Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp Glu Phe Cys Glu
 690 695 700
 Gln Val Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln Arg Pro Gly His

 705 710 715 720

Thr Pro Gly Asn Ser Asn Lys Trp Lys His Leu Gln Glu Asn Lys Lys
 725 730 735
 Gly Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala Pro Arg Ser Val
 740 745 750
 Asp Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 755 760 765
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 770 775 780
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 785 790 795 800
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 805 810 815
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 820 825 830
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 835 840 845
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 850 855 860
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 865 870 875 880
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 885 890 895
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 900 905 910
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 915 920 925
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 930 935 940
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 945 950 955 960
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

965 970 975
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985 990
 <210> 582
 <211> 563
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 582
 Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr
 1 5 10 15
 Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala
 20 25 30
 Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg
 35 40 45
 Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asp Leu Val Asn
 50 55 60
 Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg Arg
 65 70 75 80
 Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys Glu Cys Ala Asn
 85 90 95
 Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala Cys
 100 105 110
 Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Ile Gly His
 115 120 125
 His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asn Ser His Phe Glu Asn
 130 135 140
 Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu Thr Ala Ser Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala Asp Phe Met Gly
 165 170 175
 Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile Arg
 180 185 190

Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Lys Phe Ile Ser
195 200 205

Ala His Leu Ile Ser Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr
210 215 220

Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Ser Gly Lys Ala
225 230 235 240

Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly His
245 250 255

Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile
260 265 270

Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu
275 280 285

Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Phe Lys Asp Pro Lys Asn Pro Val Val
290 295 300

Tyr Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Lys Gly Ser Ala Val
305 310 315 320

Cys Met Tyr Ser Met Ser Asp Val Arg Arg Val Phe Leu Gly Pro Tyr
325 330 335

Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Tyr Gln Gly Arg
340 345 350

Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly Gly
355 360 365

Phe Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile Thr Phe Ala Arg
370 375 380

Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Met Asn Asn Arg Pro
385 390 395 400

Ile Val Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr Gln Ile Val Val
405 410 415

Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val Met Phe Ile Gly
420 425 430

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

435 440 445
Trp Tyr Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg

450 455 460
Glu Pro Thr Ala Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln
465 470 475 480

Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg
485 490 495

Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp
500 505 510

Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ala Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr
515 520 525

Ala Lys Ala Arg Thr Arg Ala Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
530 535 540

Thr His Cys Ser Asp Gly Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His
545 550 555 560

His His His

<210> 583

<211> 563

<212> PRT

<213> Mus musculus (Mouse)

<400> 583

Asn Tyr Ala Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr
1 5 10 15

Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala
20 25 30

Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg

35 40 45
Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asn Leu Val Asn

50 55 60
Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg Arg

65 70 75 80

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

325 330 335
 Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Tyr Gln Gly Arg
 340 345 350
 Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly Gly

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

 420 425 430
 Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Val Pro Lys Glu Thr
 435 440 445
 Trp His Asp Leu Glu Glu Ile Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg
 450 455 460
 Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln
 465 470 475 480
 Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg

 485 490 495
 Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp
 500 505 510
 Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr
 515 520 525
 Ala Lys Ala Arg Thr Arg Ala Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
 530 535 540
 Thr His Cys Ser Asp Gly Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His

 545 550 555 560
 His His His

<210> 584

<211> 563

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus (Rat)

<400> 584

Asn Tyr Ala Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr

1 5 10 15

Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala

20 25 30

Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg

35 40 45

Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asn Leu Val Asn

50 55 60

Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg Arg

65 70 75 80

Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys Glu Cys Ala Asn

85 90 95

Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala Cys

100 105 110

Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Val Gly His

115 120 125

His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Gln Asp Ser His Phe Glu Asn

130 135 140

Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu Thr Ala Ser Leu

145 150 155 160

Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala Asp Phe Met Gly

165 170 175

Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile Arg

180 185 190

Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Arg Phe Ile Ser

195 200 205

Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr

210 215 220
 Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Ser Gly Lys Ala
 225 230 235 240

 Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly His
 245 250 255
 Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile
 260 265 270
 Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu
 275 280 285
 Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Ser Lys Asp Pro Lys Asn Pro Ile Val
 290 295 300

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

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

 Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Val Pro Lys Glu Thr
 435 440 445
 Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg
 450 455 460

Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln
 465 470 475 480
 Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg
 485 490 495

Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp
 500 505 510
 Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr
 515 520 525
 Ala Lys Ala Arg Thr Arg Ala Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
 530 535 540
 Thr His Cys Ser Asp Gly Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His
 545 550 555 560

His His His

<210> 585

<211> 563

<212> PRT

<213> Canis lupus familiaris (dog)

<400> 585

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

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

100	105	110	
Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Ile Gly His			
115	120	125	
His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asp Ser His Phe Glu Asn			
130	135	140	
Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu Thr Ala Ser Leu			
145	150	155	160
Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala Asp Phe Met Gly			
165	170	175	
Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile Arg			
180	185	190	
Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Arg Phe Ile Ser			
195	200	205	
Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr			
210	215	220	
Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Thr Gly Lys Ala			
225	230	235	240
Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly His			
245	250	255	
Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile			
260	265	270	
Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu			
275	280	285	
Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Ser Lys Asp Pro Lys Asn Pro Ile Val			
290	295	300	
Tyr Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Lys Gly Ser Ala Val			
305	310	315	320
Cys Met Tyr Ser Met Ser Asp Val Arg Arg Val Phe Leu Gly Pro Tyr			
325	330	335	
Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Tyr Gln Gly Arg			
340	345	350	

Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly Gly
355 360 365

Phe Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile Thr Phe Ala Arg
370 375 380

Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Ile Asn Asn Arg Pro
385 390 395 400

Ile Met Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr Gln Ile Val Val
405 410 415

Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val Met Phe Ile Gly
420 425 430

Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile Pro Lys Glu Thr
435 440 445

Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg
450 455 460

Glu Pro Thr Pro Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln His Gln
465 470 475 480

Leu Tyr Ala Gly Ser Pro Ala Gly Leu Ala Gln Leu Pro Leu Gln Arg
485 490 495

Cys Ala Ala Tyr Gly Arg Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp
500 505 510

Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ala Ala Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Ala
515 520 525

Ala Lys Ala Arg Thr Arg Ala Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
530 535 540

Thr His Cys Ser Asp Gly Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His
545 550 555 560

His His His

<210> 586

<211> 563

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis* (Cynomolgus monkey)

<400> 586

Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr

1 5 10 15

Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala

20 25 30

Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg

35 40 45

Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asn Leu Val Asn

50 55 60

Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg Arg

65 70 75 80

Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys Glu Cys Ala Asn

85 90 95

Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala Cys

100 105 110

Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Ile Gly His

115 120 125

His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asn Ser His Phe Glu Asn

130 135 140

Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu Thr Ala Ser Leu

145 150 155 160

Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala Asp Phe Met Gly

165 170 175

Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile Arg

180 185 190

Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Arg Phe Ile Ser

195 200 205

Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr

210 215 220

Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Ser Gly Lys Ala

225					230				235				240			
Thr	His	Ala	Arg	Ile	Gly	Gln	Ile	Cys	Lys	Asn	Asp	Phe	Gly	Gly	His	
				245				250				255				
Arg	Ser	Leu	Val	Asn	Lys	Trp	Thr	Thr	Phe	Leu	Lys	Ala	Arg	Leu	Ile	
				260				265				270				
Cys	Ser	Val	Pro	Gly	Pro	Asn	Gly	Ile	Asp	Thr	His	Phe	Asp	Glu	Leu	
				275				280				285				
Gln	Asp	Val	Phe	Leu	Met	Asn	Phe	Lys	Asp	Pro	Lys	Asn	Pro	Ile	Val	
				290				295				300				
Tyr	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Ser	Ser	Asn	Ile	Phe	Lys	Gly	Ser	Ala	Val	
305				310				315				320				
Cys	Met	Tyr	Ser	Met	Ser	Asp	Val	Arg	Arg	Val	Phe	Leu	Gly	Pro	Tyr	
				325				330				335				
Ala	His	Arg	Asp	Gly	Pro	Asn	Tyr	Gln	Trp	Val	Pro	Tyr	Gln	Gly	Arg	
				340				345				350				
Val	Pro	Tyr	Pro	Arg	Pro	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Lys	Thr	Phe	Gly	Gly	
				355				360				365				
Phe	Asp	Ser	Thr	Lys	Asp	Leu	Pro	Asp	Asp	Val	Ile	Thr	Phe	Ala	Arg	
370				375				380								
Ser	His	Pro	Ala	Met	Tyr	Asn	Pro	Val	Phe	Pro	Ile	Asn	Asn	Arg	Pro	
385				390				395				400				
Ile	Met	Ile	Lys	Thr	Asp	Val	Asn	Tyr	Gln	Phe	Thr	Gln	Ile	Val	Val	
				405				410				415				
Asp	Arg	Val	Asp	Ala	Glu	Asp	Gly	Gln	Tyr	Asp	Val	Met	Phe	Ile	Gly	
				420				425				430				
Thr	Asp	Val	Gly	Thr	Val	Leu	Lys	Val	Val	Ser	Ile	Pro	Lys	Glu	Thr	
435				440				445								
Trp	His	Asp	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Leu	Glu	Glu	Met	Thr	Val	Phe	Arg	
450				455				460								
Glu	Pro	Thr	Thr	Ile	Ser	Ala	Met	Glu	Leu	Ser	Thr	Lys	Gln	Gln	Gln	
465				470				475				480				

Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Ile Ala Gln Leu Pro Leu His Arg
485 490 495

Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp
500 505 510

Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr
515 520 525

Ala Lys Ala Arg Thr Arg Ala Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
530 535 540

Thr His Cys Ser Asp Gly Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His
545 550 555 560

His His His

<210> 587

<211> 563

<212> PRT

<213> Sus scrofa (Pig)

<400> 587

Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr
1 5 10 15

Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala
20 25 30

Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg
35 40 45

Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asn Leu Val Asn

50 55 60

Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg Arg
65 70 75 80

Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys Glu Cys Ala Asn
85 90 95

Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala Cys
100 105 110

Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Ile Gly His

115 120 125

His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asp Ser His Phe Glu Asn

130 135 140

Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu Thr Ala Ser Leu

145 150 155 160

Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala Asp Phe Met Gly

165 170 175

Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile Arg

180 185 190

Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Arg Phe Ile Ser

195 200 205

Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr

210 215 220

Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Thr Gly Lys Ala

225 230 235 240

Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly His

245 250 255

Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile

260 265 270

Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu

275 280 285

Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Ser Lys Asp Pro Lys Asn Pro Val Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Tyr Gln Gly Arg

340 345 350

Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly Gly

355 360 365
Phe Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile Thr Phe Ala Arg

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

435 440 445
Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg
450 455 460
Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln
465 470 475 480
Leu Tyr Val Gly Ser Ala Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg
485 490 495
Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp

500 505 510
Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr
515 520 525
Ala Lys Ala Arg Thr Arg Ala Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
530 535 540
Thr His Cys Ser Asp Gly Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His
545 550 555 560
His His His

<210> 588

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 588

Ser Tyr Xaa Met Xaa

1 5

<210> 589

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<

<400> 589

Ser Tyr Ala Met Xaa

1 5

<210> 590

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 590

Ala Ile Gly Xaa Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Xaa Gly

1 5 10 15

<210> 591

<211>

16

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 591

Ala Ile Gly Xaa Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 592

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 592

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Xaa Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 593

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 593

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Trp Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 594

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 594

Arg Asp Asp Tyr Thr Ser Arg Asp Ala Phe Asp Xaa

1 5 10

<210> 595

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 595

Thr Gly Ser Ser Ser Xaa Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 596

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial
 <220><223> antibody sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 596
 Tyr Asp Asp Leu Xaa Pro Ser
 1 5
 <210> 597
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> artificial
 <220><223>
 > antibody sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 597
 Gly Xaa Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 598
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> artificial
 <220><223> antibody sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 598
 Xaa Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 599
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> artificial
 <220><223> antibody sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 599

Xaa Ser Tyr Xaa Gly Xaa Asn Pro Tyr Val Val

1 5 10

<210> 600
 <211> 750
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 600

Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr Lys

1 5 10 15

Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala Asn

20 25 30

Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg Leu

35 40 45

Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asp Leu Val Asn Ile

50 55 60

Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg Arg Asp

65 70 75 80

Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys Glu Cys Ala Asn Phe

85 90 95
 Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala Cys Gly
 100 105 110
 Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Ile Gly His His

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

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

 245 250 255
 Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile Cys
 260 265 270
 Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu Gln
 275 280 285
 Asp Val Phe Leu Met Asn Phe Lys Asp Pro Lys Asn Pro Val Val Tyr
 290 295 300
 Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Lys Gly Ser Ala Val Cys

 305 310 315 320
 Met Tyr Ser Met Ser Asp Val Arg Arg Val Phe Leu Gly Pro Tyr Ala
 325 330 335

His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Tyr Gln Gly Arg Val
 340 345 350
 Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly Gly Phe
 355 360 365
 Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile Thr Phe Ala Arg Ser
 370 375 380
 His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Met Asn Asn Arg Pro Ile
 385 390 395 400
 Val Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr Gln Ile Val Val Asp
 405 410 415
 Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val Met Phe Ile Gly Thr
 420 425 430
 Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile Pro Lys Glu Thr Trp
 435 440 445
 Tyr Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg Glu
 450 455 460
 Pro Thr Ala Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln Leu
 465 470 475 480
 Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg Cys
 485 490 495
 Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp Pro
 500 505 510
 Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ala Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr Ala
 515 520 525
 Lys Arg Arg Thr Arg Arg Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu Thr
 530 535 540
 His Cys Ser Asp Leu His His Asp Asn His His Gly His Ser Pro Glu
 545 550 555 560
 Glu Arg Ile Ile Tyr Gly Val Glu Asn Ser Ser Thr Phe Leu Glu Cys
 565 570 575
 Ser Pro Lys Ser Gln Arg Ala Leu Val Tyr Trp Gln Phe Gln Arg Arg

580 585 590
 Asn Glu Glu Arg Lys Glu Glu Ile Arg Val Asp Asp His Ile Ile Arg
 595 600 605
 Thr Asp Gln Gly Leu Leu Leu Arg Ser Leu Gln Gln Lys Asp Ser Gly
 610 615 620
 Asn Tyr Leu Cys His Ala Val Glu His Gly Phe Ile Gln Thr Leu Leu

 625 630 635 640
 Lys Val Thr Leu Glu Val Ile Asp Thr Glu His Leu Glu Glu Leu Leu
 645 650 655
 His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Gly Ser Lys Thr Lys Glu Met Ser Asn
 660 665 670
 Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Val Trp Tyr Arg Asp Phe Met Gln Leu
 675 680 685
 Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp Glu Phe Cys Glu Gln Val

 690 695 700
 Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln Arg Pro Gly His Thr Pro
 705 710 715 720
 Gly Asn Ser Asn Lys Trp Lys His Leu Gln Glu Asn Lys Lys Gly Arg
 725 730 735
 Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala Pro Arg Ser Val
 740 745 750

 <210> 601
 <211> 752
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

 <400
 > 601
 Asn Tyr Ala Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr
 1 5 10 15
 Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala
 20 25 30
 Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg
 35 40 45

Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asn Leu Val Asn
50 55 60

Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser Tyr Thr Arg Arg
65 70 75 80

Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys Glu Cys Ala Asn
85 90 95

Phe Ile Lys Val Leu Glu Ala Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala Cys
100 105 110

Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile Glu Val Gly His
115 120 125

His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Gln Asp Ser His Phe Glu Asn
130 135 140

Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu Thr Ala Ser Leu
145 150 155 160

Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala Asp Phe Met Gly
165 170 175

Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile Arg
180 185 190

Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Arg Phe Ile Ser
195 200 205

Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr
210 215 220

Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Ser Gly Lys Ala
225 230 235 240

Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly His
245 250 255

Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile
260 265 270

Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu
275 280 285

Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Ser Lys Asp Pro Lys Asn Pro Ile Val

290 295 300
 Tyr Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Lys Gly Ser Ala Val
 305 310 315 320

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

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

 Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg
 450 455 460
 Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln
 465 470 475 480
 Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg
 485 490 495
 Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp
 500 505 510

 Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr
 515 520 525
 Ala Lys Arg Arg Thr Arg Arg Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
 530 535 540

Thr His Cys Ser Asp Leu Gln His His Asp Asn His His Gly Pro Ser
 545 550 555 560
 Leu Glu Glu Arg Ile Ile Tyr Gly Val Glu Asn Ser Ser Thr Phe Leu
 565 570 575

Glu Cys Ser Pro Lys Ser Gln Arg Ala Leu Val Tyr Trp Gln Phe Gln
 580 585 590
 Arg Arg Asn Glu Asp Arg Lys Glu Glu Ile Arg Met Gly Asp His Ile
 595 600 605
 Ile Arg Thr Glu Gln Gly Leu Leu Leu Arg Ser Leu Gln Lys Lys Asp
 610 615 620
 Ser Gly Asn Tyr Leu Cys His Ala Val Glu His Gly Phe Met Gln Thr
 625 630 635 640

Leu Leu Lys Val Thr Leu Glu Val Ile Asp Thr Glu His Leu Glu Glu
 645 650 655
 Leu Leu His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Gly Ser Lys Ile Lys Glu Met
 660 665 670
 Ser Ser Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Val Trp Tyr Arg Asp Phe Met
 675 680 685
 Gln Leu Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp Glu Phe Cys Glu
 690 695 700

Gln Val Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln Arg Pro Gly His
 705 710 715 720
 Ser Gln Gly Ser Ser Asn Lys Trp Lys His Met Gln Glu Ser Lys Lys
 725 730 735
 Gly Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala Pro Arg Ser Val
 740 745 750

<210> 602

<211> 772

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 602

Met Gly Trp Leu Thr Arg Ile Val Cys Leu Phe Trp Gly Val Leu Leu

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ala Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu

20 25 30

Lys Leu Ser Tyr Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe

35 40 45

Asn Gly Leu Ala Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Leu Val Asn Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser

85 90 95

Tyr Thr Arg Arg Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys

100 105 110

Glu Cys Ala Asn Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His

115 120 125

Leu Tyr Ala Cys Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile

130 135 140

Glu Ile Gly His His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asn Ser

145 150 155 160

His Phe Glu Asn Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu

165 170 175

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

180 185 190

Asp Phe Met Gly Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His

195 200 205

His Pro Ile Arg Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro

210 215 220

Arg Phe Ile Ser Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp

225 230 235 240

Asp Lys Val Tyr Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His

245 250 255
Ser Gly Lys Ala Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp

260 265 270
Phe Gly Gly His Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys

275 280 285
Ala Arg Leu Ile Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His

290 295 300
Phe Asp Glu Leu Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Phe Lys Asp Pro Lys

305 310 315 320
Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Lys

325 330 335
Gly Ser Ala Val Cys Met Tyr Ser Met Ser Asp Val Arg Arg Val Phe

340 345 350
Leu Gly Pro Tyr Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro

355 360 365
Tyr Gln Gly Arg Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys

370 375 380
Thr Phe Gly Gly Phe Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile

385 390 395 400
Thr Phe Ala Arg Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Ile

405 410 415
Asn Asn Arg Pro Ile Met Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr

420 425 430
Gln Ile Val Val Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val

435 440 445
Met Phe Ile Gly Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile

450 455 460
Pro Lys Glu Thr Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met

465 470 475 480
Thr Val Phe Arg Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr

485 490 495

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

740 745 750
 Glu Asn Lys Lys Gly Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala
 755 760 765
 Pro Arg Ser Val
 770
 <210> 603

 <211> 752
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 603
 Asn Tyr Ala Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr
 1 5 10 15
 Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe Asn Gly Leu Ala
 20 25 30
 Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu Glu Arg Ser Arg
 35 40 45
 Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe Asn Leu Val Asn

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

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

Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His His Pro Ile Arg

180 185 190

Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro Arg Phe Ile Ser

195 200 205

Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr

210 215 220

Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Ser Gly Lys Ala

225 230 235 240

Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly His

245 250 255

Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile

260 265 270

Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu

275 280 285

Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Ser Lys Asp Pro Lys Asn Pro Ile Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Tyr Gln Gly Arg

340 345 350

Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Ile Asn Asn Arg Pro

385 390 395 400

Ile Met Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr Gln Ile Val Val

405 410 415

Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val Met Phe Ile Gly

420 425 430
Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Val Pro Lys Glu Thr

435 440 445
Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg

450 455 460
Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln

465 470 475 480
Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg

485 490 495
Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp

500 505 510
Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr

515 520 525
Ala Lys Arg Arg Thr Arg Arg Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu

530 535 540
Thr His Cys Ser Asp Leu Gln His His Asp Asn His His Gly His Ser

545 550 555 560
Leu Glu Glu Arg Ile Ile Tyr Gly Val Glu Asn Ser Ser Thr Phe Leu

565 570 575
Glu Cys Ser Pro Lys Ser Gln Arg Ala Leu Val Tyr Trp Gln Phe Gln

580 585 590
Arg Arg Asn Glu Asp Arg Lys Glu Glu Ile Arg Val Gly Asp His Ile

595 600 605
Ile Arg Thr Glu Gln Gly Leu Leu Leu Arg Ser Leu Gln Lys Lys Asp

610 615 620
Ser Gly Asn Tyr Leu Cys His Ala Val Glu His Gly Phe Met Gln Thr

625 630 635 640
Leu Leu Lys Val Thr Leu Glu Val Ile Asp Thr Glu His Leu Glu Glu

645 650 655
Leu Leu His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Gly Ser Lys Thr Lys Glu Met

660 665 670

Ser Ser Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Val Trp Tyr Arg Asp Phe Met
675 680 685

Gln Leu Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp Glu Phe Cys Glu

690 695 700

Gln Val Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln Arg Pro Gly His
705 710 715 720

Ser Gln Gly Ser Ser Asn Lys Trp Lys His Met Gln Glu Ser Lys Lys
725 730 735

Gly Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala Pro Arg Ser Val
740 745 750

<210> 604

<211> 772

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 604

Met Gly Trp Phe Ser Arg Ile Val Cys Leu Phe Trp Gly Val Leu Leu
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ala Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu
20 25 30

Lys Leu Ser Tyr Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe
35 40 45

Asn Gly Leu Ala Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu
50 55 60

Glu Arg Ser Arg Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe
65 70 75 80

Asn Leu Val Asn Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser
85 90 95

Tyr Thr Arg Arg Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys
100 105 110

Glu Cys Ala Asn Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His
115 120 125

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

 Asp Phe Met Gly Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His
 195 200 205
 His Pro Ile Arg Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro
 210 215 220
 Arg Phe Ile Ser Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp
 225 230 235 240
 Asp Lys Val Tyr Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His
 245 250 255

 Thr Gly Lys Ala Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp
 260 265 270
 Phe Gly Gly His Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys
 275 280 285
 Ala Arg Leu Ile Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His
 290 295 300
 Phe Asp Glu Leu Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Ser Lys Asp Pro Lys
 305 310 315 320

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

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

 Met Phe Ile Gly Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile
 450 455 460
 Pro Lys Glu Thr Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met
 465 470 475 480
 Thr Val Phe Arg Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr
 485 490 495
 Lys Gln Gln Gln Leu Tyr Val Gly Ser Ala Ala Gly Val Ala Gln Leu
 500 505 510

 Pro Leu His Arg Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys
 515 520 525
 Leu Ala Arg Asp Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg
 530 535 540
 Tyr Phe Pro Thr Ala Lys Arg Arg Thr Arg Arg Gln Asp Ile Arg Asn
 545 550 555 560
 Gly Asp Pro Leu Thr His Cys Ser Asp Leu Gln His His Asp Asn His
 565 570 575

 Arg Gly His Asn Phe Glu Glu Arg Ile Ile Tyr Gly Val Glu Asn Ser
 580 585 590
 Ser Thr Phe Leu Glu Cys Ser Pro Lys Ser Gln Arg Ala Leu Val Tyr
 595 600 605
 Trp Gln Phe Gln Arg Arg Asn Glu Glu Arg Lys Glu Glu Ile Arg Val
 610 615 620

Asp Asp His Ile Ile Arg Thr Glu Gln Gly Leu Leu Leu Arg Ser Leu
625 630 635 640

Gln Arg Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Leu Cys His Ala Val Glu His Gly
645 650 655

Phe Met Gln Thr Leu Leu Lys Val Thr Leu Glu Val Ile Asp Thr Glu
660 665 670

His Leu Glu Glu Leu Leu His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Ser Ser Lys
675 680 685

Thr Lys Glu Met Ser Asn Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Ile Trp Tyr
690 695 700

Arg Asp Phe Met Gln Leu Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp
705 710 715 720

Glu Phe Cys Glu Gln Val Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln
725 730 735

Arg Pro Gly His Thr Gln Gly Asn Ser Asn Lys Trp Lys His Leu Gln
740 745 750

Glu Asn Lys Lys Cys Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala
755 760 765

Pro Arg Ser Val
770

<210> 605

<211> 772

<212> PRT

<213> Canis lupus familiaris

<400> 605

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

Thr Ala Thr Ala Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu
20 25 30

Lys Leu Ser Tyr Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Ser Val Ile Thr Phe
35 40 45

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

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

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

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

290					295					300									
Phe	Asp	Glu	Leu	Gln	Asp	Val	Phe	Leu	Met	Asn	Ser	Lys	Asp	Pro	Lys				
305					310					315					320				
Asn	Pro	Ile	Val	Tyr	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Ser	Ser	Asn	Ile	Phe	Lys				
325					330					335									
Gly	Ser	Ala	Val	Cys	Met	Tyr	Ser	Met	Ser	Asp	Val	Arg	Arg	Val	Phe				
340					345					350									
Leu	Gly	Pro	Tyr	Ala	His	Arg	Asp	Gly	Pro	Asn	Tyr	Gln	Trp	Val	Pro				
355					360					365									
Tyr	Gln	Gly	Arg	Val	Pro	Tyr	Pro	Arg	Pro	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Lys				
370					375					380									
Thr	Phe	Gly	Gly	Phe	Asp	Ser	Thr	Lys	Asp	Leu	Pro	Asp	Asp	Val	Ile				
385					390					395					400				
Thr	Phe	Ala	Arg	Ser	His	Pro	Ala	Met	Tyr	Asn	Pro	Val	Phe	Pro	Ile				
405					410					415									
Asn	Asn	Arg	Pro	Ile	Met	Ile	Lys	Thr	Asp	Val	Asn	Tyr	Gln	Phe	Thr				
420					425					430									
Gln	Ile	Val	Val	Asp	Arg	Val	Asp	Ala	Glu	Asp	Gly	Gln	Tyr	Asp	Val				
435					440					445									
Met	Phe	Ile	Gly	Thr	Asp	Val	Gly	Thr	Val	Leu	Lys	Val	Val	Ser	Ile				
450					455					460									
Pro	Lys	Glu	Thr	Trp	His	Asp	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Leu	Glu	Glu	Met				
465					470					475					480				
Thr	Val	Phe	Arg	Glu	Pro	Thr	Pro	Ile	Ser	Ala	Met	Glu	Leu	Ser	Thr				
485					490					495									
Lys	Gln	His	Gln	Leu	Tyr	Ala	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Leu	Ala	Gln	Leu				
500					505					510									
Pro	Leu	Gln	Arg	Cys	Ala	Ala	Tyr	Gly	Arg	Ala	Cys	Ala	Glu	Cys	Cys				
515					520					525									
Leu	Ala	Arg	Asp	Pro	Tyr	Cys	Ala	Trp	Asp	Gly	Ala	Ala	Cys	Ser	Arg				
530					535					540									

Tyr Phe Pro Ala Ala Lys Arg Arg Thr Arg Arg Gln Asp Ile Arg Asn
545 550 555 560

Gly Asp Pro Leu Thr His Cys Ser Asp Leu Gln His His Asp Asn His
565 570 575

His Ser His Ser Leu Glu Glu Arg Ile Ile Tyr Gly Val Glu Asn Ser
580 585 590

Ser Thr Phe Leu Glu Cys Ser Pro Lys Ser Gln Arg Ala Leu Val Tyr
595 600 605

Trp Gln Phe Gln Arg Arg Asn Glu Glu Arg Lys Glu Glu Ile Arg Val
610 615 620

Asp Asp His Ile Ile Arg Thr Glu Gln Gly Leu Leu Leu Arg Ser Leu
625 630 635 640

Gln Arg Lys Asp Ser Gly Asn Tyr Leu Cys His Ala Val Glu His Gly
645 650 655

Phe Met Gln Thr Leu Leu Lys Val Thr Leu Glu Val Ile Asp Thr Glu
660 665 670

His Leu Glu Glu Leu Leu His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Gly Ser Lys
675 680 685

Thr Lys Glu Ile Ser Asn Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Val Trp Tyr
690 695 700

Arg Asp Phe Met Gln Leu Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp
705 710 715 720

Glu Phe Cys Glu Gln Val Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln
725 730 735

Arg Pro Gly His Thr Gln Gly Asn Ser Asn Lys Trp Lys His Leu Gln
740 745 750

Glu Asn Lys Lys Gly Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala
755 760 765

Pro Arg Ser Val
770

<210> 800

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 800

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 801

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 801

Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 802

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 802

Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 803

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 803

Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 804

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 804

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 805

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 805

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Tyr Leu His

1

5

10

<210> 806

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 806

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1

5

<210> 807

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 807

Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1

5

<210> 808

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 808

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggett cacttcagc agctactaca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat 180
cccgcagcgc tgaaggaccg gttcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga gcagcctgag agccgaggat accgccgtgt actactgtgt tagaggcgga 300
cagggcgcca tggattattg gggccaggga accacagtga ccgtgtcatc a 351

<210> 809
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 809

gagattgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtctctta gccctggcga aagagccaca 60
ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct 120
ggacaggccc ctcggtgct gattaagtac gccagccagt ccatcagcgg catccctgcc 180
agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttcacctga ccatcaccag cctggaacct 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggctacagct tcccctacac atttggcgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 810
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> antibody sequence
<400> 810

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

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

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 811

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 811

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

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

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

35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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> 812

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 812

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccitcagc agctactaca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat 180

cccgacagcg tgaaggaccg gttcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga gcagcctgag agccgaggat accgccgtgt actactgtgt tagaggcgga 300

caggcgccca tggattattg gggccaggga accacagtga ccgtgtcacc agccagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc tctggcccct agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420

gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 480
 ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
 tctctgagca gcgtcgtgac agtgcccagc agctctcttg gcacccagac ctacatctgc 600
 aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc 660
 gacaagacct acacctgtcc cctttgtcct gccccgaac tgctgggagg cctttccgtg 720
 ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacaggac cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac 840
 ggcggtggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagtacaa cagcacctac 900
 cgggtggtgt ccgtgctgac agtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaaggtgt ccaacaagcc cctgcctgcc cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
 ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcccccaa gcaggacga gctgaccaag 1080
 aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggtttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat tcttctgta cagcaagctg accgtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260
 aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgagcctga gccctggcaa g 1341

<210> 813

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 813

gagattgtgc tgacacagtc tcccgcaca ctgtctctta gccctggcga aagagccaca 60
 ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct 120
 ggacaggccc ctcggtgct gattaagtac gccagccagt ccatcagcgg catccctgcc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttaccctga ccatcaccag cctggaacct 240
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggctacagct tcccctacac atttggcgga 300
 ggcaccaagc tggaatcaa acgaaccgtg gccgtccca gcgtgttcat cttcccacct 360
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 cccgcgagg ccaaggtgca gtggaagtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 814

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 814

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 815

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 815

Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 816

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 816

Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 817

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 817

Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 818

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 818

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

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 819

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 819

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 820

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 820

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 821

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 821

Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 822

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 822

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg	60
tcttgtgccg cctctggctt cccattcagc agctactaca tgagctgggt cgcacaggcc	120
cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat	180
cccgcacgcg tgaaggaccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240

ctgcagatga gcagcctgag agccgaggat accgccgtgt actacttgt tagaggcgga	300
cagggcgcca tggattattg gggccaggga accacagtga ccgtgtcatc a	351

<210> 823

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 823

gagattgtgc tgacacagtc tcccgcaca ctgtctctta gccctggcga aagagccaca	60
ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct	120
ggacaggccc ctcggtgct gattaagtac gccagccagt ccatcagcgg catccctgcc	180
agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttcacctga ccatcaccag cctggaacct	240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggctacagct tccctacac atttggcgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa a	321

<210> 824

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 824

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	

Ser Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

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

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 825
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 825
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Tyr

 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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> 826

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 826

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggttcaac ctggcggctc tctgagactg	60
tcttggtgccg cctctggctt cccattcagc agctactaca tgagctgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat	180
cccgcacgcg tgaaggaccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga gcagcctgag agccgaggat accgccgtgt actactgtgt tagaggcgga	300

cagggcgcca tggattattg gggccaggga accacagtga ccgtgtcatc agccagcacc 360

aaggggcccca gcgtgttccc tctggcccct agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420

gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 480

ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

tctctgagca gcgtcgtgac agtgcctcag agctctctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc 660

gacaagacc acacctgtcc cccttctcct gccccgaac tgctgggagg cccttcctg 720

ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgctgggtgg tggatgtgtc ccacaggac cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagtaca cagcacctac 900

cgggtgggtg ccgtgctgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtg ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020

ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgccccaa gcaggacga gctgaccaag 1080

aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggtttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat tcttctgta cagcaagctg accgtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgagcctga gccctggcaa g 1341

<210> 827

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 827

gagattgtgc tgacacagtc tcccgcaca ctgtctetta gccctggcga aagagccaca 60

ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct 120

ggacaggccc ctcggtgtc gattaagtac gccagccagt ccatcagcgg catccctgcc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttcacctga ccatcaccag cctggaacct 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggctacagct tcccctacac atttggcggg 300

ggcaccaagc tggaatcaa acgaaccgtg gccgtccca gcgtgttcat ctccccacct 360

agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gccctgtgaa caactttac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 828

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 828

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 829

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 829

Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 830

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 830

Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 831

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 831

Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 832

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 832

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 833

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 833

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 834

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 834

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 835

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 835

Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 836

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 836

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggttcagc tcggcggatc tctgagactg	60
tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctactaca tgagctgggt ccgacaggcc	120
cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat	180
cccgacagcg tgaaggaccg gttcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgtac	240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gaaaggtgga	300
cagggcgcca tggactattg gggccaggga acaacagtga ccgtgtcctc a	351

<210> 837

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 837

gagattgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtctctta gccctggcga aagagccaca	60
ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct	120
ggacaggccc ctcggtgct gatctactat gccagccagt ccatcagcgg catccccgcc	180
agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttcacctga ccataagcag cctggaacct	240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggctacagct tcccctacac atttggcgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa a	321

<210> 838

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 838

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	

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

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

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

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

275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

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

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 839
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 839
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Tyr

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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> 840

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 840

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggttcagc tcggcggatc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcagc agctactaca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat 180
 cccgacagcg tgaaggaccg gttcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gaaaggtgga 300
 cagggcgcca tggactattg gggccaggga acaacagtga ccgtgtcctc agccagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc tctggcccct agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420
 gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 480
 ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
 tctctgagca gcgtcgtgac agtgcaccagc agctctctgg gcaccagac ctacatctgc 600
 aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc 660
 gacaagacc acacctgtcc cccttctcct gccccgaac tgctgggagg cccttcctgt 720
 ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacaggac cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac 840
 ggctggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagtaca cagcacctac 900
 cgggtggtgt ccgtcgtgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaagggtt ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
 ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca ctgcccccaa gcaggacga gctgaccaag 1080
 aaccaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcat tcttctgta cagcaagctg accgtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260
 aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgagcctga gccctggcaa g 1341

<210> 841
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 841

gagattgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtctctta gccctggcga aagagccaca 60
 ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct 120
 ggacaggccc ctcggtgtgt gatctactat gccagccagt ccatcagcgg catccccgcc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttaccctga ccataagcag cctggaacct 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggctacagct tcccctacac atttggcgga 300
 ggaccaagc tggaatcaa acgaaccgtg gccgtccca gcgtgttcac cttcccacct 360
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 842

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 842

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Leu Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 843

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 843

Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 844

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 844

Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 845

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 845

Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 846

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 846

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 847

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 847

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Tyr Leu His
 1 5 10

<210> 848

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 848

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

<210> 849

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 849

Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 850

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 850

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctgctgcagc ttggcggatc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctactaca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat 180

cccgcacgcg tgaaggaccg gttcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgaac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gaaaggtgga 300

cagggcgcca tggactattg gggccaggga acaacagtga ccgtgtcctc a 351

<210> 851

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 851

gagattgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtctctta gccctggcga aagagccaca 60

ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct 120

ggacaggccc ctcggtgct gattaagtac gccagccagt ccatcagcgg catccctgcc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttcacctga ccataagcag cctggaacct 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggctacagct tcccctacac atttgcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 852

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 852

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Leu Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ile Lys Ser Gly Gly Tyr Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Gly Gly Gln Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

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

260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

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

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

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 853
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 853
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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> 854

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 854

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctgctgcagc ttggcggatc tctgagactg 60
tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctactaca tgagctgggt ccgacaggcc 120
cctggcaaag gacttgaatg ggtgtccacc atcatcaaga gcggcggcta cgcctactat 180
cccgacagcg tgaaggaccg gttcaccatc tccagagaca acagcaagaa caccctgaac 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgt gaaaggtgga 300
cagggcgcca tggactattg gggccaggga acaacagtga ccgtgtcctc agccagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc tctggcccct agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420
gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcccc tgaccgtgtc ctggaactct 480
ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
tctctgagca gcgtcgtgac agtgcaccagc agctctctgg gcaccagac ctacatctgc 600
aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgc 660
gacaagacc acacctgtcc cccttgtcct gccccgaac tgctgggagg cccttcctgtg 720
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780

tgctgggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagtaca cagcacctac 900
cgggtgggtgt ccgtgtgac agtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaagggtgt ccaacaagcc cctgcctgcc cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
ggccagcccc gcgaaccccc ggtgtacaca ctgcccccaa gcaggacga gctgaccaag 1080
aaccagggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200

gacggetcat tcttctgtga cagcaagctg accgtggaca agtcccgggtg gcagcagggc 1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
ctgagcctga gccctggcaa g 1341

<210> 855

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 855

gagattgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtctctta gccctggcga aagagccaca 60
ctgagctgta gagccagcca gagcatcggc gattacctgc actggtatca gcagaagcct 120

ggacaggccc ctcggtgct gattaagtac gccagccagt ccatcagcgg catccctgcc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgat ttcacctga ccataagcag cctggaacct 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ggtacagct tccctacac atttggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa acgaaccgtg gccgtccca gcggttcat cttccacct 360

agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 856

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 856

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Thr Glu Gly Ser Gly Val Gly Thr Ser Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Met Leu Gly Gly Gly Asn Pro Leu Asp Tyr Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 857

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 857

Ser Tyr Ala Val His

1 5

<210> 858

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 858

Ser Thr Glu Gly Ser Gly Val Gly Thr Ser Tyr Thr Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 859

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 859

Met Leu Gly Gly Gly Asn Pro Leu Asp Tyr Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 860

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 860

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Glu Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Ser Ser Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 861

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 861

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Glu Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 862

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 862

Tyr Ser Asp Phe Arg Pro Ser

1 5

<210> 863

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 863

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ser Gln Val

1 5 10

<210> 864

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 864

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggtt cacctttaga agctatgccg tgcactgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gactggaatg ggtgtccagc accgaaggct ctggcgtggg cacaagctac 180

accgattctg tgaaggcgag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaatgctc 300

ggcggaggca accctctgga ctacctgat tattggggcc agggcacct ggtcacagtc 360

tcttca 366

<210> 865

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 865

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caatctcggc gagggtatg acgtgactg gtatcagcag 120

ctgcctggca agggccctaa actgctgac tactacagcg acttcagacc cagcggcgtg 180

tccgatagat tcagcggctc taagagcggc acatctgcc gcctggccat ctctggactg 240

cagagcgaag atgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgatagcct gagcagccaa 300

gtttttggcg gcggaacca agtgaccgtg cta 333

<210> 866

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 866

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr

20 25 30
Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ser Thr Glu Gly Ser Gly Val Gly Thr Ser Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Met Leu Gly Gly Gly Asn Pro Leu Asp Tyr Leu Asp Tyr Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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> 867

 <211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 867

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Glu Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Ser Ser Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 868

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 868

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcggg ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtgccg ccagcggctt cacccttaga agctatgccg tgcactgggt ccgacaggcc	120
cctggaaaag gactggaatg ggtgtccagc accgaaggct ctggcgtggg cacaagctac	180
accgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaatgtc	300
ggcggaggca accctctgga ctacctggat tattggggcc agggcaccct ggtcacagtc	360
tcttcagcca gcaccaaggg cccagcgtg ttcctctctg cccctagcag caagagcaca	420
tctggcggaa cagccgccct gggctgcctc gtgaaggact actttcccga gcccgtagcc	480
gtgtcctgga actctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca ctttccagc cgtgctgcag	540
agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc ccagcagctc tctgggcacc	600
cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaagtg	660
gaaccaaga gctgcgacaa gaccacacc tgtccccctt gtcctgcccc cgaactgctg	720
ggaggccctt ccgtgttctt gttccccca aagcccaagg acacctgat gatcagccgg	780
acccccgaag tgacctgctt ggtggtggat gtgtcccacg aggacctga agtgaagtgc	840
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacccaaga ccaagcctag agaggaacag	900
tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgagaaaacc	1020
atcagcaagg ccaagggccg gccccgcgaa cccaggtgt acacactgcc cccaagcagg	1080
gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctaccctec	1140
gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc cagcccgaga acaactaaa gaccaccccc	1200
cctgtgtctg acagcgacgg ctcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtc	1260
cgggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgagccct gcacaaccac	1320
tacaccaga agtccctgag cctgagccct ggcaag	1356

<210> 869

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 869

```

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc      60
agctgtagcg gcagcagctc caatctcggc gagggctatg acgtgcaactg gtatcagcag      120
ctgcctggca agggccctaa actgctgata tactacagcg acttcagacc cagcggcgtg      180
tccgatagat tcagcggctc taagagcggc acatctgcca gcctggccat ctctggactg      240
cagagcgaag atgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgatagcct gagcagccaa      300
gtttttggcg gcggaacca agtgaccgtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg      360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg      420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg      480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc      540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcaccaca gatcctacag ctgccaagtg      600
accacagagg gcagcacctg ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c              651

```

<210> 870

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 870

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

```

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

65              70              75              80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```

85 90 95
Ala Arg Met Leu Gly Gly Gly Asn Pro Leu Asp Tyr Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 871

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 871

Ser Tyr Ala Val His

1 5

<210> 872

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 872

Ser Thr Glu Gly Ser Gly Val Gly Thr Ser Tyr Thr Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 873

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 873

Met Leu Gly Gly Gly Asn Pro Leu Asp Tyr Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 874

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 874

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Glu Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser

85 90 95

Leu Ser Ser Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 875

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 875

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Glu Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 876

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 876

Tyr Ser Asp Phe Arg Pro Ser

1 5

<210> 877

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 877

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ser Gln Val

1 5 10

<210> 878

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 878

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccittaga agctatgccg tgcaactgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gactggaatg ggtgtccagc accgaaggct ctggcgtggg cacaagctac 180

accgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaatgctc 300

ggcggaggca accctctgga ctacctggat tattggggcc agggcaccct ggtcacagtc 360

tcttca 366

<210> 879

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 879

cagtctgttc tgacacagcc tcctagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60

agctgtagcg gcagcagctc caatctcggc gagggctatg acgtgcaactg gtatcagcag 120

ctgcctggca aggccctaa actgtgatc tactacagcg acttcagacc cagcggcgtg 180

tccgatagat tcagcggctc taagagcggc acatctgcca gcctggccat ctctggactg 240

cagagcgaag atgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgatagcct gagcagccaa 300

gtttttggcg gcggaaccca agtgaccgtg cta 333

<210> 880

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 880

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Thr Glu Gly Ser Gly Val Gly Thr Ser Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Met Leu Gly Gly Gly Asn Pro Leu Asp Tyr Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

 225 230 235 240
 Gly Ser Ala Ala Ala His His His His His His
 245 250
 <210> 881
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> antibody sequence
 <400> 881
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Glu Gly
 20 25 30

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

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

130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 882

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 882

gaagttcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggttcaac ctggcggatc tctgagactg 60
agctgtgccg ccagcggcctt cacctttaga agctatgccg tgcactgggt ccgacaggcc 120
cctggaaaag gactggaatg ggtgtccagc accgaaggct ctggcgtggg cacaagctac 180
accgattctg tgaaggcgag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaatgctc 300
ggcggaggca accctctgga ctacctggat tattggggcc agggcaccct ggtcacagtc 360

tcttcagcct ccaccaaggg cccatcggtg ttccccctgg caccctctc caagagcacc 420
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtgga caagaaagtt 660
gagcccaaat cttgtgcagc gggttctgaa caaaaactca tctcagaaga ggatctgtct 720
ggatcagcgg ccgcccatac tcatcatcat cat 753

<210> 883

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antibody sequence

<400> 883

cagtctgttc tgacacagcc tcttagcgcc tctggcacac ctggacagag agtgaccatc 60
agctgttagcg gcagcagctc caatctcggc gagggctatg acgtgcaactg gtatcagcag 120
ctgcctggca aggccccctaa actgctgatac tactacagcg acttcagacc cagcggcgtg 180
tccgatagat tcagcggttc taagagcggc acatctgcca gcctggccat ctctggactg 240
cagagcgaag atgaggccga ctactattgc gccgcctggg atgatacct gagcagccaa 300
gtttttggcg gcggaaccca agtgaccgtg ctaggccagc ctaaagccgc ccctagcgtg 360

accctgttcc ctccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctatcctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac caccctagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaagtg 600
accacagagg gcagcaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgcag c 651

<210> 884

<211> 563

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus (Rabbit)

<400> 884

Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu Lys Leu Ser Tyr

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

65 70 75 80
Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Arg Glu Cys Ala Asn

85 90 95
 Phe Ile Lys Val Leu Lys Val Tyr Asn Gln Thr His Leu Tyr Ala Cys
 100 105 110
 Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Val Gly Ile Gly His
 115 120 125
 His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asp Ser His Phe Glu Asn

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

 195 200 205
 Ala His Leu Ile Pro Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp Asp Lys Val Tyr
 210 215 220
 Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His Ser Gly Lys Ala
 225 230 235 240
 Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp Phe Gly Gly His
 245 250 255
 Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys Ala Arg Leu Ile

 260 265 270
 Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His Phe Asp Glu Leu
 275 280 285
 Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Ser Lys Asp Pro Lys Asn Pro Ile Val
 290 295 300
 Tyr Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Arg Gly Ser Ala Val
 305 310 315 320
 Cys Met Tyr Ser Met Ser Asp Val Arg Arg Val Phe Leu Gly Pro Tyr

 325 330 335

Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro Phe Gln Gly Arg
340 345 350
Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys Thr Phe Gly Gly
355 360 365
Phe Glu Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile Thr Phe Ala Arg
370 375 380
Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Ile Asn Asn Arg Pro
385 390 395 400
Ile Met Val Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr Gln Ile Val Val
405 410 415
Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val Met Phe Ile Gly
420 425 430
Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile Pro Lys Glu Thr
435 440 445
Trp His Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met Thr Val Phe Arg
450 455 460
Glu Pro Thr Thr Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr Lys Gln Gln Gln
465 470 475 480
Leu Tyr Val Gly Ser Ala Ala Gly Val Ala Gln Leu Pro Leu His Arg
485 490 495
Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys Leu Ala Arg Asp
500 505 510
Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ser Cys Ser Arg Tyr Phe Pro Thr
515 520 525
Ala Lys Arg Arg Thr Arg Arg Gln Asp Ile Arg Asn Gly Asp Pro Leu
530 535 540
Thr His Cys Ser Asp Gly Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp His His His
545 550 555 560
His His His

<210> 885

<211> 1689

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus* (Rabbit)

<400> 885

aactatcaga acggcaagaa caacgtgccc cggctgaagc tgagctacaa agagatgctg	60
gaaagcaaca acgtgatcac cttcaacggc ctggccaaca gcagcagcta ccacaccttt	120
ctgctggacg aggaacggtc cagactgtac gtgggagcca aggaccacat cttcagcttc	180
aacctggtca acatcaagga cttccagaaa atcgccctggc ctgtgtccta caccagacgg	240
gatgagtgt aatgggccgg caaggacatc ctgagagagt gcgccaactt catcaaggtg	300
ctgaagggtg acaatcagac ccacctgtac gccgtgtggc ccggcgcttt tcacctatc	360
tgtacctatg tcggcatcgg ccaccatcct gaggacaata tcttcaagct cgaggacagc	420
cacttcgaga acggcagagg caagagcccc tacgatccca aactgctgac agcctctctg	480
ctgatcgacg gcgagctgta ttctggcaca gccgccgatt tcatgggcag agacttcgcc	540
atcttcagaa ccttgggcca gcataccccc atcagaaccg agcagcacga cagcagatgg	600
ctgaacgacc ccagattcat cagcgcccat ctgatccccg agagcgacaa ccccaggac	660
gacaagggtg acttcttctt ccgggaaaac gccatcgacg gggagcactc tggaaaagcc	720
acacacgcca gaatcggcca gatctgcaag aacgacttcg gcggccacag atccctcgtg	780
aacaagtgga ccaccttctt gaaggccccg ctgatctgtt ctgtgcccg accaatggc	840
atcgataccc acttcgacga gctgcaggac gtgttctctga tgaacagcaa ggacccaag	900
aatcccatcg tgtacggcgt gttcaccacc agcagcaaca tctttagagg cagcgccgtg	960
tgcattgtaca gcatgtccga tgtgcggaga gtgtttcttg gccctacgc tcacagagat	1020
ggccccaatt atcagtgggt gccattccag ggcagagtgc cctatcctag acctggcacc	1080
tgtcctagca agacctttgg cggcttcgag agcaccaagg acctgcctga cgatgtgatt	1140
accttcgcca gatctacccc cgccatgtac aaccctgtgt tccccatcaa caacaggccc	1200
atcatggtca agaccgacgt gaactaccag ttcaccacga tcgtggtgga cagagtggat	1260
gccgaggacg gccagtacga cgtgatgttc atcggcaccg atgtgggcac cgtgctgaaa	1320
gigtgtctta tccccaaaga gacatggcac gacctggaag aggtgctgct ggaagagatg	1380
accgtgttca gagagcccac caccatctcc gccatggaac tgagcacaaa acagcaacag	1440
ctgtatgtgg gctccgccgc tgggtttgct caactgcctc tgcacagatg cgacatctac	1500
ggcaaagcct gcgccgagtg ttgcctggcc agagatcctt actgtgcctg ggatggcagc	1560
agctgcagca gatactttcc caccgccaag cggagaacca gacggcagga tatcagaaac	1620
ggcgaccctc tgacacactg cagcgacggt ggcatcgagg gccgcatgga tcatcatcat	1680

caccatcat

1689