



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년08월02일  
 (11) 등록번호 10-1764453  
 (24) 등록일자 2017년07월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/32* (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C12N 15/13* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-7029296  
 (22) 출원일자(국제) 2011년04월08일  
 심사청구일자 2016년04월08일  
 (85) 번역문제출일자 2012년11월08일  
 (65) 공개번호 10-2013-0043106  
 (43) 공개일자 2013년04월29일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/031829  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/136911  
 국제공개일자 2011년11월03일  
 (30) 우선권주장  
 61/322,712 2010년04월09일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 WO2008100624 A1  
 WO2007077028 A2

(73) 특허권자  
**아베오 파마슈티컬즈, 인크.**  
 미국 02142 메사추세츠주 캠브리지 브로드웨이 14번 플로어  
 (72) 발명자  
**빈센트, 실비**  
 미국 02143 메사추세츠주 소머빌 씨-120 피츠버그 스트리트 1  
**윈스턴, 윌리엄, 엠., 주니어**  
 미국 01752 메사추세츠주 말보로 스폰힐 애비뉴 100  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**양영준, 양영환**

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 이현지

(54) 발명의 명칭 **항-ERBB3 항체**

**(57) 요약**

결합하여 상피 성장 인자 수용체 관련부 ErbB3/HER3의 활성화를 억제하는 단일클론 항체들이 개시된다. 이 항체들은, 어떤 형태의 암을 포함하여, ErbB3/HER3의 활성화와 관련된 세포 증식성 질병 및 질환들을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

(72) 발명자

**왕, 팡**

미국 02176 메사추세츠주 벨로즈 유니트 207 오크  
그로브 애비뉴 1

**웨일러, 솔리**

미국 02461 메사추세츠주 뉴턴 스톤리 브래 로드 5

**미츠, 크리스탄**

미국 02081 메사추세츠주 왓폴 엘름 스트리트 519

**브리울트, 린**

미국 02131 메사추세츠주 로슬린데일 데일 스트리트  
71

**보테가, 스티브**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 3  
프로스펙트 스트리트 292

**천, 텡**

미국 01720 메사추세츠주 액톤 센트럴 스트리트 20

**데프리카, 마이클**

미국 02143 메사추세츠주 소머빌 아파트먼트 2 라  
인 스트리트 64

**플릿, 크리스티나**

미국 02176 메사추세츠주 벨로즈 #11 메인 스트리  
트 306

**타일러, 스티븐**

미국 02116 메사추세츠주 보스턴 #195 트레몬트 스  
트리트 198

**우, 진-경**

미국 02460 메사추세츠주 뉴턴 워싱턴 로드 118

**지우리시, 예노**

미국 01773 메사추세츠주 링컨 렉싱턴 로드 139

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(i) SEQ ID NO: 57 및 SEQ ID NO: 75로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 58 및 SEQ ID NO: 148로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 59의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역; 및

(ii) SEQ ID NO: 60의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L1</sub>, SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L2</sub>, 및 SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L3</sub>을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 사람 ErbB3에 결합하는 분리된 항체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 57 및 SEQ ID NO: 75로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 148의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 59의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하고;

상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 60의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L1</sub>, SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L2</sub>, 및 SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L3</sub>을 포함하는 항체.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 CDR 서열들은 사람 프레임워크 서열 사이 또는 사람화 프레임워크 서열 사이에 게재되는 항체.

#### 청구항 4

하기 군으로부터 선택되는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 사람 ErbB3에 결합하는 분리된 항체:

(a) SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역; 및

SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역;

(b) SEQ ID NO: 154의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역; 및

SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역; 및

(c) SEQ ID NO: 154의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역; 및

SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 154의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 항체.

#### 청구항 6

하기 군으로부터 선택되는 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 사람 ErbB3에 결합하는 분리된 항체:

(a) SEQ ID NO: 133의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄, 및 SEQ ID NO: 135의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄;

(b) SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄, 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄; 및

(c) SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄, 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

상기 면역글로불린 중쇄는 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 면역글로불린 경쇄는 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 항체.

**청구항 8**

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 단일클론 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 항체.

**청구항 9**

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 표면 플라즈몬 공명으로 측정시 200 pM 이하의  $K_D$ 를 갖는 항체.

**청구항 10**

종양 세포의 증식을 억제 또는 감소시키기 위해 제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체의 유효량을 포함하는, 종양 세포의 증식을 억제 또는 감소시키기 위한 제약 조성물.

**청구항 11**

종양의 증식을 억제 또는 감소시키기 위해 제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체의 유효량을 포함하는, 포유동물에서 종양 성장을 억제 또는 감소시키기 위한 제약 조성물.

**청구항 12**

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체의 유효량을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

**청구항 13**

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리된 핵산.

**청구항 14**

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리된 핵산.

**청구항 15**

제13항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

**청구항 16**

제14항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

**청구항 17**

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리된 핵산을 포함하고, 제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리된 핵산을 추가로 포함하는 발현 벡터.

**청구항 18**

제15항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 19**

제16항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 20**

제17항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 21**

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함하고, 제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 추가로 포함하는 숙주 세포.

**청구항 22**

면역글로불린 중쇄 가변 영역 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 생산하는 방법으로서,

- (a) 숙주 세포가 면역글로불린 중쇄 가변 영역 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 발현하도록 하는 조건들 하에서 제18항의 숙주 세포를 성장시키는 단계; 및
- (b) 면역글로불린 중쇄 가변 영역 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 정제하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 23**

사람 ErbB3와 결합하는 항체 또는 상기 항체의 항원 결합 단편을 생산하는 방법으로서,

- (a) 숙주 세포가 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 발현하도록 하는 조건들 하에서 제20항의 숙주 세포를 성장시켜서 항체 또는 상기 항체의 항원 결합 단편을 생산하는 단계; 및
- (b) 상기 항체 또는 상기 항체의 항원 결합 단편을 정제하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2010년 4월 9일에 출원된 미국 가출원 제61/322,712호의 이익 및 우선권을 주장하고, 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다

[0002] 본 발명의 분야는 분자 생물학, 면역학 및 종양학이다. 더 구체적으로, 분야는 사람 ErbB3/HER3에 결합하는 사람화 항체들이다

**배경 기술**

[0003] HER3/c-ErbB3(본원에서 ErbB3로 지칭)은 상위 성장 인자 수용체(EGFR) 군의 일원이다. ErbB3은 뉴레글린/헤레글린(NGR/HRG)과 결합한다. EGFR 군의 수용체들은 세포내 티로신 키나제 도메인을 갖는 단일 경막 수용체들이다. 기타 EGFR 군의 일원들, 즉, EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB2, 및 HER4/ErbB4, 각각은 티로신 키나제 활성을 갖고 있지만, ErbB3는 티로신 키나제 활성을 아주 적게 갖고 있거나 전혀 갖고 있지 않아서, “키나제-데드(kinase-dead)” 이다.

[0004] EGFR 군의 세포외 도메인(ECD)은 4개의 도메인들을 포함한다. 도메인 1과 3(도메인 L1과 L2로 알려져 있음)은 리간드 결합을 담당한다. 시스테인이 풍부한 도메인 2와 4(도메인 C1과 C2로도 알려져 있음)는 수용체 파트너를

가진 이합체화에 포함된다. 리간드 결합시, ECD는 입체구조의 변화를 겪는다. 수용체의 묶임(불활성의) 입체구조를 유지하는 도메인 2와 4의 상호작용은 경감되고, 연장된(활성) 입체구조가 채택된다. 연장된 형태는 다른 수용체 파트너들과의 이합체화를 선호한다. HER2/ErbB2는 이러한 일반적인 규칙에 유일한 예외, 즉 Her2-ECD는 본질적으로 연장된 입체구조로 되어 있다. HER2를 위한 리간드는 지금까지는 확인되지 않았다.

[0005] ErbB3는 내인성 키나제 활성이 부족하기 때문에, ErbB3는 티로신 인산화에 의해 활성화되도록 다른 활성 티로신 키나제 수용체로 이합체화 되어야만 한다. 이합체화는 두 개의 다른 수용체들(이종이합체화), 예를 들어 ErbB3 및 EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB2, 또는 HER4/ErbB4 간에 일어날 수 있다. 최근, ErbB3는 MET로 이합체화되는 것으로 나타났다. 다른 티로신 키나제 수용체와 결합시, ErbB3는 ErbB3 세포내 도메인에서 적어도 9개의 티로신 잔기들의 인산화에 의해 활성화되고, 이후 빠르게 어댑터(adaptor)들 또는 하향 신호전달 분자들과 결합한다. 인산화된 티로신 잔기들 중 6개는 포스파티딜 3-키나제(PIK3)의 p85 아단위(subunit)와 직접 결합되고, 이 결합은 PI3K/Akt 축에 의해 조절되는 세포의 생존경로의 활성화로 귀결된다. ErbB3의 조절되지 않은 이합체화 및/또는 조절되지 않은 인산화에 의한 ErbB3의 구조적 활성화는 특정 암으로 이어질 수 있다.

[0006] ErbB3의 과다발현은 다양한 암(예를 들어, 유방암, 난소암, 전립선암, 결장암, 췌장암, 위암, 및 두경부암)의 좋지 않은 예후와 연관성이 있다. ErbB3의 과다발현은 또한 폐암, 위암, 및 결장암의 국소적 부위로부터 말단 부위로의 전이, 및 전립선암의 골 침범과 연관성이 있다(Sithanandam *et al.*, 2008, Cancer Gene Therapy 15:413). ErbB3의 과다발현은 EGFR 티로신 키나제 억제제로 비소세포성 폐암(NSCLC) 및 두경부암의 치료, Her2 억제제로 유방암의 치료, 및 방사선 치료로 췌장암의 치료를 포함하는 몇몇 암 치료에 대한 내성과 관련되어 있었다. 더욱이, NRG, 즉 ErbB3을 위한 리간드의 과다발현은 또한 EGFR 티로신 키나제 억제제 치료에 대한 내성과 관련이 있었다. Chen 등은 NRG 기능을 억제하고 유방암 세포 및 난소암 세포에 대한 성장 억제 활성을 보이는 항-ErbB3 단일 클론 항체들의 사용을 설명한다(Chen *et al.*, 1996, J. Biol. Chem. 271: 7620).

[0007] 치료제로서 사용될 수 있는 개선된 항-ErbB3 항체들이 필요하다.

**발명의 내용**

**과제의 해결 수단**

[0008] 본 발명은 구체적으로 사람 ErbB3와 결합하는 항체 군의 발견에 근거한다. 이 항체들은 특이적으로 사람 ErbB3와 결합하는 CDR들에 근거한 ErbB3 결합 부위들을 포함한다. 치료제로서 사용시, 항체들은 조작되는데, 예를 들어 사람 환자에 투여시 면역반응을 감소시키거나 경감시키기 위해 사람화된다.

[0009] 본원에서 개시된 항체들은 사람 ErbB3의 활성화를 예방하거나 억제한다. 일부 실시예들에서, 항체들은 ErbB3가 리간드, 예를 들어 NRG/HRG에 결합하는 것을 방지하여, ErbB3의 생물학적 활성을 무력화시킨다. 다른 실시예들에서, 항-ErbB3 항체들은 ErbB3 이합체화를 억제하여, ErbB3의 생물학적 활성을 무력화시킨다. 본원에서 개시된 항체들은 생체의 또는 생체내 종양의 증식을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 사람 암환자(또는 마우스 모델과 같은 동물 모델)에 투여시, 이 항체들은 사람 환자(또는 동물 모델)에서 종양 성장을 억제하거나 감소시킨다.

[0010] 본 발명의 이들 및 기타 양태 및 장점들은 하기 도면들, 상세한 설명 및 청구항들에 의해 예시된다. 본원에서 사용된 것처럼, "포함하는(including)"은 제한이 없고, 언급된 실시예들이 비제한적이라는 것을 의미한다.

**도면의 간단한 설명**

[0011] 본 발명은 다음 도면들을 참조하여 더 완전하게 이해될 수 있다.

도 1(선행기술)은 전형적인 항체의 모식도이다.

도 2는 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, 및 24C05로 표시된 항체들의 완전한 면역 글로불린 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 도시한 모식도이다. 각 항체를 위한 아미노산 서열들은 서로 정렬되고, 상보성 결정 서열(CDR)(Kabat 정의), CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub>이 박스들로 구분된다. 박스화되지 않은 서열들은 프레임워크(FR) 서열을 나타낸다.

도 3은 도 2에서 면역 글로불린 중쇄 가변 영역 서열들 각각에 대한 CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub> 서열(Kabat 정의)을 도시한 모식도이다.

도 4는 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, 및 24C05의 완전한 면역 글로불린 중쇄 가변 영역

의 아미노산 서열을 도시한 모식도이다. 각 항체를 위한 아미노산 서열들은 서로 정렬되고, CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub> 서열들(Kabat 정의)은 박스들로 구분된다. 박스화되지 않은 서열들은 프레임워크(FR) 서열을 나타낸다.

도 5는 도 4에서 면역 글로불린 경쇄 가변 영역 서열들 각각에 대한 CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub> 서열(Kabat 정의)을 도시한 모식도이다.

도 6a 및 6b는 음성 대조(쥐과 동물 IgG( $\Delta$ )) 및 hErbB3에 대한 NRG1- $\beta$ 1 결합을 억제하는 항-ErbB3 단일 클론 항체들, 04D01(■), 12A07(○), 18H02( $\diamond$ ), 22A02(●) 및 24C05(□)의 무력화 활성을 측정한 실험(도 6a), 및 항-ErbB3 mAb 09D03( $\blacktriangle$ ) 및 11G01(\*)에 의한 rhErbB3에 대한 NRG1- $\beta$ 1의 증진된 결합을 측정한 실험(도 6b)으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 7은 음성 대조(쥐과 동물 IgG( $\Delta$ )) 및 rhErbB3에 대한 NRG1- $\alpha$ 1 결합을 억제하는 항-ErbB3 단일 클론 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, 및 24C05의 무력화 활성을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 8은 CHO 세포들의 표면에서 발현된 키메라 단백질 Her2/3d2의 항-ErbB3 항체들의 세포 표면 인식을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 9는 NRG1- $\beta$ 1의 존재 하에 Her2 및 ErbB3을 발현하는 BaF/3 세포들에서 음성 대조 IgG(쥐과 동물 IgG( $\Delta$ )) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, 04D01(■), 09D03( $\blacktriangledown$ ), 11G01( $\blacklozenge$ ), 12A07(○), 18H02( $\diamond$ ), 22A02(●) 및 24C05(□)의 항-증식 활성을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 10은 NRG1- $\beta$ 1의 존재 하에 MCF7 세포들에서 항-ErbB3 단일 클론 항체들, 04D01(■), 09D03( $\blacktriangledown$ ), 11G01( $\blacklozenge$ ), 12A07(○), 18H02( $\diamond$ ), 22A02(●) 및 24C05(□)의 항-증식 활성을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 11은 혈청의 존재 하에 5 mg/ml의 항체로 치료된 SKBR-3 세포들에서 음성 대조(쥐과 동물 IgG) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05의 항-증식 활성을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 12는 SKBR-3 세포들에서 NRG에 의해 유도된 ErbB3의 인산화에 대해 음성 대조 IgG 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, 및 24C05의 무력화 활성을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다. 항체 없음(no antibody)/리간드 없음(no ligand) 및 항체 대조 없음(no antibody controls)이 또한 도시되어 있다.

도 13a 및 13b는 ELISA에 의한 판단시, MCF7 세포들(도 13a) 및 DU145 세포들(도 13b)에서 NRG1- $\beta$ 1에 반응하여 Akt의 인산화에 대해 항-ErbB3 단일 클론 항체들 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05의 억제 활성을 측정하는 실험으로부터 얻은 결과들을 나타낸 그래프이다. 항체 없음(no antibody)/리간드 없음(no ligand) 및 항체 대조 없음(no antibody controls)이 또한 도시되어 있다.

도 14는 CB17 SCID 마우스들(용매 대조, PBS( $\blacklozenge$ ))에서 BxPC3 췌장 종양 이종이식 모델로 20 mg/kg으로 투여받은 항-ErbB3 항체들, 04D01( $\Delta$ ), 09D03(\*), 11G01(□), 12A07( $\blacktriangle$ ), 18H02(●), 22A02(■), 24C05(○) 및 사람 IgG 대조(--■--)의 종양 억제 활성을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 15는 24C05의 완전한 중쇄 가변 영역 및 Sh24C05 Hv3-7, Sh24C05 Hv3-11, Sh24C05 Hv3-11 N62S, Sh24C05 Hv3-21, Sh24C05 Hv3-23, Sh24C05 Hv3-30, 및 Hu24C05 HvA로 표시된 완전한 사람화 중쇄 가변 영역들의 아미노산 서열들을 도시한 모식도이다. 각 중쇄 가변 영역을 위한 아미노산 서열들은 서로 정렬되고, 상보성 결정 서열(CDR)(Kabat 정의), CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub>이 박스들로 구분된다. 박스화되지 않은 서열들은 프레임워크(FR) 서열을 나타낸다.

도 16은 24C05의 완전한 경쇄 가변 영역 및 Sh24C05 Kv1-9, Sh24C05 Kv1-16, Sh24C05 Kv1-17, Sh24C05 Kv1-33, Sh24C05 Kv1-39, 및 Hu24C05 HvA로 표시된 완전한 사람화 경쇄 가변 영역들의 아미노산 서열들을 도시한 모식도이다. 각 경쇄 가변 영역을 위한 아미노산 서열들은 서로 정렬되고, CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub> 서열들(Kabat 정의)은 박스들로 구분된다. 박스화되지 않은 서열들은 프레임워크(FR) 서열을 나타낸다.

도 17은 항-ErbB3 단일 클론 항체들, Sh24C05-31 N62S-IgG1, Ab#6, U1-53, 및 U1-59의 운동값들을 측정한 실험으로부터 얻은 결과들을 나타낸 Biacore 시간 대 반응 그래프(sensorgram)들이다.

도 18a는 음성(negative) 대조(사람 IgG(□)) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, Sh24C05-25 N62S-IgG1(▲), Sh24C05-25 N62S-IgG2(△), Sh24C05-31 N62S-IgG1(●) 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2(○)의 무력화 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다. 도 18b는 사람 IgG(□) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, Ab#6 IgG2(▼), U1-53(◇) 및 U1-59(■)의 무력화 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 19a는 NRG1-β1의 존재 하에서 Her2와 ErbB3을 발현하는 BaF/3 세포들에서 음성 대조(사람 IgG(□)) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, Sh24C05-25 N62S-IgG1(▲), Sh24C05-25 N62S-IgG2(△), Sh24C05-31 N62S-IgG1(●) 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2(○)의 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다. 도 19b는 NRG1-β1의 존재 하에서 Her2와 ErbB3을 발현하는 BaF/3 세포들에서 사람 IgG(□) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, Sh24C05-31 N62S-IgG1(●), Ab#6 IgG2(▼), U1-53(◇) 및 U1-59(■)의 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 20은 성장하는 SKBR-3 세포들에서 ErbB3의 정상 상태 인산화에 대해 음성 대조(사람 IgG) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2의 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 21은 성장하는 SKBR-3 세포들에서 음성 대조(사람 IgG) 및 항-ErbB3 단일 클론 항체들, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2에 의한 ErbB3 수용체의 분해를 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 22는 CB17 SCID 마우스(쥐과 동물 24C05(△), Sh24C05-31 N62S IgG1(●), Sh24C05-31 N62S IgG2(△), Sh24C05-25 N62S IgG1(▲), Sh24C05-25 N62S IgG2(■), 용매 대조(□), 쥐과 동물 IgG(x), 및 사람 IgG(◇))에서 BxPC3 췌장 종양 이종이식 모델로 2 mg/kg으로 투여받은 사람 IgG, 쥐과 동물 IgG, 또는 항-ErbB3 단일 클론 항체들의 종양 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 23a는 NCR 누드 마우스들(용매 대조(□), 쥐과 동물 IgG(x), Sh24C05-31 N62S IgG1(▲), Ab#6 IgG2(●), 및 U1-59(■))에서 Calu-3 비소세포성 폐암 이종이식 모델로 5 mg/kg으로 투여받은 쥐과 동물 IgG, 또는 항-ErbB3 단일 클론 항체들의 종양 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 23b는 NCR 누드 마우스들(용매 대조(□), 쥐과 동물 IgG(x), Sh24C05-31 N62S IgG1(▲), Ab#6 IgG2(●), 및 U1-59(■))에서 Calu-3 비소세포성 폐암 이종이식 모델로 10 mg/kg으로 투여받은 쥐과 동물 IgG, 또는 항-ErbB3 단일 클론 항체들의 종양 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 23c는 NCR 누드 마우스들(용매 대조(□), 쥐과 동물 IgG(x), Sh24C05-31 N62S IgG1(▲), Ab#6 IgG2(●), 및 U1-59(■))에서 Calu-3 비소세포성 폐암 이종이식 모델로 20 mg/kg으로 투여받은 쥐과 동물 IgG, 또는 항-ErbB3 단일 클론 항체들의 종양 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

도 24는 NOD SCID 마우스들(용매 대조(□), 사람 IgG(x), 5 mg/kg으로 투여받은 Sh24C05-31 N62S IgG1(◇), 10 mg/kg으로 투여받은 Sh24C05-31 N62S IgG1(△), 20 mg/kg으로 투여받은 Sh24C05-31 N62S IgG1(▲), 10 mg/kg으로 투여받은 Ab#6 IgG2(●), 및 10 mg/kg으로 투여받은 U1-59(■))에서 MDA-MB-453 유방암 이종이식 모델로 사람 IgG, 쥐과 동물 또는 항-단일 클론 항체들의 종양 억제 활성을 측정 한 실험으로부터 얻은 결과들을 요약한 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0012] 본원에서 개시된 ErbB3 항체들은 사람 ErbB3 폴리펩티드들의 생물학적 활성을 무력화시키는 능력을 위해 선택된 특정 단일 클론 항체들의 항원 결합 부위들에 근거한다. 항체들은 ErbB3를 위한 결합 부위를 정의하는 면역글로불린 가변 영역 CDR 서열들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 항체들은 ErbB3가 리간드, 예를 들어 NRG/HRG에 결합되는 것을 방지하여, ErbB3의 생물학적 활성을 무력화시킨다. 다른 실시예들에서, 항-ErbB3 항체들은 ErbB3 이합체화를 억제하여, ErbB3의 생물학적 활성을 무력화시킨다. 또 다른 실시예들에서, 항-ErbB3 항체들은 ErbB3의 인산화 및 하향 신호전달을 억제한다.

[0013] 이들 항체들의 무력화 활성 때문에, 이들은 특정 암세포들 및 종양들의 성장 및/또는 증식 억제에 유용하다. 항체들은 사람 환자에 투여시 면역 반응을 최소화하거나 감소시키기 위해 조작될 수 있다. 일부 실시예들에서, 항체들은 검출가능한 라벨들 또는 저분자 독소와 같은 작용체(effector) 분자들과 같은 다른 모이어티와 융합되거나 공액화된다.

[0014] I. ErbB3와 결합하는 항체들

- [0015] 일부 실시예들에서, 항체는 (a) CDR<sub>H1</sub>-CDR<sub>H2</sub>-CDR<sub>H3</sub> 구조를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 및 (b) 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역과 상기 경쇄 가변 영역은 함께 사람 ErbB3과 결합하기 위한 단결합 부위를 정의한다. CDR<sub>H1</sub>은 SEQ ID NO: 5(04D01), SEQ ID NO: 15(09D03), SEQ ID NO: 25(11G01), SEQ ID NO: 34(12A07), SEQ ID NO: 41(18H02), SEQ ID NO: 51(22A02), SEQ ID NO: 57(24C05), 및 SEQ ID NO: 75(24C05)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; CDR<sub>H2</sub>는 SEQ ID NO: 6(04D01), SEQ ID NO: 16(09D03), SEQ ID NO: 26(11G01), SEQ ID NO: 35(12A07), SEQ ID NO: 42(18H02), SEQ ID NO: 52(22A02), SEQ ID NO: 58(24C05), 및 SEQ ID NO: 148(Sh24C05 Hv3-11 N62S)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 CDR<sub>H3</sub>는 SEQ ID NO: 7(04D01), SEQ ID NO: 17(09D03), SEQ ID NO: 27(11G01), SEQ ID NO: 36(12A07, 22A02), SEQ ID NO: 43(18H02), 및 SEQ ID NO: 59(24C05)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 명세서를 통하여, 특정 SEQ ID NO. 뒤에는 그 서열의 기원이었던 항체가 괄호로 표시된다. 예를 들어, “SEQ ID NO: 5(04D01)”는 SEQ ID NO: 5가 항체 04D01에서 나온다는 것을 의미한다.
- [0016] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 5(04D01)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 6(04D01)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 7(04D01)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0017] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 15(09D03)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 16(09D03)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 17(09D03)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0018] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 25(11G01)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 26(11G01)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 27(11G01)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0019] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 34(12A07)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 35(12A07)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 36(12A07, 22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0020] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 41(18H02)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 42(18H02)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 43(18H02)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0021] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 51(22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 52(22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 36(12A07, 22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0022] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 57(24C05) 또는 SEQ ID NO: 75(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 58(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 59(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0023] 어떤 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 57(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 58(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 59(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0024] 다른 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 75(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 58(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 59(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0025] 어떤 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 57(24C05) 또는 SEQ ID NO: 75(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는

CDR<sub>H1</sub>, SEQ ID NO: 148(**Sh24C05 Hr3-11 N62S**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H2</sub>, 및 SEQ ID NO: 59(**24C05**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>H3</sub>을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0026] 바람직하게, CDR<sub>H1</sub>, CDR<sub>H2</sub>, 및 CDR<sub>H3</sub> 서열은 사람 또는 사람화 면역글로불린 FR들 사이에 삽입된다. 항체는 온전한 항체이거나 항원-결합 항체 단편일 수 있다.
- [0027] 일부 실시예들에서, 항체는 (a) CDR<sub>L1</sub>-CDR<sub>L2</sub>-CDR<sub>L3</sub> 구조를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (b) 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 IgG 경쇄 가변 영역과 상기 IgG 중쇄 가변 영역은 함께 사람 ErbB3와 결합하기 위한 단결합 부위를 정의한다. CDR<sub>L1</sub>은 SEQ ID NO: 8(**04D01, 12A07, 22A02**), SEQ ID NO: 18(**09D03**), SEQ ID NO: 28(**11G01**), SEQ ID NO: 44(**18H02**), 및 SEQ ID NO: 60(**24C05**)로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR<sub>L2</sub>는 SEQ ID NO: 9(**04D01, 11G01, 12A07, 22A02**), SEQ ID NO: 19(**09D03**), SEQ ID NO: 45(**18H02**), 및 SEQ ID NO: 61(**24C05**)로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR<sub>L3</sub>은 SEQ ID NO: 10(**04D01, 12A07, 22A02**), SEQ ID NO: 20(**09D03**), SEQ ID NO: 29(**11G01**), SEQ ID NO: 46(**18H02**), 및 SEQ ID NO: 62(**24C05**)로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0028] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 8(**04D01, 12A07, 22A02**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L1</sub>, SEQ ID NO: 9(**04D01, 11G01, 12A07, 22A02**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L2</sub>, 및 SEQ ID NO: 10(**04D01, 12A07, 22A02**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L3</sub>을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0029] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 18(**09D03**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L1</sub>, SEQ ID NO: 19(**09D03**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L2</sub>, 및 SEQ ID NO: 20(**09D03**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L3</sub>을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0030] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 28(**11G01**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L1</sub>, SEQ ID NO: 9(**04D01, 11G01, 12A07, 22A02**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L2</sub>, 및 SEQ ID NO: 29(**11G01**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L3</sub>을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0031] 일부 실시예들에서, 항체는 SEQ ID NO: 44(**18H02**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L1</sub>, SEQ ID NO: 45(**18H02**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L2</sub>, 및 SEQ ID NO: 46(**18H02**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L3</sub>을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0032] 일 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 60(**24C05**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L1</sub>, SEQ ID NO: 61(**24C05**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L2</sub>, 및 SEQ ID NO: 62(**24C05**)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR<sub>L3</sub>을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0033] 바람직하게, CDR<sub>L1</sub>, CDR<sub>L2</sub>, 및 CDR<sub>L3</sub> 서열은 사람 또는 사람화 면역글로불린 FR들 사이에 삽입된다. 항체는 온전한 항체이거나 항원-결합 항체 단편일 수 있다.
- [0034] 일부 실시예들에서, 항체는 (a) CDR<sub>H1</sub>-CDR<sub>H2</sub>-CDR<sub>H3</sub> 구조를 포함하는 IgG 중쇄 가변 영역, 및 (b) CDR<sub>L1</sub>-CDR<sub>L2</sub>-CDR<sub>L3</sub> 구조를 포함하는 IgG 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역과 상기 경쇄 가변 영역은 함께 사람 ErbB3와 결합하기 위한 단결합 부위를 정의한다. CDR<sub>H1</sub>은 SEQ ID NO: 5(**04D01**), SEQ ID NO: 15(**09D03**), SEQ ID NO: 25(**11G01**), SEQ ID NO: 34(**12A07**), SEQ ID NO: 41(**18H02**), SEQ ID NO: 51(**22A02**), SEQ ID NO: 57(**24C05**), 및 SEQ ID NO: 75(**24C05**)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열이고; CDR<sub>H2</sub>는 SEQ ID NO: 6(**04D01**), SEQ ID NO: 16(**09D03**), SEQ ID NO: 26(**11G01**), SEQ ID NO: 35(**12A07**), SEQ ID NO: 42(**18H02**), SEQ ID NO: 52(**22A02**), SEQ ID NO: 58(**24C05**), 및 SEQ ID NO: 148(**Sh24C05 Hr3-11 N62S**)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열이고; CDR<sub>H3</sub>는 SEQ ID NO: 7(**04D01**), SEQ ID NO: 17(**09D03**), SEQ ID NO: 27(**11G01**), SEQ ID NO: 36(**12A07, 22A02**), SEQ ID NO: 43(**18H02**), 및 SEQ ID NO: 59(**24C05**)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열이다. CDR<sub>L1</sub>은 SEQ ID NO: 8(**04D01, 12A07, 22A02**), SEQ ID NO: 18(**09D03**), SEQ ID NO: 28(**11G01**), SEQ ID NO: 44(**18H02**), 및 SEQ ID NO: 60(**24C05**)으로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열이고, CDR<sub>L2</sub>는 SEQ ID

NO: 9(04D01, 11G01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 19(09D03), SEQ ID NO: 45(18H02), 및 SEQ ID NO: 61(24C05)로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열이고, CDR<sub>L3</sub>은 SEQ ID NO: 10(04D01, 12A07, 22A02), SEQ ID NO: 20(09D03), SEQ ID NO: 29(11G01), SEQ ID NO: 46(18H02), 및 SEQ ID NO: 62(24C05)로 구성되는 군으로부터 선택된 아미노산 서열이다.

- [0035] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 2(04D01), SEQ ID NO: 12(09D03), SEQ ID NO: 22(11G01), SEQ ID NO: 31(12A07), SEQ ID NO: 38(18H02), SEQ ID NO: 48(22A02), SEQ ID NO: 54(24C05), 및 SEQ ID NO: 154(Sh24C05 Hv3-11 N62S)로 구성되는 군으로부터 선택된 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 4(04D01), SEQ ID NO: 14(09D03), SEQ ID NO: 24(11G01), SEQ ID NO: 33(12A07), SEQ ID NO: 40(18H02), SEQ ID NO: 50(22A02), SEQ ID NO: 56(24C05), SEQ ID NO: 166(Sh24C05 Kv1-16), 및 SEQ ID NO: 168(Sh24C05 Kv1-17)로 구성되는 군으로부터 선택된 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0036] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 2(04D01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 4(04D01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0037] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 12(09D03)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 14(09D03)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0038] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 22(11G01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 24(11G01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0039] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 31(12A07)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 33(12A07)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0040] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 38(18H02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 40(18H02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0041] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 48(22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 50(22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0042] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 54(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 56(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0043] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 154(Sh24C05 Hv3-11 N62S)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 166(Sh24C05 Kv1-16)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0044] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 154(Sh24C05 Hv3-11 N62S)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역과, SEQ ID NO: 168(Sh24C05 Kv1-17)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0045] 다른 실시예들에서, 항체는 (i) SEQ ID NO: 109(04D01), SEQ ID NO: 113(09D03), SEQ ID NO: 117(11G01), SEQ ID NO: 121(12A07), SEQ ID NO: 125(18H02), SEQ ID NO: 129(22A07), SEQ ID NO: 133(24C05), SEQ ID NO: 190(Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1), 및 SEQ ID NO: 192(Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2)로 구성되는 군으로부터 선택된 면역글로불린 중쇄와, (ii) SEQ ID NO: 111(04D01), SEQ ID NO: 115(09D03), SEQ ID NO: 119(11G01), SEQ ID NO: 123(12A07), SEQ ID NO: 127(18H02), SEQ ID NO: 131(22A07), SEQ ID NO: 135(24C05), SEQ ID NO: 204(Sh24C05 Kv1-16 kappa), 및 SEQ ID NO: 206(Sh24C05 Kv1-17 kappa)로 구성되는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0046] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 109(04D01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 111(04D01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0047] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 113(09D03)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 115(09D03)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0048] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 117(11G01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 119(11G01)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0049] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 121(12A07)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO:

123(12A07)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

- [0050] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 125(18H02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 127(18H02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0051] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 129(22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 131(22A02)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0052] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 133(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 135(24C05)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0053] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 190(Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 204(Sh24C05 Kv1-16 kappa)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0054] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 192(Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 204(Sh24C05 Kv1-16 kappa)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0055] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 190(Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 206(Sh24C05 Kv1-17 kappa)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0056] 다른 실시예에서, 항체는 SEQ ID NO: 192(Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄와, SEQ ID NO: 206(Sh24C05 Kv1-17 kappa)의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0057] 본원에서 사용된 것처럼, 별도의 표시가 없으면, 뱃倫뻏라는 용어는, 변형, 조작, 또는 화학적으로 공액화된 온전한 항체 또는 항체-결합 단편을 포함하는 온전한 항체(예를 들어, 온전한 단일 클론 항체) 또는 항체의 항원-결합 단편(예를 들어, 단일 클론 항체의 항원-결합 단편)을 의미한다. 변형 또는 조작된 항체들의 예들은 키메라 항체, 사람화 항체, 및 다중특이 항체(예를 들어, 이중특이 항체)를 포함한다. 항원-결합 단편들의 예들은 Fab, Fab' (Fab')<sub>2</sub>, Fv, 단쇄 항체(예를 들어, scFv), 미니바디(minibody)들 및 디아바디(diabody)들을 포함한다. 화학적으로 공액화된 항체의 예는 독소 모이어티에 공액화된 항체이다.
- [0058] 도 1은 네 개의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 온전한 단일 클론 항체의 모식도를 도시한다. 폴리펩티드 사슬들 중 두 개는 면역글로불린 중쇄(H 체인)로 지칭되고, 나머지 두 개는 면역글로불린 경쇄(L 체인)로 지칭된다. 면역글로불린 중쇄 및 경쇄는 사슬간 디설피드 결합에 의해 연결된다. 면역글로불린 중쇄들은 사슬간 디설피드 결합들에 의해 연결된다. 경쇄는 하나의 가변 영역(도 1에서 V<sub>L</sub>)과 하나의 불변 영역(도 1에서 C<sub>L</sub>)으로 구성된다. 중쇄는 하나의 가변 영역(도 1에서 V<sub>H</sub>)과 적어도 세 개의 불변 영역들(도 1에서 CH<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub>)로 구성된다. 가변 영역들은 항체의 특이성을 결정한다.
- [0059] 각 가변 영역은 프레임워크 영역(FR)들로서 알려져 있는 네 개의 상대적으로 보존된 영역들 옆에 있는 상보성 결정 영역(CDR)들로 알려져 있는 세 개의 초가변 영역을 포함한다. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, and CDR<sub>3</sub>, 로 표시된 세 개의 CDR들은 항체 결합 특이성에 기여한다.
- [0060] 어떤 실시예들에서, 사람 ErbB3에 결합하는 분리된 항체는 전체 가변 영역 또는 SEQ ID NO: 2(04D01), SEQ ID NO: 12(09D03), SEQ ID NO: 22(11G01), SEQ ID NO: 31(12A07), SEQ ID NO: 38(18H02), SEQ ID NO: 48(22A02), SEQ ID NO: 54(24C05), 및 SEQ ID NO: 154(Sh24C05 Hv3-11 N62S)의 프레임워크 영역 서열과 같은 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%인 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0061] 어떤 실시예들에서, 사람 ErbB3에 결합하는 분리된 항체는 전체 가변 영역 또는 SEQ ID NO: 4(04D01), SEQ ID NO: 14(09D03), SEQ ID NO: 24(11G01), SEQ ID NO: 33(12A07), SEQ ID NO: 40(18H02), SEQ ID NO: 50(22A02), SEQ ID NO: 56(24C05), SEQ ID NO: 166(Sh24C05 Kv1-16), 및 SEQ ID NO: 168(Sh24C05 Kv1-17)의 프레임워크 영역 서열과 같은 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%인 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0062] 진술한 실시예들 각각에서, 본원에서는 함께 사람 ErbB3와 결합하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역 서열들 및/또는 경쇄 가변 영역 서열들이 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역들의 프레임워크 영역들에서 아미노산 변동(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 아미노산 치환, 삭제, 또는 추가)을 포함할 수 있다고 생각된다.
- [0063] 일부 실시예들에서, 분리된 항체는 350 pM, 300 pM, 250 pM, 200 pM, 150 pM, 100 pM, 75 pM, 50 pM, 20 pM, 10 pM 또는 10 pM 미만의  $K_D$ 를 갖고서 hErbB3와 결합한다. 별도로 특정되지 않으면,  $K_D$  값들은 표면 플라스몬 공명 방법들에 의해 결정된다. 표면 플라스몬 공명 방법들은, 예를 들어, 25°C와 37°C에서 각각 측정이 이루어졌던 실시예 3과 12에 설명된 조건들을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0064] 일부 실시예들에서, 항체들은 hErbB3가 NRG1- $\beta$ 1에 결합하는 것을 억제한다. 예를 들어, 항체들은 실시예 4와 13에서 설명된 프로토콜을 사용하여 분석될 때, 약 5 nM, 2 nM 또는 2nM 미만의  $IC_{50}$ (50%의 최대 억제에서 농도)을 가질 수 있다.
- [0065] II. 항체의 생산
- [0066] 본원에서 개시된 항체들을 생산하는 방법들은 이 기술에서 알려져 있다. 예를 들어, 경쇄 가변 영역들과 중쇄 가변 영역들을 인코딩하는 DNA 분자들은 본원에서 제공된 서열 정보를 이용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 합성 DNA 분자들은, 예를 들어 불변 영역 코딩 서열들 및 발현 조절 서열들을 포함하는 기타 적절한 뉴클레오티드 서열에 연결(ligate)되어, 원하는 항체들을 인코딩하는 종래의 유전자 발현 구조체(construct)를 생산할 수 있다. 정의된 유전자 구조체들의 생산은 이 기술에 통상적인 범주 내이다. 대안적으로, 본원에서 제시된 서열들은, 그의 서열이 본원에서 제공된 서열 정보 또는 융합세포들에서 쥐과 동물 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자들에 관한 선행기술의 서열 정보에 기반한 합성 핵산 탐침을 사용하여, 종래의 혼성화 기술 또는 증합효소 연쇄반응(PCR) 기술에 의해 융합세포들로부터 복제될 수 있다.
- [0067] 본원에서 개시된 항체들을 인코딩하는 핵산들은 종래의 형질주입(transfection) 또는 형질전환(transformation) 기술을 통해 숙주 세포로 도입될 수 있는 발현 벡터에 결합(연결)될 수 있다. 예시적인 숙주 세포들은, IgG 단백질을 달리 생산하는 대장균(*E. coli*) 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 헬라 세포, 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 사람 간세포성 암종 세포(예: Hep G2), 및 골수종 세포이다. 형질전환된 숙주 세포들은, 숙주 세포들이 면역글로불린 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 유전자들을 발현하도록 하는 조건들 하에서 성장될 수 있다.
- [0068] 특이적 발현 및 정제 조건들은 채용된 발현 시스템에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 유전자가 대장균에서 발현되면, 적합한 세균성 촉진제, 예를 들어 Trp 또는 Tac, 및 원핵 신호 서열로부터 조작된 유전자를 하향 위치시킴으로써 유전자가 발현벡터로 먼저 복제될 수 있다. 발현되어 분비된 단백질은 굴절소체 또는 봉입체에 축적되고, 프렌치 프레스 또는 소리 생성(sonification)에 의해 세포들의 파괴 후 채취될 수 있다. 이후 굴절소체들은 가용화되고, 단백질들은 이 기술에서 공지된 방법들에 의해 접혀져서 절단된다.
- [0069] 본원에서 개시된 항체를 인코딩하는 DNA 구조체가 진핵 숙주 세포, 예를 들어 CHO 세포에서 발현되면, 이 구조체는 적합한 진핵 촉진제, 분비 신호, IgG 증폭자(enhancer), 및 다양한 비발현부위(intron)를 포함하는 발현 벡터로 먼저 삽입된다. 이 발현 벡터는 발현될 중쇄 및/또는 경쇄의 전체 또는 일부를 인에이블하는 불변 영역의 전부 또는 일부를 인코딩하는 서열들을 선택적으로 포함한다. 일부 실시예들에서, 단일 발현 벡터는 발현될 중쇄 및 경쇄 가변 영역들 모두 포함한다.
- [0070] 유전자 구조체는 종래의 기술들을 사용하여 진핵 숙주 세포들로 도입될 수 있다. 숙주 세포들은  $V_L$  또는  $V_H$  단편들,  $V_L$ - $V_H$  이중이합체,  $V_H$ - $V_L$  또는  $V_L$ - $V_H$  단쇄 폴리펩티드, 완전한 중 또는 경 면역글로불린 쇄들, 또는 그의 부분들을 발현하고, 상기 부분들의 각각은 다른 기능(예를 들어, 세포독성)을 갖는 모이어티에 부착될 수 있다. 일부 실시예들에서, 숙주 세포는 중쇄(예를 들어, 중쇄 가변 영역) 또는 경쇄(예를 들어, 경쇄 가변 영역)의 전부 또는 일부를 발현하는 폴리펩티드를 발현하는 단일 벡터로 형질도입된다. 다른 실시예들에서, 숙주 세포는 (a) 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드, 또는 (b) 전체 면역글로불린 중쇄 및 전체 면역글로불린 경쇄를 인코딩하는 단일 벡터로 형질도입된다. 또 다른 실시예들에서, 숙주 세포는 둘 이상의 발현 벡터(예를 들어, 중쇄 또는 중쇄 가변 영역의 전부 또는 일부를 포함하는 폴리펩티드를 발현하는 하나의 발현 벡터 및 경쇄 또는 경쇄 가변 영역의 전부 또는 일부를 포함하는 폴리펩티드를 발현하는 또 다른 발현 벡터)로 공동-형질도입(co-transfected)된다.
- [0071] 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드

를 생산하는 방법은 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 또는 면역글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드의 발현을 허용하는 조건들 하에서 발현 벡터로 형질도입된 숙주 세포를 성장시키는 것을 포함한다. 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드는 이후 이 분야에 잘 알려져 있는 기술들, 예를 들어 글루타티온-S-전달효소(GST)와 같은 친화성(affinity) 태그들 및 히스티딘 태그들을 이용하여 정제될 수 있다.

[0072] 사람 ErbB3와 결합하는 단일클론 항체, 또는 항체의 항원-결합 단편을 제조하는 방법은 (a) 완전한 또는 부분 면역글로불린 중쇄를 인코딩하는 발현 벡터 및 완전한 또는 부분 면역글로불린 경쇄를 인코딩하는 별도의 발현 벡터, 또는 (b) 양 사슬들(완전 또는 부분 사슬)의 발현을 허용하는 조건 하에서 양 사슬을 인코딩하는 단일 발현 벡터로 형질도입된 숙주 세포를 성장시키는 것을 포함할 수 있다. 온전한 항체(또는 항원결합 단편)는 이 분야에서 잘 알려져 있는 기술들, 예를 들어 단백질 A, 단백질 G, 글루타티온-S-전달효소(GST)와 같은 친화성 태그들 및 히스티딘 태그들을 이용하여 채취되고 정제될 수 있다. 단일 발현 벡터 또는 두 개의 분리된 발현 벡터들로부터 중쇄 및 경쇄를 발현하는 것은 이 분야의 통상의 기술 내이다.

[0073] **III. 항체로의 변이**

[0074] 항체들 및 항체 단편들의 항원성을 감소 또는 제거하기 위한 방법들은 이 기술에 알려져 있다. 항체가 사람에게 투여될 때, 항체는 바람직하게는 백泳宅첼로 되어 사람의 항원성을 감소 또는 제거한다. 바람직하게는, 사람화 항체는 그것이 유래된 사람화가 아닌 마우스 항체와 항원에 대해 동일하거나 실질적으로 동일한 친화성을 가진다.

[0075] 한 가지 사람화 접근에서, 키메라 단백질들이 생성되고, 이들 단백질에서 마우스 면역글로불린 불변 영역은 사람 면역글로불린 불변 영역으로 대체된다. 예를 들어, Morrison 등, 1984, Proc. Nat. Acad. Sci. 81:6851-6855, Neuberger 등, 1984, Nature 312:604-608; 미국특허 제6,893,625호(Robinson); 제5,500,362호(Robinson); 및 제4,816,567호(Cabilly)를 참조.

[0076] CDR 이식으로 알려져 있는 접근에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR들은 다른 종들로부터 프레임워크로 이식된다. 예를 들어, 쥐과 동물 CDR은 사람 FR에 이식될 수 있다. 일부 실시예들에서, 항-ErbB3 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역 CDR들은 사람 FR들 또는 공통 사람 FR들 위로 이식된다. 공통 사람 FR들을 생성하기 위해, 여러 개의 사람 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열들로부터 FR들은 공통 아미노산 서열을 구분하기 위해 정렬된다. CDR 이식은 미국특허 제7,022,500호(Queen); 제6,982,321호(Winter); 제6,180,370호(Queen); 제6,054,297호(Carter); 제5,693,762호(Queen); 제5,859,205호(Adair); 제5,693,761호(Queen); 제5,565,332호(Hoogenboom); 제5,585,089호(Queen); 제5,530,101호(Queen); Jones 등(1986) Nature 321: 522-525; Riechmann 등(1988) Nature 332: 323-327; Verhoeyen 등(1988) Science 239: 1534-1536; 및 Winter(1998) FEBS Lett 430: 92-94에 설명된다.

[0077] "SUPERHUMANIZATION<sup>TM</sup>"으로 지칭되는 접근에서, 사람 CDR 서열들은 사람화될 마우스 항체의 CDR과 사람 CDR의 구조적 유사성을 근거로, 사람 생식세포 유전자들로부터 선택된다. 예를 들어, 미국특허 제6,881,557호(Foote); 및 Tan 등, 2002, J. IMMUNOL 169:1119-1125를 참조.

[0078] 면역원성을 감소시키기 위한 다른 방법들은 "재성형(reshaping)", "초케메라화(hyperchimerization)", 및 "비니어링(veneering)/재표면화(resurfacing)"를 포함한다. Vaswami 등, 1998, Annals of Allergy, Asthma, & Immunol. 81:105; Roguska 등, 1996, Prot. Engineer 9:895-904; 및 미국특허 제6,072,035호(Hardman)를 참조. 비니어링/재표면화 접근에서, 쥐과 동물 항체의 표면 접근가능한 아미노산 잔기들은 사람 항체의 동일 위치들에서 더 빈번하게 발견되는 아미노산 잔기들로 대체된다. 이러한 유형의 항체 재표면화는, 예를 들어 미국특허 제5,639,641호(Pedersen)에 설명되어 있다.

[0079] 마우스 항체를 사람에서의 의학적 용도에 적합한 형태로 변환시키기 위한 다른 접근은 ACTIVMAB<sup>TM</sup> 기술(뉴욕 로체스터의 Vaccinex사)로 알려져 있고, 이 기술은 포유류 세포에서 항체들을 발현하는 우두(vaccinia) 바이러스 계 벡터를 포함한다. IgG 중쇄 및 경쇄의 높은 레벨의 조합 다양성이 생성된다고 말한다. 예를 들어, 미국특허 제6,706,477호(Zauderer); 제6,800,442호(Zauderer); 및 제6,872,518호(Zauderer)를 참조.

[0080] 마우스 항체를 사람에서의 용도에 적합한 형태로 변환하기 위한 다른 접근은 KaloBios 제약회사(캘리포니아, 팔로 알토)가 상업적으로 실시하는 기술이다. 이 기술은 항체 선택을 위한 "에피토프-집중" 라이브러리를 생산하는 전매 사람 "수용체(acceptor)"의 사용을 포함한다.

[0081] 마우스 항체를 사람에서의 의학적 용도에 적합한 형태로 변이시키기 위한 다른 접근은 XOMA(US) LLC사가 상업적

으로 실시하는 HUMAN ENGINEERING™ 기술이다. 예를 들어, PCT 국제공개 제93/11794호 및 미국특허 제5,766,886호; 제5,770,196호; 제5,821,123호; 및 제5,869,619호를 참조.

[0082] 위의 접근들 중 어느 하나를 포함하여, 어느 하나의 적합한 접근이 본원에서 개시된 항체의 사람 면역원성을 감소 또는 제거하기 위해 사용될 수 있다.

[0083] 다특이적 항체들을 제조하는 방법들은 이 기술에 알려져 있다. 다특이적 항체들은 이특이적 항체들을 포함한다. 이특이적 항체들은 적어도 두 개의 다른 에피토프들에 대한 결합 특이성을 갖는 항체들이다. 예시적인 이특이적 항체들은 관심있는 항체의 두 개의 다른 에피토프들에 결합된다. 이특이적 항체들은, 예를 들어 Milstein 등, Nature 305:537-539(1983), 국제공개 제93/08829호, Traunecker 등, EMBO J., 10:3655-3659(1991), 국제공개 제94/04690호, Suresh 등, Methods in Enzymology, 121:210(1986), 국제공개 제96/27011호, Brennan 등, Science, 229: 81(1985), Shalaby 등, J. Exp. Med., 175: 217-225(1992), Kostelny 등, J. Immunol., 148(5):1547-1553(1992), Hollinger 등, PNAS, 90:6444-6448, Gruber 등, J. Immunol., 152:5368(1994), Wu 등, Nat. Biotechnol., 25(11): 1290-1297, 미국 특허 공개 제2007/0071675호, 및 Bostrom 등, Science 323:1640-1644(2009)에서 설명된 것처럼, 전장 항체들 또는 항체 단편들(예를 들어, F(ab')<sub>2</sub> 이특이적 항체들 및 디아바디(diabodies))로 제조될 수 있다.

[0084] 일부 실시예들에서, 항체는 표준 생체 외 접합 화학을 이용하여 저분자 독소 또는 방사선택종과 같은 작용제(effector agent)에 공액화될 수 있다. 작용제가 폴리펩티드이면, 항체는 작용제에 화학적으로 공액화될 수 있고, 혹은 용합 단백질로서 작용제에 결합될 수 있다. 용합 단백질들의 구성은 이 기술에서 통상의 기술 내에 있다.

[0085] IV. 항체들의 사용

[0086] 본원에서 개시된 항체들은 다양한 형태의 암, 예를 들어, 유방암, 난소암, 전립선암, 난소암, 결장암, 폐암(예: 비소세포성 폐암), 췌장암, 위암, 피부암, 신장암, 두경부암, 및 신경초종암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 암 세포들은 암세포의 증식을 억제 또는 감소시키기 위해 치료적으로 효과적인 양의 항체에 노출된다. 일부 실시예들에서, 항체들은 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 100%만큼 암세포 증식을 억제한다.

[0087] 일부 실시예들에서, 항체는 사람 ErbB3가 ErbB3 리간드, 예를 들어 뉴레글린/헤레글린, 특히 NRGβ1/NRG1-β1/HRGβ1 및 NRGα1/HRGα1에 결합하는 것을 억제함으로써 종양 세포의 증식을 억제하거나 감소시킨다. 항체는 사람 환자에서 종양 성장을 억제하는 방법에 사용될 수 있다. 이 방법은 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 항체를 투여하는 것을 포함한다.

[0088] ErbB3 과다발현 및/또는 활성화와 관련된 암들은 유방암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 폐암(예: 비소세포성 폐암), 뇌암의 일부 형태(예: 신경초종암), 흑색종, 피부암, 신장암, 및 위장암(예: 결장암, 췌장암, 위암, 두경부암)을 포함한다.

[0089] 본원에서 사용된 것처럼, "치료하다(treat)", "치료하는(treating)", 및 "치료(treatment)"는 포유동물, 예를 들어 사람에서 질병의 치료를 의미한다. 이는 (a) 질병의 억제, 즉 병의 발전을 저지, (b) 병의 완화, 즉 병적 상태의 퇴보를 야기, 및 (c) 질병의 치유를 포함한다.

[0090] 일반적으로, 치료적으로 효과적인 활성 성분의 유효량은 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 예를 들어 1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg 범위이다. 투여량은 치료될 질병 또는 징후의 종류 및 정도, 환자의 전체 건강, 항체의 생체 외 효능, 약리학적 체제, 및 투여 경로와 같은 변수들에 따른다. 초기 투여량은 원하는 혈중농도 또는 조직내 농도를 빠르게 이루기 위해 상위 레벨을 넘어서 증가될 수 있다. 대안적으로, 초기 투여량은 최적량보다 작을 수 있고, 하루 투여량은 치료 과정동안 점진적으로 증가될 수 있다. 사람 투여량은, 예를 들어 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg으로 투여하도록 설계된 종래의 제 1상 임상시험 투여량 단계적 확대 시험에서 최적화될 수 있다. 투여 횟수는 투여 경로, 투여량 및 치료될 질병과 같은 인자들에 따라 변할 수 있다. 예시적인 투여 횟수는 하루 한 번, 주당 한 번, 및 2주당 한 번이다. 바람직한 투여 경로는 비경구적, 예를 들어 정맥내 주사이다. 단일클론 항체 기반 약물의 체제는 이 기술에서 통상의 기술 내이다. 일부 실시예들에서, 단일클론 항체는 투여시에 완충식염액에서 복원된다.

[0091] 치료적 사용을 위해, 항체는 바람직하게는 약학적으로 타당한 운반체와 결합된다. 여기에서 사용된 것처럼, "약학적으로 타당한 운반체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 과도한 독성, 염증, 알레르기 반응, 또는

기타 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 타당한 이익/위험 비와 잘 맞는 완충제, 운반체, 및 부형제를 의미한다. 운반체(들)는 제제의 다른 성분들과 양립할 수 있고 수용자에게 해롭지 않은 의미로 "타당해야(acceptable)" 한다. 약학적으로 타당한 운반체들은 약학적 투여법과 양립할 수 있는 완충제, 용매, 분산 매질, 코팅, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 유효한 물질들을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 이 기술에 알려져 있다.

[0092] 본원에서 개시된 항체들을 포함하는 약제학적 조성물들은 투여 단위 형태로 제공될 수 있고 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 양립할 수 있도록 제제화되어야 한다. 투여 경로들의 예는 정맥내(IV) 투여, 피내 투여, 흡입 투여, 피부를 통한 투여, 국소적 투여, 경점막의 투여, 및 직장 투여이다. 단일클론 항체들을 위한 바람직한 투여 경로는 정맥내(IV) 주사이다. 유용한 제제들은 약제학적 기술에서 잘 알려져 있는 방법들에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed.(Mack Publishing Company, 1990)를 참조. 비경구적 투여에 적합한 제제 성분들은 주사용수, 염수, 고정유(fixed oils), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매와 같은 살균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항세균제; 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨과 같은 항산화제; EDTA와 같은 킬레이트제; 아세트산염, 구연산염 또는 인산염과 같은 완충제; 및 염화나트륨 또는 텍스트로오스와 같은 독성 조절제를 포함한다.

[0093] 정맥내 투여를 위해, 적합한 운반체들은 생리식염액, 세균발육 저지수, 크레모포(Cremophor) ELTM(뉴저지, 파시파니, BASF) 또는 인산 완충 식염액(PBS)를 포함한다. 운반체는 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야 하고, 미생물에 대해 보호되어야 한다. 운반체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리오(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물들을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0094] 약제학적 제제는 바람직하게는 살균이다. 살균은, 예를 들어 살균 여과막을 통한 여과에 의해 이루어질 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 필터 살균은 동결건조 및 재구성에 앞서 또는 뒤에 수행될 수 있다.

[0095] **실시예**

[0096] 다음 실시예들은 단지 예시적이고 어떤 식으로든 본 발명의 범주 또는 내용을 제한하는 의도는 아니다.

[0097] **실시예 1-항-hErbB3 단일클론 항체들의 생산**

[0098] RIMMS(Repetitive Immunization Multiple Sites) 프로토콜 다음에, Maine Biotechnology Service사에서 면역, 융합, 및 1차 스크린을 수행하였다. 세 마리의 AJ 마우스와 세 마리의 Balb/c 마우스를 재조합 사람 ErbB3/Fc(R&D Systems, Cat. No. 348-RB)로 면역처치가 되었다. 절단된 rhErbB3(면역화 A) 또는 그의 리간드, 재조합 사람 NRG1-β1/HRG1-β1-EGF 도메인(R&D Systems, Cat. No. 396-HB) 에 교차결합되고 절단된 rhErbB3 (면역화 B) 중 어느 하나로 두 세트의 면역화를 수행하였다. ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay)에 의해 높은 항-ErbB3 활성을 나타내는 혈청들을 가진 매 면역처치 마다 두 마리의 AJ 마우스를 후속 융합을 위해 선택하였다. 적절한 마우스들로부터 지라 및 림프절을 채취하였다. 이후 B-세포들을 채취하여 골수종주와 융합시켰다. 클론성에 가까워지도록 융합 생성물들을 40개의 96-웰 플레이트 상으로 차례로 희석하였다. 재조합 rhErbB3/Fc와의 결합을 위해 ELISA를 사용하여 결과물로 얻어진 융합물들로부터 총 5280개의 상청액들을 걸러내었다. (메소스케일(Mesoscale) 전기화학발광 분석에 의해) CHO 세포들에서 과다발현된 사람 ErbB3에 결합시키기 위해 동일한 상청액들을 걸러내었다. 아래에서 논의되듯이, ErbB3에 대항하여 항체들을 포함하는 것으로 확인된 300개의 상청액들은 생체 외 생화학 및 세포-기반 분석을 추가적인 특징으로 하였다. 융합세포들의 패널을 선택하였고, 융합세포들을 서브클론하여 확장시켰다. 표준 조건들 하에서 단백질 G 레진에 대한 친화성 크로마토그래피에 의해 항체 발현 및 정제를 위해 융합 세포주를 BioXCell(앞에서는 Bio-Express)로 이동시켰다.

[0099] 항-hErbB3 단일클론 항체 04D01을 위에서 설명된 면역화 A로부터 생성하였다. 항-hErbB3 단일클론 항체들 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05을 위에서 설명된 면역화 B로부터 생성하였다.

[0100] **실시예 2-항-hErbB3 단일클론 항체들의 서열 분석**

[0101] 제조자의 지시(Roche Applied Science)에 따라 IsoStrip(상표명) 마우스 단일클론 항체 이소타이핑 키트(Mouse Monoclonal Antibody Isotyping Kit)를 사용하여 실시예 1의 각 단일클론 항체의 경쇄 동종(isotype) 및 중쇄 동종을 판단하였다. 모든 항체들을 카파 경쇄 및 IgG1 또는 IgG2b IgG 중쇄라고 판단하였다.

[0102] 5' RACE(Rapid Amplification cDNA Ends)를 사용하여 마우스 단일클론 항체들의 중쇄 및 경쇄 가변 영역들의 서열화 하였다. 벤더(Qiagen)의 지시에 따라 RNeasy(등록상표) Miniprep 키트를 사용하여 각 단일클론 혼성세포

주로부터 전체 RNA를 추출하였다. 5' RACE에 대한 랜덤 프라이머를 사용하는 제조자의 지시에 따라 GeneRacer™ 키트(Invitrogen) 또는 SMARTer™ RACE cDNA 증식 키트(Clontech) 중 하나를 사용하여 5' 말단을 포함하는 전장 제1 가닥 cDNA를 생성하였다.

[0103] 제조자의 지시에 따라 KOD 핫 스타트 폴리머라제(Novagen) 또는 어드벤처 2 폴리머라제 믹스(Clontech)를 사용하여 카파 및 중(IgG1 또는 IgG2b) IgG 쇄들의 가변 영역들을 PCR로 증폭하였다. GeneRacer™ 키트와 함께 5' cDNA 말단들의 증폭을 위해, GeneRacer™ 5' 프라이머, 5' cgactggagcagcaggacactga 3'(SEQ ID NO: 136)(Invitrogen)를 5' 프라이머로서 사용하였다. SMARTer™ RACE cDNA 증폭 키트와 함께 5' cDNA 말단들의 증폭을 위해, Universal Primer Mix A 프라이머(Clontech), 5' CTAATACGACTCACTATAGGCAAGCAGTGGTATCAACGCAGAT 3'(SEQ ID NO: 137) 및 5' CTAATACGACTCACTATAGGGC 3'(SEQ ID NO: 138)의 믹스를 5' 프라이머로서 사용하였다. 중쇄 가변 영역을 위의 5' 프라이머 및 3' IgG1 불변 영역 특이적 프라이머, 5' tatgcaaggcttacaaccaca 3'(SEQ ID NO: 139) 또는 5' gccagtggatagacagatgggggtgtcg 3' (SEQ ID NO: 140)를 사용하여 증폭하였다. 5' aggacaggggttgattgttga 3'(SEQ ID NO: 141), 5' ggccagtggatagactgatgggggttgt 3'(SEQ ID NO: 142), 또는 5' ggaggaaccagttgtatctccacacca 3'(SEQ ID NO: 143) 중 하나로 IgG2b 서열들을 증폭하였다. 위의 5' 프라이머 및 3' 카파 불변 영역 특이적 프라이머인, 5' ctattcctgttgaagctcttgacaat 3'(SEQ ID NO: 144) 또는 5' cgactgaggcacctccagatgtt 3'(SEQ ID NO: 145)로 카파쇄(kappa chain) 가변 영역들을 증폭하였다.

[0104] 아가로스 겔 전기영동으로 개별적인 PCR 생성물들을 분리하였고, 제조자(Qiagen)의 지시에 따라 Qiaquick® 겔 정제 키트를 사용하여 정제하였다. 그 후, 제조자(Invitrogen)의 지시에 따라 Zero Blunt® TOPO® PCR 복제 키트를 사용하여 PCR 생성물들을 pCR® Blunt 플라스미드로 복제하여 표준 분자 생물학 기술을 통해 DH5-α 세균(Invitrogen)으로 형질전환하였다. 가변 영역 서열들의 서열을 확인하기 위한 표준 디데옥시 DNA 염기서열 결정 방법들을 사용하여, Beckman Genomics사의 M13 포워드(5' GTAAAACGACGGCCAGT 3'(SEQ ID NO: 146) 및 M13 리버스 프라이머(5' CAGGAAACAGCTATGACC 3')(SEQ ID NO: 147)를 사용하여 형질전환된 세균의 클론으로부터 분리된 플라스미드 DNA의 염기서열을 결정하였다. 가변 영역 서열들을 식별하고 확인하는 Vector NTI 소프트웨어(Invitrogen) 및 IMGT/V-Quest 소프트웨어를 사용하여 서열들을 분석하였다.

[0105] 쥐과 동물 단일클론 항체들의 가변 영역들을 인코딩하는 핵산 서열 및 쥐과 동물 단일클론 항체들의 가변 영역들을 정의하는 단백질 서열들이 아래에 요약된다(아미노 말단 신호 펩티드 서열은 미도시). CDR 서열(Kabat 정의)은 아미노산 서열에서 굵게/밑줄쳐서 도시된다.

[0106] 04D01 항체의 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 1)  
 [0107] 1 caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgagcc ctgggacttc agtgaagttg  
 [0108] 61 tctgcaagg cttctggcta caccttacc agccactggt tgcaactggg gaagcagagg  
 [0109] 121 cctggacaag gccttgagt gatcggagt cttgatcctt ctgattttta tagtaactac  
 [0110] 181 aatcaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac  
 [0111] 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc acgaggccta  
 [0112] 301 ctatccgggg actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca

[0113] 04D01 항체의 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 2)  
 [0114] 1 qvqlqqgae lvrpgtsvkl sckasgytft **shwlh**wvkqr pgqglewigy **ldpsdfysny**  
 [0115] 61 **nqnfkg**katl tvdtsststay mqlssltsed savyycarg**l lsgdyandy**w gqgtsvtvss

[0116] 04D01 항체의 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 3)  
 [0117] 1 gatgttttga tgaccctaat tccactctcc ctgctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 [0118] 61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg

[0119] 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag tcctgatct acaaagtttc taaccgattt  
 [0120] 181 tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc  
 [0121] 241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg  
 [0122] 301 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa

[0123] 04D01 항체의 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 4)

[0124] 1 dvlmtqipls lpsvlgdqas iscr**ssqsiv** **hsngntylew** ylkpqqspk sliy**kvsnr**f  
 [0125] 61 **sgv**pdfrfsgs gsgtdftlki srveadlgv yyc**fqgsyvp** **w**tfgggkcle ik

[0126] 09D03 항체의 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 11)

[0127] 1 cagtttactc taaaagagtc tggccctggg atattgcggc cctcccagac ctcagtctg  
 [0128] 61 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggtt tgagttagg ctggattcgt  
 [0129] 121 cagccttcag ggaaggtct ggagtggtc gcacacattt ggtgggatga tgataagtac  
 [0130] 181 tataaccag cccttaagag tggctcaca atctccaagg atacctcaa aaaccagta  
 [0131] 241 ttcctcaaga tgcctaatgt ggacactgca gatactcca catactactg tctcgaata  
 [0132] 301 ggggcggacg cccttccttt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca

[0133] 09D03 항체의 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 12)

[0134] 1 qvtlkespg ilrpsqtlls tcsfsgfsls **tfglsv**wir qpsgkglewl **ahiwddd**ky  
 [0135] 61 **ynpalks**rllt iskdtsknqv flkianvdta dtatyycar**i** **gadalp**fdyw gqgttltvss

[0136] 09D03 항체의 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 13)

[0137] 1 gatattgtgt tgaactcagac tgcacctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc  
 [0138] 61 atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaaacctta ctgtattgg  
 [0139] 121 ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatat atcggatgtc caaccttgcc  
 [0140] 181 tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaate  
 [0141] 241 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatacct  
 [0142] 301 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa

[0143] 09D03 항체의 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 14)

[0144] 1 divltqtaps vpvtpgesvs iscr**ssksll** **hsngntylyw** flqrpgqspq lliy**rmsnla**  
 [0145] 61 **sgv**pdfrfsgs gsgtaftlri srveadvgv yyc**mqhleyv** **f**tfgsgkcle ik

[0146] 11G01 항체의 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 21)

[0147] 1 cagttcagc tgcaacagtc tgacgtgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata  
 [0148] 61 tctgcaagg tttctggcta caccttact gaccatatta ttcactggat gaagcagagg

[0149] 121 cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttacccta gagatggta tattaagtac  
 [0150] 181 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac  
 [0151] 241 atgcaggtca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaggggttac  
 [0152] 301 tattatgcta tggactactg gggtaagga acctcagta ccgtctctc a

[0153] 11G01 항체의 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 22)  
 [0154] 1 qvqlqqsdac lvkpgasvki sckvsgyftt **dhiihwmkqr** peqglewigy **iyprdgviky**  
 [0155] 61 **nekfkg**katl tadksststay mqvnsltsed savyfcargy **yyandy**wgqg tsvtvss

[0156] 11G01 항체의 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 23)  
 [0157] 1 gatgttttga tgaccacaaac tccactctcc ctgctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 [0158] 61 atctcttga gatctagtca gagcattgta catagtattg gaaacaccta tttagaatgg  
 [0159] 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtct caaccgattt  
 [0160] 181 tctgggttcc cagagaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcc actcaagatc  
 [0161] 241 agcagagtgg agcctgagga tctgggagtt tattactgct tcaaggttc acatgtcca  
 [0162] 301 ttcacgttcg gctcggggac aaagtggaa ataaaa

[0163] 11G01 항체의 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 24)  
 [0164] 1 dvlmtqtpls lpsvlgdqas iscr**ssqsiv** **hsigntylew** ylkpgqspk lliy**kvsrnf**  
 [0165] 61 **sgv**perfsqs gsgtdftlki srveadlgv yyc**fgshvp** **ft**fgsgtkle ik

[0166] 12A07 항체의 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 30)  
 [0167] 1 caggtccaac tgctgcagcc tgggctgag ctggtgagc ctgggacttc agtgaagtig  
 [0168] 61 tctgcaaga cttctggcta cacctctcc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg  
 [0169] 121 cctggacaag gccttgatg gatcggaatg attgatcctt ctgatgttta tactaactac  
 [0170] 181 aatccaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca catcctccag cacagcctac  
 [0171] 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgtctt attactgtgc aagaaactac  
 [0172] 301 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca

[0173] 12A07 항체의 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 31)  
 [0174] 1 qvqlqpdae lvrpgtsvkl scktsyftfs **sywmh**wvkqr pgqglewigm **idpsdvytny**  
 [0175] 61 **npkfk**katl tvdtssststay mqlssltsed savyycarny **sgdy**wgqggtt ltvss

[0176] 12A07 항체의 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 32)  
 [0177] 1 gatgttttga tgaccacaaat tccactctcc ctgctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 [0178] 61 atctcttga gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg

- [0179] 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt
- [0180] 181 tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc
- [0181] 241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg
- [0182] 301 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa
- [0183] 12A07 항체의 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 33)
- [0184] 1 dvlmtqipls lpsvlgdqas iscr**ssqsiv hsnngtylew** ylkpqqspk lliy**kvsnrf**
- [0185] 61 **sgv**pdfrfsgs gsgtdftlki srveadlqv yyc**fqgsyvp w**ifgggtkle ik
- [0186] 18H02 항체의 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 37)
- [0187] 1 cagatccagt tggtagctc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagaggc agtcaagatc
- [0188] 61 tctgcaagt cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct
- [0189] 121 ccaggaaggg ctttaagtg gatgggctgg ataacacct actctggagt gccaacatat
- [0190] 181 gctgatgact tcaagggagc gtttgcttc tctttggaat cctctgccag cactgcctat
- [0191] 241 ttgcagatca acaacctcaa aatgaggac acggctacat atttctgtgc aagaggagg
- [0192] 301 gatggttacc aagtggcctg gtttgcttac tggggccaag ggacgtggt cactgtctct 361 gca
- [0193] 18H02 항체의 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 38)
- [0194] 1 qiqlvqspe lkkpgeavki skssgytft **tygms**wvkqa pgralkwmgw **intysgvpty**
- [0195] 61 **addfkgr**faf slessastay lqinlnkned tatyfcarg**gr dgyqvawfay** wqgtlvtvs 121 a
- [0196] 18H02 항체의 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 39)
- [0197] 1 gaaacaactg tgaccagctc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc
- [0198] 61 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaagcca
- [0199] 121 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc
- [0200] 181 cgattctccg gcagtggcta tggtagatc tttattttta caattgaaaa catgctctct
- [0201] 241 gaagatggtg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggagg
- [0202] 301 gggaccaagc tggaaataaa a
- [0203] 18H02 항체의 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 40)
- [0204] 1 ettvtqspas lsmaigdkvt irc**itstdid ddmn**wfqkqp gepkllise **gntl**lrpvpvs
- [0205] 61 rfsrgsygtd fiftienmls edvadyyc**lq sdn**lpytfgg gtkleik
- [0206] 22A02 항체의 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 47)
- [0207] 1 caggtccaac tgcagcagcc tggggetgag ctggtgagc ctgggacttc agtgaagttg
- [0208] 61 tctgcaagg cttctggcta cacctcacc aactactgga tgcactgggt aaagcagagg

[0209] 121 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatagtta tactaactac  
 [0210] 181 aatccaaagt tcaagggtaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac  
 [0211] 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaactac  
 [0212] 301 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca

[0213] 22A02 항체의 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 48)

[0214] 1 qvqlqqpgae lvrpgtsvkl sckasgytft **nywmh**wvkqr pgqglewigm **idpsdsytny**  
 [0215] 61 **npkfk**katl tvdtssstay mqlssltsed savyycarny **sgdy**wgqgtt ltvss

[0216] 22A02 항체의 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 49)

[0217] 1 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 [0218] 61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg  
 [0219] 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt  
 [0220] 181 tctggggctcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc  
 [0221] 241 agcagagtgg agcctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaaggttc atatgttccg  
 [0222] 301 tggacgttcg gtggaggcac caagctgaa atcaaa

[0223] 22A02 항체의 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 50)

[0224] 1 dvlmtqtpls lpsvlgdqas iscr**ssqsiv** **hsngntylew** ylkpqqspk lliy**kvsrnf**  
 [0225] 61 **sgv**pdrrfsgs gsgtdftlki srveadlqv yyc**fggsyvp** **wf**fgggtkle ik

[0226] 24C05 항체의 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 53)

[0227] 1 gaggtgcagc tgggtggaatc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc  
 [0228] 61 tctctgtcag cctctggatt cactttcagt gactatgcca tgtcttgggt tcgccagact  
 [0229] 121 ccgaaaaga ggctggagtg ggctgcaacc attagtgatg gtggtactta cacctactat  
 [0230] 181 ccagacaatg taaagggcgg attcaccatc tcagagaca atgccaagaa caacctgtac  
 [0231] 241 ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagaatgg  
 [0232] 301 ggtgattacg acggatttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctcg

[0233] 24C05 항체의 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 54)

[0234] 1 evqlvesggg lvkpggslkl scaasgftfs **dyams**wvrqt pekrlwvat **isdggytyy**  
 [0235] 61 **pdnvkg**rfti srdnaknly lqmshlkxed tamyyca**ew** **gdydgfdy**wg qgttlvss

[0236] 24C05 항체의 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 55)

[0237] 1 gacatccaga tgaccagctc tccatctctc ttatctgct ctctgggaga aagagtcagt  
 [0238] 61 ctcaattgtc gggcaagtca gaaattagt ggttacttaa gctggcttca gcagaaacca

[0239] 121 gatggaacta ttaaagcct gatctacgc gcacccactt tagattctgg tgtcccaaaa  
 [0240] 181 aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccacggcag ccttgagtct  
 [0241] 241 gaagatcttg cagactatta ctgtctaca tatgatagtt atccgtacac gttcggaggg  
 [0242] 301 gggaccaagc tggaataaa a

[0243] 24C05 항체의 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 56)

[0244] 1 diqmtqspss lsaslgervs ltrcrasqeis gylswlqqkp dgtikriya astlldsgvpk

[0245] 6l rfsgrsrgsd ysltigsles edladyyclq vdsypytfgg gtkleik

[0246] 실시예 1에서 생산된 항체들을 위한 면역글로불린 중쇄 가변 영역들을 정의하는 아미노산 서열들은 도 2에 정렬되어 있다. (적절한 발현/분비를 위한) 아미노 말단 신호 펩티드 서열들은 도시되지 않는다. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub>(Kabat 정의)은 박스로 구분된다. 도 3은 각 항체에 대한 별도의 CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub> 서열들의 정렬을 도시한다.

[0247] 실시예 1의 항체들을 위한 면역글로불린 경쇄 가변 영역들을 정의하는 아미노산 서열들은 도 4에 정렬되어 있다. (적절한 발현/분비를 위한) 아미노 말단 신호 펩티드 서열들은 도시되지 않는다. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub>(Kabat 정의)은 박스로 구분된다. 도 5은 각 항체에 대한 별도의 CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub> 서열들의 정렬을 도시한다.

[0248] 표 1은 본 실시예에서 논의된 각 서열의 SEQ ID NO.를 도시한 일치 차트이다.

표 1

[0249]

SEQ ID No.	핵산 또는 단백질	
1	04D01 중쇄 가변 영역-핵산	
2	04D01 중쇄 가변 영역-단백질	
3	04D01 경(카파)쇄 가변 영역-핵산	
4	04D01 경(카파)쇄 가변 영역-단백질	
5	04D01 중쇄 CDR <sub>1</sub>	
6	04D01 중쇄 CDR <sub>2</sub>	
7	04D01 중쇄 CDR <sub>3</sub>	
8	04D01 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>	
9	04D01 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>	
10	04D01 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	
11	09D03 중쇄 가변 영역-핵산	
12	09D03 중쇄 가변 영역-단백질	
13	09D03 경(카파)쇄 가변 영역-핵산	
14	09D03 경(카파)쇄 가변 영역-단백질	
15	09D03 중쇄 CDR <sub>1</sub>	
16	09D03 중쇄 CDR <sub>2</sub>	
17	09D03 중쇄 CDR <sub>3</sub>	
18	09D03 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>	
19	09D03 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>	
20	09D03 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	
21	11G01 중쇄 가변 영역-핵산	
22	11G01 중쇄 가변 영역-단백질	

23	11G01 경(카파)쇄 가변 영역-핵산	
24	11G01 경(카파)쇄 가변 영역-단백질	
25	11G01 중쇄 CDR <sub>1</sub>	
26	11G01 중쇄 CDR <sub>2</sub>	
27	11G01 중쇄 CDR <sub>3</sub>	
28	11G01 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>	
9	11G01 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>	
29	11G01 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	
30	12A07 중쇄 가변 영역-핵산	
31	12A07 중쇄 가변 영역-단백질	
32	12A07 경(카파)쇄 가변 영역-핵산	
33	12A07 경(카파)쇄 가변 영역-단백질	
34	12A07 중쇄 CDR <sub>1</sub>	
35	12A07 중쇄 CDR <sub>2</sub>	
36	12A07 중쇄 CDR <sub>3</sub>	
8	12A07 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>	
9	12A07 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>	
10	12A07 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	
37	18H02 중쇄 가변 영역-핵산	
38	18H02 중쇄 가변 영역-단백질	
39	18H02 경(카파)쇄 가변 영역-핵산	
40	18H02 경(카파)쇄 가변 영역-단백질	
41	18H02 중쇄 CDR <sub>1</sub>	
42	18H02 중쇄 CDR <sub>2</sub>	
43	18H02 중쇄 CDR <sub>3</sub>	
44	18H02 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>	
45	18H02 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>	
46	18H02 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	
47	22A02 중쇄 가변 영역-핵산	
48	22A02 중쇄 가변 영역-단백질	
49	22A02 경(카파)쇄 가변 영역-핵산	
50	22A02 경(카파)쇄 가변 영역-단백질	
51	22A02 중쇄 CDR <sub>1</sub>	
52	22A02 중쇄 CDR <sub>2</sub>	
36	22A02 중쇄 CDR <sub>3</sub>	
8	22A02 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>	
9	22A02 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	
10	22A02 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	
53	24C05 중쇄 가변 영역-핵산	
54	24C05 중쇄 가변 영역-단백질	
55	24C05 경(카파)쇄 가변 영역-핵산	
56	24C05 경(카파)쇄 가변 영역-단백질	
57	24C05 중쇄 CDR <sub>1</sub>	
58	24C05 중쇄 CDR <sub>2</sub>	
59	24C05 중쇄 CDR <sub>3</sub>	

60	24C05 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>	
61	24C05 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>	
62	24C05 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>	

[0250] 마우스 단일클론 항체 중쇄 CDR 서열들(Kabat, Chothia, 및 IMGT 정의)이 표 2에 도시되어 있다.

**표 2**

[0251]

Kabat			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	SHWLH (SEQ ID NO: 5)	VLDPDFYSNYNQNFKG (SEQ ID NO: 6)	GLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	TFGLSVG (SEQ ID NO: 15)	HIWDDDKYYPALKS (SEQ ID NO: 16)	IGADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	DHI IH (SEQ ID NO: 25)	YIYPRDGYIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 26)	GYYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
12A07	SYWMH (SEQ ID NO: 34)	MIDPSDVYTYNPKFKG (SEQ ID NO: 35)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	TYGMS (SEQ ID NO: 41)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 42)	GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	NYWMH (SEQ ID NO: 51)	MIDPSDSYTYNPKFKG (SEQ ID NO: 52)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Chothia			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	GYTFTSH (SEQ ID NO: 63)	DPSDFY (SEQ ID NO: 64)	GLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	GFSLSTFGL (SEQ ID NO: 65)	WWDD (SEQ ID NO: 66)	IGADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	GYTFTDH (SEQ ID NO: 67)	YPRDGY (SEQ ID NO: 68)	GYYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
Chothia			
	CDR1	CDR2	CDR3
12A07	GYTFSSY (SEQ ID NO: 69)	DPSDVY (SEQ ID NO: 70)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	GYTFTY (SEQ ID NO: 71)	NTYSGV (SEQ ID NO: 72)	GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	GYTFINY (SEQ ID NO: 73)	DPSDSY (SEQ ID NO: 74)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	GTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
IMGT			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	GYTFTSHW (SEQ ID NO: 77)	LDPSDFYS (SEQ ID NO: 78)	ARGLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 79)
09D03	GFSLSTFGLS (SEQ ID NO: 80)	IWWDDDK (SEQ ID NO: 81)	ARIGADALPFDY (SEQ ID NO: 82)
11G01	GYTFTDHI (SEQ ID NO: 83)	IYPRDGYI (SEQ ID NO: 84)	ARGYYYAMDY (SEQ ID NO: 85)
12A07	GYTFSSYW (SEQ ID NO: 86)	IDPSDVYT (SEQ ID NO: 87)	ARNYSGDY (SEQ ID NO: 88)

18H02	GYTFTTYG (SEQ ID NO: 89)	INTYSGVP (SEQ ID NO: 90)	ARGRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 91)
22A02	GYTFTNYW (SEQ ID NO: 92)	IDPSDSYT (SEQ ID NO: 93)	ARNYSGDY (SEQ ID NO: 88)
24C05	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)

[0252] 마우스 단일클론 항체 카파 경쇄 CDR 서열들(Kabat, Chothia, 및 IMGT 정의)이 표 3에 도시되어 있다.

표 3

[0253]

Kabat/Chothia			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
09D03	RSSKSLHSNGNTYLY (SEQ ID NO: 18)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 19)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	RSSQSIVHSIGNTYLE (SEQ ID NO: 28)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSHPVFT (SEQ ID NO: 29)
12A07	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	ITSTDIDDDMN (SEQ ID NO: 44)	EGNLRP (SEQ ID NO: 45)	LQSDNLPYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
IMGT			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
09D03	KSLHSNGNTY (SEQ ID NO: 98)	RMS	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	QSIVHSIGNTY (SEQ ID NO: 99)	KVS	FQGSHPVFT (SEQ ID NO: 29)
12A07	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	TDIDDD (SEQ ID NO: 100)	EGN	LQSDNLPYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

[0254] 표 2와 3에서, 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 위한 가장 긴 CDR 서열들은 굵게 표시되어 있다.

[0255] 완전한 중쇄 및 카파쇄 항체 서열들을 생성하기 위해, 위의 각 가변 서열은 그 각각의 불변 영역과 결합된다. 예를 들어, 완전한 중쇄는 쥐과 동물 IgG1 또는 IgG2 중쇄 불변 서열 뒤에 오는 중 가변 서열을 포함하고, 완전한 카파쇄는 쥐과 동물 카파 경쇄 불변 서열 뒤에 오는 카파 가변 서열을 포함한다.

[0256] 쥐과 동물 IgG1 중쇄 불변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 102)

[0257] 1 gccaaaaacga cacccecatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac

[0258] 61 tccatggtga ccttgggatg cctggctcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc

[0259] 121 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagctcgac

[0260] 181 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag ccagaccgtc  
 [0261] 241 acctgcaacg ttgccacc ccgcccagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgccagg  
 [0262] 301 gatttgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc  
 [0263] 361 cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gigtgttgg  
 [0264] 421 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag  
 [0265] 481 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc  
 [0266] 541 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc  
 [0267] 601 aacagtgcag ctttccctgc cccatcgag aaaacatct ccaaaacaa aggcagaccg  
 [0268] 661 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc  
 [0269] 721 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg  
 [0270] 781 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct  
 [0271] 841 tacttctct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatacttc  
 [0272] 901 acctgctctg tttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac  
 [0273] 961 tctcctggta aa

[0274] 쥐과 동물 IgG1 중쇄 불변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 103)

[0275] 1 akttppsvyp lagsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt wnsgrlssgv htfpavlqsd  
 [0276] 61 lytlsssvtv psstwpsqtv tcnvahpass tkvdkkivpr dcgckpcict vpevssvfif  
 [0277] 121 ppkpkdvtli ttpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve vhtaqtqpre eqfnstfrsv  
 [0278] 181 selpimhqdw lngkefkrv nsaafpapie ktisktkgrp kapqvvtipp pkeqmakdkv  
 [0279] 241 sltcmidff peditvewqw ngqaenykn tqpimtdgs yfvysklvq ksnweagntf  
 [0280] 301 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

[0281] 쥐과 동물 IgG2b 중쇄 불변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 104)

[0282] 1 gccaaaacaa cacccecatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt  
 [0283] 61 tctctgtga ctctgggatg cctggtaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact  
 [0284] 121 tggaaactctg gatccctgtc cagcagtggt cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga  
 [0285] 181 ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggccaag tcagaccgtc  
 [0286] 241 acctgcagcg ttgctcacc agccagcagc accacgggtg acaaaaaact tgagcccagc  
 [0287] 301 gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcacia atgccagct  
 [0288] 361 cctaacctcg aggttgacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc  
 [0289] 421 atgatctccc tgacaccaa ggtcagctgt gtggtggtgg atgtgagcga ggatgacca  
 [0290] 481 gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc  
 [0291] 541 catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagca ccctcccat ccagcaccag  
 [0292] 601 gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtcaaca acaaaagacct cccatcacc  
 [0293] 661 atcgagagaa ccatctcaa aattaaagg ctagtccagc ctccacaagt atacatcttg

[0294] 721 ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaactgcct ggtcgtgggc  
 [0295] 781 ttcaacctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac  
 [0296] 841 aaggacaccg caccagtctc agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat  
 [0297] 901 atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt  
 [0298] 961 ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgtctc cgggtaaa

[0299] 쥐과 동물 IgG2b 중쇄 불변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 105)  
 [0300] 1 akttppsvyp lapgcgdttg ssvtlgclvk gyfpesvtvt wnsgrlsssv htfpallqsg  
 [0301] 61 lytmsssvtv psstwpsqtv tesvahpass ttvdkkleps gpistinpcp pckechkcpa  
 [0302] 121 pnleggpsvf ifppnikdvl misltpkvtc vvvdvseddp dvqiswfvnn vevhtaqtqt  
 [0303] 181 hredynstir vvtstlpihq dwmsgkefkc kvnknklpdp iertiskikg lvrappvyil  
 [0304] 241 pppaeqlsrk dvsltclvvg fnpgdisvew tsnghteeny kdtapvltdsd gsyfiyskln  
 [0305] 301 mktskwektd sfsenvrheg lknyylkkti srspgk

[0306] 쥐과 동물 카파 경쇄 불변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 106)  
 [0307] 1 cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgagca gttaacatct  
 [0308] 61 ggaggtgcct cagtctgtg cttcttgaac aacttctacc ccagagacat caatgtcaag  
 [0309] 121 tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggtgtcctga acagttggac tgatcaggac  
 [0310] 181 agcaaagaca gcacctacag catgagcagc acctcacat tgaccaagga cgagtatgaa  
 [0311] 241 cgacataaca gctatactg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag  
 [0312] 301 agcttcaaca ggaatgagtg t

[0313] 쥐과 동물 카파 경쇄 불변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 107)  
 [0314] 1 radaaptvsi fppsseqlts ggasvvcfln nfyprdinvk wkidgserqn gvlnswtdqd  
 [0315] 61 skdstysmss tltltkdeye rhnsytceat hktstspivk sfrnec

[0316] 하기 서열들은 실시예에서 설명된 각 항체를 위한 실제적 또는 예상되는 전장 중쇄 및 경쇄 서열(즉, 가변 영역 서열 및 불변 영역 서열 모두를 포함)을 나타낸다. 또한 항체들의 적절한 분비를 위한 신호 서열들은 DNA 서열의 5' 말단 또는 단백질 서열의 아미노 말단에서 포함된다. 가변 영역 서열들은 다른 불변 영역 서열들에 묶여져서 활성의 전장 IgG 중쇄 및 경쇄를 생산한다.

[0317] 04D01의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 108)  
 [0318] 1 atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt cactcccag  
 [0319] 61 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  
 [0320] 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccage cactgggtgc actgggtgaa gcagaggcct  
 [0321] 181 ggacaaggcc ttgagtggat cggagtgcct gatccttctg atttttatag taactacaat  
 [0322] 241 caaaacttea agggcaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg  
 [0323] 301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcacg aggcctacta

[0324] 361 tccggggact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcagcc  
 [0325] 421 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccttgat ctgctgccca aactaactcc  
 [0326] 481 atggtgacct tgggatgctt ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg  
 [0327] 541 aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gctgacctc  
 [0328] 601 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcca gaccgtcacc  
 [0329] 661 tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aagggtgaca agaaaattgt gcccagggat  
 [0330] 721 tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc  
 [0331] 781 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtgga  
 [0332] 841 gacatcagca aggatgatcc cgaggccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg  
 [0333] 901 cacacagctc agacgaacc cggggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt  
 [0334] 961 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag cagggtcaac  
 [0335] 1021 agtgcagctt tcctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg cagaccgaag  
 [0336] 1081 gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt  
 [0337] 1141 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat  
 [0338] 1201 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac  
 [0339] 1261 ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc  
 [0340] 1321 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct  
 [0341] 1381 cctggtaaa

[0342] 04D01의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 109)

[0343] 1 mgwsciivll vstatgvhsq vqlqqpael vrpgtsvkls ckasgytfts hwlhwvkqrp  
 [0344] 61 gqglewivgl dpsdfysyn qnfkgkatlt vdtssstaym qlssltseds avyycargll  
 [0345] 121 sgdyamdywg qgtsvtvssa kttppsvypl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvtw  
 [0346] 181 nsgslssgvh tfpavlqsdlyt lsssvtvp sstwpsqvtv cnvahpasst kvdkkivprd  
 [0347] 241 cgckpcictv pevssvfifp pkpkdvltit ltpkvtcvvv diskddpevq fswfvddvev  
 [0348] 301 htaqtqpre qfnstfrsvs elpimhqdlw ngkefkcrvn saafpapiekt isktkgrp  
 [0349] 361 apqvytippp keqmakdkvs ltcmitdfp editvewqwn gqpaenyknt qpimdtgtsy  
 [0350] 421 fvysklvqk snweagntft cvslheglhn hhtekslshs pgk

[0351] 04D01의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 110)

[0352] 1 atgaagttgc ctgttagct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagcagtgat  
 [0353] 61 gttttgatga cccaattcc actctccctg cctgctcagtc ttggagatca agcctccatc  
 [0354] 121 tcttgcatg ctagtccagc cattgtacat agtaatggaa acacctattt agaatggtac  
 [0355] 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagtcc ctgatctaca aagtttctaa ccgattttct  
 [0356] 241 ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc  
 [0357] 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgcttc aaggttcata tgttccgtgg

[0358] 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 [0359] 421 atcttccac catccagta gcagtaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 [0360] 481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 [0361] 541 aatgggtgcc tgaacagtgt gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 [0362] 601 agcacctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 [0363] 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

[0364] 04D01의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 111)

[0365] 1 mklpvrllvl mfwipasssd vlmtqiplsl pvsldqasi scrssqsihv sngntylewy  
 [0366] 61 lqkpgqspks liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdfllkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw  
 [0367] 121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq  
 [0368] 181 ngvlnsuwdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

[0369] 09D03의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG2b 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 112)

[0370] 1 atgggcagge ttacttcttc attcctgtta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag  
 [0371] 61 gtactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgcggcctt cccagaccct cagtctgact  
 [0372] 121 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tttggtttga gtgtaggctg gattcgtcag  
 [0373] 181 ccttcagga agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat  
 [0374] 241 aaccagccc ttaagagtgc gtcacaatc tccaaggata cctcaaaaa ccaggtattc  
 [0375] 301 ctcaagatgc ccaatgtgga cactgcagat actgccat actactgtgc tcgaataggg  
 [0376] 361 gcggacgccc ttcttttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagcc  
 [0377] 421 aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gccctgggt gtggagatac aactggttcc  
 [0378] 481 tccgtgacct ctgggtgctt ggtcaagggg tacttccctg agccagtgc tgtgacttgg  
 [0379] 541 aactctggat ccctgtccag cagtgtgcac accttcccag ctctcctgca gctctggactc  
 [0380] 601 tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtca gaccgtcacc  
 [0381] 661 tgcagcgttg ctaccaccgc cagcagcacc acggtggaca aaaaacttga gccagcggg  
 [0382] 721 cccatttcaa caatcaacc ctgtcctcca tgcaaggagt gtcacaaatg cccagctcct  
 [0383] 781 aacctcgagg gtggaccatc cgtcttcatc ttccttcaa atatcaagga tgtactcatg  
 [0384] 841 atctcctga cacccaaggt cacgtgtgtg gtggtggatg tgagcgagga tgaccagac  
 [0385] 901 gtccagatca gctggtttgt gaacaactg gaagtacaca cagctcagac acaaaccat  
 [0386] 961 agagaggatt acaacagtac tatccgggtg gtcagcacc tccccatcca gcaccaggac  
 [0387] 1021 tggatgagtg gcaaggagt caaatgcaag gtgaacaaca aagacctccc atcaccatc  
 [0388] 1081 gagagaacca tctcaaaaat taaagggcta gtcagagctc cacaagtata cactttgccg  
 [0389] 1141 ccaccagcag agcagttgtc caggaaagat gtcagcttca cttgcctggt cgtgggcttc  
 [0390] 1201 aaccctggag acatcagtg gtgagtgacc agcaatgggc atacagagga gaactacaag  
 [0391] 1261 gaccaccgac cagttcttga ctctgacggt tcttacttca tatatagcaa gctcaatag

[0392] 1321 aaaacaagca agtgggagaa aacagattcc ttctcatgca acgtgagaca cgagggtctg  
 [0393] 1381 aaaaattact acctgaagaa gaccatctcc cggctctccg gtaa

[0394] 09D03의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG2b 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 113)

[0395] 1 mgrltssfl1 livpayvlsq vtlkesgpgi lrpsqtls1t csfsgfslst fg1svgwirq  
 [0396] 61 psgkglewla hiwwdddkyy npalksr1ti skdtsknqvf lkianvtdad tatyycarig  
 [0397] 121 adalpfdywg qgttltvssa kttppsvypl apgcgdt1gs svts1gclvkg yfpepvtvtw  
 [0398] 181 nsgslsssvh tfpallqsgl ytmsssvtvp sstwpsqvtv csvahpasst tvdkklepsg  
 [0399] 241 pistinpcpp ckechkcpap nleggpsvfi fppnikdvlm is1tpkvtecv vvdvseddpd  
 [0400] 301 vqiswfvnmv evhtaqtqth redynstirv vstlpihqhd wmsgkefkck vnnkdlpspi  
 [0401] 361 ertiskikgl vrapqvytlp ppaeqlsrkd vs1tclvvgf npgdisvewt snghteenyk  
 [0402] 421 dtapvl1dsdg syfiysklm ktskwektds fscnvrhegl knyylkktis rspgk

[0403] 09D03의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 114)

[0404] 1 atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg  
 [0405] 61 gatattgtgt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctctctggaga gtcagtatcc  
 [0406] 121 atctctgca ggtctagtaa gagtctctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg  
 [0407] 181 ttctctcaga ggccaggcca gtctctcag ctctgatat atcggatgic caaccttggc  
 [0408] 241 tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc  
 [0409] 301 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatacct  
 [0410] 361 ttcacgttcg gctcggggac aaagt1ggaa ataaaacggg ctgatgctgc accaactgta  
 [0411] 421 tccatcttc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc  
 [0412] 481 ttgaacaact tctaccccag agacatcaat gtcaagt1gga agattgatgg cagtgaacga  
 [0413] 541 caaaatgg1tg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg  
 [0414] 601 agcagcacc tcacattgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag  
 [0415] 661 gccactcaca agacatcaac t1cacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt

[0416] 09D03의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 115)

[0417] 1 mrclae1flgl lvlwipgaig divltqtaps vpvtpgesvs iscrssk1l1 hsn1gntylyw  
 [0418] 61 flqrpqspq lliyrmsn1a sgvpdrfsgs gsgtaft1ri srveaedvgv yycmqh1eyp  
 [0419] 121 ftf1gsgtkle ikradaaptv sifppsseq1 tsggasvvcf lnnfyprdin vkwkidgser  
 [0420] 181 qngvlnswtd qdskdstysm sst1t1tkde yerhnsytce athktstspi vksfnr1nec

[0421] 11G01의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 116)

[0422] 1 atggaatgga gctgggtctc tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggtgt c1actcccag  
 [0423] 61 gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatcc

[0424] 121 tgcaaggttt ctggctacac cttcactgac catattattc actggatgaa gcagaggcct  
 [0425] 181 gaacagggcc tggatggat tggatatatt tatcctagag atggttatat taagtacaat  
 [0426] 241 gagaagtcca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg  
 [0427] 301 caggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggttactat  
 [0428] 361 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtaccg tctcctcage caaacgaca  
 [0429] 421 ccccatctg tctatccact ggcccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc  
 [0430] 481 ctgggatgcc tggcaaggc ctatttcct gagccagtga cagtgacctg gaactctgga  
 [0431] 541 tcctgtcca gcggtgtgca caccttcca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg  
 [0432] 601 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacgtt  
 [0433] 661 gccaccgg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccagga ttgtggtgt  
 [0434] 721 aagccttga tatgtacagt ccagaaagta tcatctgtct tcatcttccc cccaaagccc  
 [0435] 781 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggteacgt gtgttgtggt agacatcagc  
 [0436] 841 aaggatgatc ccgaggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct  
 [0437] 901 cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc  
 [0438] 961 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gaggttcaat gcagggtcaa cagtgcagct  
 [0439] 1021 ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag  
 [0440] 1081 gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc  
 [0441] 1141 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcaaggaa tggcgagcca  
 [0442] 1201 gcggagaact acaagaacac tcagccatc atggacacag atggctctta ctctgtctac  
 [0443] 1261 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg  
 [0444] 1321 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tctgtgtaaa

[0445] 11G01의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 117)

[0446] 1 mewswvslff lsvttgvhsq vqlqqsdael vkpgasvkis ckvsgyftfd hiihwmkqrp  
 [0447] 61 eqglewiyi yprdgyikyn ekfkgkatlt adkssstaym qvnsltseds avyfcargyy  
 [0448] 121 yamydwgqgt svtvssaktt ppsvyplapg saaqtnsmvt lgclvkgyfp epvtvtwnsg  
 [0449] 181 slssgvhtfp avlqsdlytl sssvtvpsst wpsqvtcnv ahpasstkvd kkivprdcgc  
 [0450] 241 kpcictvpev ssvfifppkp kdvltitltp kvtevvdis kddpevqfsw fvdddevhta  
 [0451] 301 qtqpreeqfn stfrsvselp imhqdwlngk efkcrvnsaa fpapiektis ktkgrpkapq  
 [0452] 361 vytippkeq makdkvsltc mitdffpedi tvewqwnqp aenykntqpi mtdgisyfvy  
 [0453] 421 sklnvqksnw eagnftcsvg lheglhnhht ekslshspgk

[0454] 11G01의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 118)

[0455] 1 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagaagtgat  
 [0456] 61 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc  
 [0457] 121 tcttgcatg ctagtccagc cattgtacat agtattggaa acacctattt agaatggtac

[0458] 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct  
 [0459] 241 ggggtcccag agaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc  
 [0460] 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgcttcc aaggttcaca tgttccattc  
 [0461] 361 acgttcggct cggggacaaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 [0462] 421 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 [0463] 481 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 [0464] 541 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 [0465] 601 agcaccctca cgttgaccaa ggacagatgac gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 [0466] 661 actcacaaga catcaacttc acccatgttc aagagcttca acaggaatga gtgt

[0467] 11G01의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 119)

[0468] 1 mklpvrllvl mfwipasrsd vlmtqtplsl pvslgdqasi scrssqsihv signtylewy  
 [0469] 61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvperfsqsg sgtdfllkis rveaedlgvy ycfqgshvpf  
 [0470] 121 tfgsgtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfypkdiv kwkidgserq  
 [0471] 181 ngvlnswdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

[0472] 12A07의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 120)

[0473] 1 atgggatgga gctgtatcat tgctcctttg gtatcaacag ctacatgtgt ccaactcccag  
 [0474] 61 gtccaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  
 [0475] 121 tgcaagactt ctggctacac ctctccagc tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct  
 [0476] 181 ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atgtttatac taactacaat  
 [0477] 241 ccaaagtcca agggcaaggc cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg  
 [0478] 301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct  
 [0479] 361 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca  
 [0480] 421 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccuaacta actccatggt gaccctggga  
 [0481] 481 tgcttggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatcctg  
 [0482] 541 tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc  
 [0483] 601 tcagtactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac  
 [0484] 661 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgccc gggattgtgg ttgtaagcct  
 [0485] 721 tgcatatgta cagtcaccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaggat  
 [0486] 781 gtgctacca ttactctgac tcctaaggtc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat  
 [0487] 841 gatcccagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg  
 [0488] 901 caacccggg aggagcagtt caacagcact ttcgctcag tcagtgaact tcccatcatg  
 [0489] 961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct  
 [0490] 1021 gcccccctcg agaaaacct ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac  
 [0491] 1081 accattccac ctccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata

[0492] 1141 acagacttct tcctgaaga cactactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag  
 [0493] 1201 aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag  
 [0494] 1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca gaaataactt tcacctgctc tgtgttacat  
 [0495] 1321 gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg taaa

[0496] 12A07의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 121)

[0497] 1 mgwsciivll vstatcvhsq vqlqpael vrpgtsvkls cktsgytfss ywmhvwkqrp  
 [0498] 61 gqglewigni dpsdvynyn pkfkgkatlt vdtssstaym qlssltseas avyycarnys  
 [0499] 121 gdywgqgttl tvssaktpp svyplapgsa aqtnsmvtlg clvkgyfpep vtvwnsgsl  
 [0500] 181 ssgvhtfpav lqsdllytss svtvpsstwp sqvtvcnvah passtkvdkk ivprdcgckp  
 [0501] 241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvdiskd dpevqfswfv ddvevhtaqt  
 [0502] 301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaafp apiektiskt kgrpkapqvy  
 [0503] 361 tippkqeama kdkvsltcmi tdffpeditv ewqwnqpae nykntqipmd tdgsyfvysk  
 [0504] 421 lnvqksnwea gntftcsvlh eglhnhhtek slshspgk

[0505] 12A07의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 122)

[0506] 1 atgaagtgc ctgttagct gttggtgctg atgttctgga ttctctctc cagcagtgat  
 [0507] 61 gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc  
 [0508] 121 tctttagat ctagtacagc cattgtccat agtaatggaa acacctattt agaatggtag  
 [0509] 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct  
 [0510] 241 ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc  
 [0511] 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgcttcc aaggttcata tgttccgtgg  
 [0512] 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 [0513] 421 atcttccac catccagtga gcagtaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 [0514] 481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 [0515] 541 aatgggtgcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 [0516] 601 agcacctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 [0517] 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

[0518] 12A07의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 123)

[0519] 1 mklpvrllvl mfwipasssd vlmtqiplsl pvslgdqasi scrssqsihv sngntylewy  
 [0520] 61 lqkpgqspkl liyvsnrfs gvprdfsgsg sgtdfllkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw  
 [0521] 121 tfgggklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq  
 [0522] 181 ngvlswtdq dskdstysms stliltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnc

[0523] 18H02의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 124)

[0524] 1 atgggttggc tgtggaactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag  
 [0525] 61 atccagttag tacagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagaggcagt caagatctcc  
 [0526] 121 tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaacc tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca  
 [0527] 181 ggaagggtt taaagtggat gggctggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct  
 [0528] 241 gatgacttca agggacggtt tgccttctct ttggaatcct ctgccagcac tgcctatttg  
 [0529] 301 cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggagggat  
 [0530] 361 ggttaccag tggcctggtt tgcttactgg ggccaaggga cgctggtcac tgtctctgca  
 [0531] 421 gccaaaacga caccctcctc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaactaac  
 [0532] 481 tccatggtga cctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc  
 [0533] 541 tggaaactct gatccctgac cagcgggtgt cacacctcc cagctgtcct gcagtctgac  
 [0534] 601 ctctacactc tgagcagctc agtgactgac cctccagca cctggcccag ccagaccgac  
 [0535] 661 acctgcaacg ttgccaccg ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgccagg  
 [0536] 721 gatttgtggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc  
 [0537] 781 cccccaaagc ccaaggtatg gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtgtg  
 [0538] 841 gtagacatca gcaaggtatg tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag  
 [0539] 901 gtgcacacag ctgagacga acccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc  
 [0540] 961 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc  
 [0541] 1021 aacagtgcag ctttcctgac ccccatcgag aaaacctct ccaaaacca aggcagaccg  
 [0542] 1081 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggcca ggataaagtc  
 [0543] 1141 agtetgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg  
 [0544] 1201 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagcca tcatggacac agatggctct  
 [0545] 1261 tacttctct acagcaagct caatgtcag aagagcaact gggaggcagg aaatacttc  
 [0546] 1321 acctgctctg tgttacatga gggcctgac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac  
 [0547] 1381 tctcctggta aatga

[0548] 18H02의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 125)

[0549] 1 mgwlwnllfl maaqsaqaa iqlvqsgpel kkpgeavkis ckssgytftt ygmswvkqap  
 [0550] 61 gralkwmgwi ntysgvptya ddfkgrfafs lessastayl qinnlknedt atyfcargrd  
 [0551] 121 gyqvawfayw gqgtlvtsva akttppsvyp lagsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt  
 [0552] 181 wnsqslssgv htfpavlqsd lytlssvtv psstwpsqtv tcnvahpass tkvdkkivpr  
 [0553] 241 dcgckpcict vpevssvif pppkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve  
 [0554] 301 vhtaqtqpre eqfnstfrsv selpimhqdw lngkefkcrv nsaafpapie ktisktkgrp  
 [0555] 361 kapqvytipp pkeqmakdkv sltcmidff peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdgs  
 [0556] 421 yfvysklnvq ksnweagntf tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

[0557] 18H02의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 126)

[0558] 1 atgtttcac tagctcttct cctcagcttt cttctcctct gtgtctctga ttctagggca  
 [0559] 61 gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc  
 [0560] 121 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaagcca  
 [0561] 181 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc  
 [0562] 241 cgattctccg gcagtggcta tggtagat tttattttta caattgaaaa catgctctct  
 [0563] 301 gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg  
 [0564] 361 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca  
 [0565] 421 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtctgtt gttctttaa caacttctac  
 [0566] 481 cccagagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tgggtctctg  
 [0567] 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcaca  
 [0568] 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatactt gtgaggccac tcacaagaca  
 [0569] 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag

[0570] 18H02의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 127)

[0571] 1 mfslalllsl lllevsdsra etvtqspas lsmaigdkvt ircitstdid ddmnwfqqkp  
 [0572] 61 gepklilise gntlrpgvps rfsqsygtd fiftienmls edvadyyclq sdnlpytfgg  
 [0573] 121 gtleikrad aaptvsifpp sseqtsgga svvcflnnfy prdinvkwi dgserqngvl  
 [0574] 181 nswtdqskd stysmsstlt ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rne

[0575] 22A02의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 128)

[0576] 1 atgggatgga gctgtatcat tgcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccaactccag  
 [0577] 61 gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc  
 [0578] 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccaac tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct  
 [0579] 181 ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atagtatac taactacaat  
 [0580] 241 ccaaagttea aggtaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg  
 [0581] 301 cagctcagca gctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct  
 [0582] 361 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca  
 [0583] 421 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaacta actccatggt gaccctggga  
 [0584] 481 tgcctggtea aggctatit ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg  
 [0585] 541 tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc  
 [0586] 601 tcagtactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac  
 [0587] 661 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgceca gggattgtgg ttgtaagcct  
 [0588] 721 tgcataatga cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat  
 [0589] 781 gtgctacca ttactctgac tcctaaggte acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat  
 [0590] 841 gatcccagg tccagttcag ctggittgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg  
 [0591] 901 caacccggg aggagcagtt caacagcact tccgctcag tcagtgaact tcccatcatg

[0592] 961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct  
 [0593] 1021 gccccatcg agaaaacct ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac  
 [0594] 1081 accattccac ctccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata  
 [0595] 1141 acagacttct tcctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag  
 [0596] 1201 aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttctg ctacagcaag  
 [0597] 1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca gaaataactt tcacctgctc tgtgttacct  
 [0598] 1321 gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg taaa

[0599] 22A02의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 129)

[0600] 1 mgwsciivll vstatgvhsq vqlqqpael vrpgtsvkls ckasgytftn ywmhwkqrp  
 [0601] 61 gqglewigm dpsdsytyn pkfkgkatlt vdtssstaym qlssltseds avyycarnys  
 [0602] 121 gdywgqgttl tvssaktpp svyplapgsa aqtnsmvtlg clvkgyfpep vvtwnsgsl  
 [0603] 181 ssgvhtfpav lqsdytlss svtvpsstwp sqvtcnavh passtkvdkk ivprdcgckp  
 [0604] 241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvdiskd dpevqfswfv dddevhtaqt  
 [0605] 301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaafp apiektiskt kgrpkapqvy  
 [0606] 361 tippkeqma kdkvsltcmi tdfpeditv ewqwnqpae nykntqpimd tdgsyfvysk  
 [0607] 421 Invqksnwea gntftcsvg h eglhnhhtek slshspgk

[0608] 22A02의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 130)

[0609] 1 atgaagtgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttctctctc cagcagtgat  
 [0610] 61 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc  
 [0611] 121 tcttgcatg ctagtcatg cattgtacat agtaatggaa acacctattt agaatggtag  
 [0612] 181 ctgcagaaac cagccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa cegattttct  
 [0613] 241 ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc  
 [0614] 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tattgcttcc aaggttcata tgttccgtgg  
 [0615] 361 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 [0616] 421 atcttccac catccagtga gcagtaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 [0617] 481 aacaacttct accccagaga catcaatgct aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 [0618] 541 aatgggtgct tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 [0619] 601 agcacctca cattgaccaa ggacgagat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 [0620] 661 actcacaaga catcaacttc acccattgct aagagcttca acaggaatga gtgt

[0621] 22A02의 전장 경쇄 서열(카파쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 131)

[0622] 1 mklpvrllvl mfwipasssd vlmtqplsl pvslgdqasi scrssqsivh sngntylewy  
 [0623] 61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdfstkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw  
 [0624] 121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq

[0625] 181 ngvlnswdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

[0626] 24C05의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 132)

[0627] 1 atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtct taaaagggtg ccagtgtgag  
 [0628] 61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gaggtccct gaaactctcc  
 [0629] 121 tgtgcagcct ctggattcac ttccagtgac tatgccaatg cttgggttcg ccagactccg  
 [0630] 181 gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca  
 [0631] 241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg  
 [0632] 301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggt  
 [0633] 361 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcgccaaa  
 [0634] 421 acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgccaaaac taactccatg  
 [0635] 481 gtgaccctgg gatgcctggt caagggtat ttcctgagc cagtgacagt gacctggaac  
 [0636] 541 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac  
 [0637] 601 actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagccagac cgtcacctgc  
 [0638] 661 aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggtattg  
 [0639] 721 ggttgaagc cttgcatatg tacagtcca gaagtatcat ctgtcttcat ctccccca  
 [0640] 781 aagcccaagg atgtctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac  
 [0641] 841 atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac  
 [0642] 901 acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa  
 [0643] 961 ctteccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt  
 [0644] 1021 gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc atctcaaaa ccaaaggcag accgaaggct  
 [0645] 1081 ccacaggtgt acaccattcc acctccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagctctg  
 [0646] 1141 acctgatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg  
 [0647] 1201 cagccagcgg agaactacaa gaacctcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc  
 [0648] 1261 gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaatac tttcacctgc  
 [0649] 1321 tctgtgttac atgagggect gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctct  
 [0650] 1381 ggtaaa

[0651] 24C05의 전장 중쇄 서열(중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 133)

[0652] 1 mnfglslmfl vlvkqvqce vqlvesgggl vkpggslkls caasgftfsd yamswvqrtp  
 [0653] 61 ekrlwvati sdggytytyp dnvkgrftis rdnaknlnyl qmshlksest amyycarewg  
 [0654] 121 dydgfdywgq gttltvssak ttpsvypla pgsaaqtnsm vtlgclvkgy fpepvtvtwn  
 [0655] 181 sgsLssgvht fpavlqsdly tlsssvtvpv stwpsqtvtc nvahpasstk vdkkivprdc  
 [0656] 241 gkcpictvp evssvfifpp kpkdvltitl tpkvtcvvd iskddpevqf swfvddvevh  
 [0657] 301 taqtqpreeq fnstfrsvse lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka  
 [0658] 361 pqvytippk eqmakdkvsl tcmidffpe ditvewqwnq qpaenykntq pimtdgisyf

[0659] 421 vysklnvqks nweagntftc svlheglhnh htekslshsp gk

[0660] 24C05의 전장 경쇄 서열(카과쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 134)

[0661] 1 atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctggtt tccaggtacc

[0662] 61 agatgtgaca tccagatgac ccagctcca tctccttat ctgcctctct gggagaaaga

[0663] 121 gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtggtt acttaagctg gcttcagcag

[0664] 181 aaaccagatg gaactattaa acgcctgac tacgccgat ccactttaga ttctgggtgc

[0665] 241 ccaaaaagg tcaaggcag taggtctggg tcagattatt ctctacccat cggcagcctt

[0666] 301 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagtatatcc gtacacgttc

[0667] 361 ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc

[0668] 421 ccacatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt ctggaacaac

[0669] 481 ttctaccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggt

[0670] 541 gtctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc

[0671] 601 ctacattga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac

[0672] 661 aagacatcaa cttacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgt

[0673] 24C05의 전장 경쇄 서열(카과쇄 가변 영역 및 불변 영역)을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 135)

[0674] 1 mdmrvpahvf gfillwfpgt rcdiqmtqsp sssaslger vsltcrasqe isgyllswlqq

[0675] 61 kpdgtikrli yaastldsgv pkrfsgsrg sdysltigsl esedladyyc lqydsypyt f

[0676] 121 gggtkleikr adaaptvsif ppsseqltsg gasvvcflnn fyprdinvw kidgserqng

[0677] 181 vlnswtdqds kdstysmsst ltltkdeyer hnsytceath ktstspivks fnrnec

[0678] 편의상, 표 4는 서열 리스트에서 제시된 것들과 본 실시예에서 논의된 항체들의 전체길이 서열들 사이의 일치률 보여주는 일치 차트를 제공한다.

표 4

SEQ ID No.	핵산 또는 단백질
108	04D01 중쇄가변 + IgG1 불변핵산
109	04D01 중쇄가변 + IgG1 불변단백질
110	04D01 카과 가변 + 불변핵산
111	04D01 카과 가변 + 불변단백질
112	09D03 중쇄가변 + IgG2b 불변핵산
113	09D03 중쇄가변 + IgG1 불변단백질
114	09D03 카과 가변 + 불변핵산
115	09D03 카과 가변 + 불변단백질
116	11G01 중쇄가변 + IgG1 불변핵산
117	11G01 중쇄가변 + IgG1 불변단백질
118	11G01 카과 가변 + 불변핵산
119	11G01 카과 가변 + 불변단백질
120	12A07 중쇄가변 + IgG1 불변핵산
121	12A07 중쇄가변 + IgG1 불변단백질
122	12A07 카과 가변 + 불변핵산
123	12A07 카과 가변 + 불변단백질

124	18H02 중쇄가변 + IgG1 불변핵산
125	18H02 중쇄가변 + IgG1 불변단백질
126	18H02 카과 가변 + 불변핵산
127	18H02 카과 가변 + 불변단백질
128	22A02 중쇄가변 + IgG1 불변핵산
129	22A02 중쇄가변 + IgG1 불변단백질
130	22A02 카과 가변 + 불변핵산
131	22A02 카과 가변 + 불변단백질
132	24C05 중쇄가변 + IgG1 불변핵산
133	24C05 중쇄가변 + IgG1 불변단백질
134	24C05 카과 가변 + 불변핵산
135	24C05 카과 가변 + 불변단백질

[0680] 실시예 3-결합 친화성

[0681] 제조합 사람 ErbB3/Fc 융합 단백질(rhErbB3-Fc)에 대한 단일클론 항체들 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05의 결합 친화성 및 결합 동역학을 Biacore® T100(Biacore) 장비를 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정하였다.

[0682] 벤더의 지시에 따라 토끼 항-마우스 IgG들(Biacore, Cat. No. BR-1008-38)을 표준 결합 프로토콜을 사용하여 아민 결합(BIacore, Cat. No. BR-1000-50)에 의해 카르복시메틸화 텍스트란 CM4 센서 칩들(Biacore, Cat. No. BR-1005-34) 위에 고정하였다. 0.05% 계면활성제 P20((Biacore, Cat. No. BR-1000-54)을 전기영동용 완충용액(running buffer)으로서 포함하는 PBS(Invitrogen, Cat. No. 14040-133)를 사용하여 25°C에서 분석을 수행하였다.

[0683] 항체들을 10ml/분의 유속으로 개별적인 유동 세포(flow cell)들 내에 포획하였다. 30 RU와 60 RU 사이에서 Rmax를 얻도록 각 항체에 대해 주입 시간을 변화시켰다. 완충액 또는 전기영동용 완충액에 희석된 rhErbB3-Fc를 60ml/분으로 300초 동안 기준표면(항체 포획 없음)과 활성표면(검사될 항체)에 대해 차례로 주입하였다. 3600초까지 해리상을 관찰하였다. 이후, pH 1.7(pH 1.5(Biacore, Cat. No. BR-1003-54)와 pH 2.0(Biacore, Cat. No. BR-1003-55)의 글리신으로 만들어진) 10 mM Glycine-HCl을 60 탭/분의 유속으로 60초로 2회 주입하여 표면을 재생하였다. 검사된 rhErbB3-Fc 농도 범위는 0.125 nM 내지 20 nM이었다.

[0684] 이중 표준 공제(double reference subtraction)로 BIAevaluation 소프트웨어(Biacore)의 운동함수를 사용하여 운동 변수들을 결정하였다. 각 항체에 대한 운동 변수들,  $k_a$ (분리율 상수),  $k_d$ (분리율 상수) 및  $K_D$ (평형 분리 상수)를 결정하였다. 25°C에서 rhErbB3-Fc에 대한 단일클론 항체들의 운동값들을 표 5에 요약하였다.

표 5

[0685]

항체	$k_a$ (1/Ms)	표준편차	$k_d$ (1/s)	표준편차	$K_D$ (M)	표준편차	n
04D01	3.8E+05	3.0E+04	9.3E-05	1.9E-05	2.5E-10	5.6E-11	5
09D03	2.7E+05	3.2E+04	2.0E-05	1.2E-05	8.0E-11	5.5E-11	3
11G01	2.7E+05	9.2E+04	2.2E-05	9.6E-06	9.1E-11	5.5E-11	4
12A07	6.2E+05	8.1E+04	1.9E-04	1.0E-04	3.0E-10	1.4E-10	3
18H02	2.8E+05	3.1E+04	2.5E-05	8.8E-06	9.1E-11	3.7E-11	4
22A02	7.0E+05	8.1E+04	2.2E-04	1.4E-04	3.2E-10	2.4E-10	3
24C05	1.5E+06	2.0E+05	9.2E-06	3.0E-06	6.5E-12	2.8E-12	4

[0686] 표 5의 데이터는 항체들이 약 350 pM 이하, 250 pM 이하, 200 pM 이하, 150 pM 이하, 100 pM 이하, 50 pM 이하, 또는 10 pM 이하의  $K_D$ 를 갖고서 rhErbB3와 결합한다는 것을 나타낸다.

[0687] 실시예 4-무력화 활성

[0688] 본 실시예에서, NRG1-β1 및 NRG1-α1에 대한 rhErbB3 결합을 억제하는 능력에 대해 실시예 1에서 생산된 항체들을 검사하였다. NRG1-β1에 결합하는 hErbB3의 억제에 대해 항체들을 전기화학발광(ECL) 분석으로

검사하였다. MA2400 96-웰 표준 결합 플레이트들(Meso Scale Discovery, Cat. No. L15XA-6)을 PBS(Invitrogen, Cat. No. 14040-133)에서 하룻밤 동안 4℃에서 0.5 µg/mL rhErbB3/Fc(R&D systems, Cat. No. 348-RB) 50 µl 로 교반없이 코팅하였다. 이후, PBS+0.1% Tween20(Sigma P5927)으로 플레이트들을 3회 세정하였고 5% BSA(Sera Care Life Sciences, Cat. No. AP-4510-80)를 포함하는 200 µl의 PBS로 상온에서 1.5 시간 동안 차단처리하였다. 플레이트들을 PBS로 3회 세정 후, 25 µl의 항체 희석액을 상온에서 교반하여 다른 시간 동안 플레이트들에 첨가하였다. 리간드 NRG1-β1(R&D Systems, Cat. No. 377-HB, 26kDa)을 0.25 µg/ml의 최종 농도로 웰들에 첨가하였다. 플레이트들을 PBS로 3회 세정하였고, 상온에서 1시간 동안 교반하며 SULFO-TAG 스트렙타비딘(Meso Scale Discovery, Cat. No R32AD-5)으로 1시간 동안 미리배양된 사람 NRG1-β1(R&D systems, Cat. No BAF377)에 대하여 1 µg/mL 비오틴화된 항체 25 µl로 배양하였다. 이후, 플레이트들을 PBS로 3회 세정하였고, Sector<sup>®</sup> Imager 2400(Meso Scale Discovery) 장치 상에서 플레이트들을 분석하기 전에 1X 리드(read) 완충액(Meso Scale Discovery, Cat. No. R92TC-1) 150 µl를 각 웰에 첨가하였다.

[0689] ErbB3와 NRG1-β1의 상호작용은 항체 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05에 의해 억제되었다(도 6a). rhErbB3와 NRG1-β1의 상호작용은 항체 09D03에 의해 증가하였지만, 항체 11G01에 의한 것만큼은 증가되지 않았다(도 6b).

[0690] 항체들(즉, 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05)의 경우 rhErbB3에 대한 NRG1-β1 결합의 무력화를 위한 쥐과 동물 항-사람 ErbB3 항체 IC<sub>50</sub> 값들을 계산하여 표 6에 요약하였다.

표 6

항체	IC <sub>50</sub> (nM)		
	평균	표준편차	n
04D01	0.2232	0.0711	4
12A07	0.2351	0.0530	4
18H02	0.3460	0.0873	4
22A02	0.2418	0.0755	4
24C05	0.3367	0.0764	4

[0692] 결과들은 항체들 04D01, 12A07, 18H02, 22A02, 및 24C05가 rhErbB3에 대한 NRG1-β1 결합을 효율적으로 무력화시켰다는 것을 보여준다. 항체 09D03 및 11G01은 hErbB3에 대한 hNRG1-β1 결합을 증진시켰다.

[0693] 제2 ErbB3 리간드, NRG1-α1에 대한 hErbB3 결합의 억제에 대해 ECL 분석으로 항체들을 검사하였다. rhErbB3에 대한 NRG1-α1의 결합 억제를 분석하기 위해, 플레이트된 rhErbB3/Fc(R&D 4518-RB) 및 리간드 NRG1-α1(Thermo Scientific, RP-317-P1AX)의 농도들이 각각 1 µg/ml 및 1.5 µg/ml였다는 하기 변화들을 제외하면, NRG1-β1을 위해 사용된 동일 방법이 사용되었다

[0694] rhErbB3와 NRG1-α1의 상호작용은 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, 및 24C05 IgG1에 의해 억제되었고, 항체 09D03에 의해 증진되었다.

[0695] **실시예 5-ErbB3 도메인 II에 대한 결합**

[0696] 본 실시예에서, hErbB3-ECD의 이합체화 도메인(도메인 2)에 대한 결합을 위해 실시예 1에서 생산된 항체들을 검사하였다. Her2의 도메인 2(119 아미노산, 위치 AA220-338) 대신, hErbB3의 도메인 2(118 아미노산, 위치 210-327)이 전장 Her2 수용체 내로 복제되었다. 혼성 구조체 Her2/3d2가 pLenti6.3으로 복제되어 293T 세포의 일시적 형질주입에 의해 ViraPower(상표명) Lentiviral Support Kit(Invitrogen, Cat. No. K497000)를 사용하여 레티바이러스로 패키징되었다. CHO 세포들은 Her2/3d2 혼성 단백질을 발현하는 레티바이러스로 감염되었다. 이들 가공된 CHO 세포들에 대해 Her2/3d2에 대한 항-ErbB3 혼성 상청액들의 결합을 세포-태그가 붙은 항-마우스 항체들을 가지고 ECL로 검사하였다. CHO 세포들의 세포 표면 상에 발현된 키메라 단백질 Her2/3d2에 대한 혼성 상청액들의 결합에 대한 데이터를 도 8에 요약하였다. 이들 결과들은 항체들 09D03 및 11G01이 ErbB3 도메인 II, AA210-327에 결합되었다는 것을 나타낸다.

[0697] **실시예 6-항-증식성 활성**

[0698] 본 실시예는 세포들의 NRG1-β1 의존형 증식을 억제하는 능력을 위해 실시예 1에서 생산된 항체들의 특징을 설명한다. 사람 Her2 및 ErbB3 둘 모두를 발현하도록 조작된 BaF/3 세포 시스템에서 그리고 Her2 및 ErbB3 둘 모

두를 자연적으로 발현하고 NRG1-β1 자극에 반응하여 성장하는 사람 MCF7 유방암 세포들에서 항체들을 검사하였다.

[0699] BaF/3 세포들은 사람 Her2 또는 사람 ErbB3를 발현하도록 조작된 두 개의 레티바이러스에 의해 감염되었다. 블라스티시딘(15  $\mu$ g/ml; Invitrogen, Cat. No. R21001)으로 감염된 세포들을 선택하였고, 개개의 콜로니들을 분리하여 두 수용체들의 발현에 대해 검사하였다. Her2/ErbB3 발현 콜로니들을 [80% RPMI 배지 1640(GIBCO, Cat. No. 11875-093), 10% 소태아혈청(GIBCO, Cat. No. 10438-026) 및 10% WEHI 세포 조건 배지 {90% ISCOVE'의 변형된 Dulbecco'의 배지(GIBCO, Cat. No.12440053), 10% 소태아혈청(GIBCO, Cat. No. 10438-026) + 2 mM L-글루타민(GIBCO, Cat. No.25030-081) + 0.0025 mM 메르캅토에탄올(Invitrogen, Cat. No. 21985-023)}]으로 블라스티시딘 선별된 상태로 배양조직에 유지하였다. 길항 ErbB3 항체들을 스크리닝하기 위해, 세포들은 PBS로 린스되었고 블라스티시딘 및 WEHI 조건 배지 없이 성장되었다. NRG-β1(100 ng/ml) 및 다양한 농도의 항체들(100  $\mu$ l의 최종 용적에 0.018-5000 ng/ml)의 존재 하에 96-웰 플레이트(5,000 세포/웰)에서 분석을 수행하였다. NRG1-β1 자극 후 3~4일 동안 MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 분석을 수행하였다.

[0700] 쥐 항-사람 ErbB3 항체들에 의한 Her2/ErbB3-BaF/3의 NRG1-β1 의존형 세포 증식의 투여량 의존형 억제 예로도 9에 도시하였다. 단일클론 항체들(즉, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05)로 NRG1-β1 의존형 Her2/ErbB3-BaF/3 세포주 증식의 억제 데이터를 표 7에 요약하였다.

표 7

[0701]

Her2/ErbB3-BaF/3, NRG1-β1 의존형 증식			
항체	IC <sub>50</sub> (nM)-평균	표준편차	n
04D01	0.373	0.061	3
09D03	1.395	0.268	3
11G01	1.934	0.116	3
12A07	0.854	0.059	3
18H02	1.930	0.276	3
22A02	1.291	0.151	3
24C05	0.145	0.031	3

[0702] 표 7의 결과들은 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 Her2/ErbB3를 발현하는 BaF/3 세포들의 NRG1-β1-유도 증식을 강하게 억제하였다는 것을 보여준다.

[0703] ATCC가 추천한 것처럼, MCF7 세포들(ATCC, Cat. No. HTB-22)을 유지하였다. 세포들을 96-웰 플레이트에 웰당 5,000 세포로 배양하였다. 하룻밤 동안 혈청이 없는 상태로 있으면서 세포들에게 아무것도 공급하지 않았다. 다음 날, NRG1-β1(40 ng/ml) 및 다양한 농도의 항체들(100  $\mu$ l의 최종 용적에서 12.8 pg/ml-20  $\mu$ g/ml)을 세포에 첨가하였다. NRG1-β1 자극 후 3일 동안 MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 분석을 수행하였다.

[0704] 쥐 항-사람 ErbB3 항체들에 의한 MCF7 세포들의 NRG1-β1 의존형 세포 증식의 투여량 의존형 억제의 예로도 10에 도시하였다. 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05로 NRG1-β1 의존형 MCF7 세포 증식의 억제 데이터를 표 8에 요약하였다.

표 8

[0705]

MCF7 세포들, NRG1-β1 의존형 증식			
항체	IC <sub>50</sub> (nM)-평균	표준편차	n
04D01	0.47	0.23	3
09D03	2.28	0.60	3
11G01	1.98	1.34	3
12A07	0.74	0.48	3
18H02	1.00	0.20	3
22A02	1.62	0.60	3

24C05	0.39	0.04	3
-------	------	------	---

- [0706] 표 8의 결과들은 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 MCF7 세포들의 NRG1-β 1-유도 증식을 강하게 억제하였다는 것을 보여준다.
- [0707] 사람 암 세포들을 발현하는 ErbB3의 증식을 억제하는 능력에 대해 실시예 1에서 생산된 항체들을 검사하였다. 유방암 세포 SKBR-3은 Her2를 과다발현하고 Her2 특이적 억제 항체들에 민감하다.
- [0708] ATCC가 추천한 것처럼, SKBR-3 세포들(ATCC, Cat. No. HTB-30)을 유지하였다. 5 μg/ml의 항체들의 존재 하에서 외인성 NRG1-β 1 없이, 세포들을 96-웰 플레이트에 웰당 5,000 세포로 배양하였다. 배양조직에서 3일 후 MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 분석을 수행하였다.
- [0709] 쥐과 동물 항-사람 ErbB3 항체들에 의한 SKBR-3 세포들의 세포 증식의 억제의 예가 도 11에 도시되어 있다. 도 11의 결과들은 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 SKBR-3 세포들의 증식을 억제하였음을 보여준다.
- [0710] **실시예 7-하향 신호전달의 억제**
- [0711] 본 실시예는 PI3K 활성화에 대한 획득된 정보로서 ErbB3의 NRG1-β 1 의존형 인산화 및 하향 키나제 Akt를 억제하는 능력에 대해 실시예 1에서 생산된 항체들의 특징을 설명한다. 지수적으로 성장하는 세포들에서 ErbB3 및 Akt의 정상 상태 인산화를 억제하는 능력에 대해 이들 항체들을 검사하였다.
- [0712] ATCC가 추천한 것처럼, 유방암 세포들 SKBR-3 및 MCF7, 그리고 전립선암 세포 DU145를 유지하였다. NRG1-β 1 자극 후 5 킬/ml의 항체로 1시간 동안 치료된 세포들에 0% FBS에서 하룻밤 동안 아무것도 공급하지 않았다. R&D 시스템즈(Cat. No DYC1769)사의 포스포-ErbB3 키트 또는 쉘 시그널링(Cat. No 7143)사의 포스포-Akt ELISA 키트 중 하나로 용해물들을 ELISA에 의해 분석하였다.
- [0713] 쥐과 동물 항-사람 ErbB3 항체들에 의한 SKBR-3 세포들에서 ErbB3의 NRG1-β 1 유도 인산화의 억제의 예가 도 12에 도시되어 있다. 도 12의 결과들은 항체들 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 SKBR-3 세포들에서 NRG1-β 1에 의해 유도된 ErbB3의 인산화의 적어도 50%를 억제하였다는 것을 나타낸다.
- [0714] 쥐과 동물 항-사람 ErbB3 항체들에 의한 MCF7 및 DU145 세포에서 Akt의 NRG1-β 1 유도 인산화의 억제의 예가 도 13a 및 도 13b에 각각 도시되어 있다. 도 13a 및 13b의 결과들은 항체들 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 MCF7 및 DU145 세포 둘 모두에서 NRG1-β 1에 반응하여 Akt의 인산화의 적어도 80%를 억제하였다는 것을 나타낸다.
- [0715] 5 μg/ml로 항체들의 존재 하에서 1시간 동안 지수적으로 성장하는 세포들을 치료함으로써 유방암 세포주 SKBR-3 및 췌장암 세포주 BxPC3에서 ErbB3 및 Akt의 정상 상태 인산화 상태를 억제하는 항-ErbB3 항체의 능력을 검사하였다.
- [0716] 이들 실험들의 웨스턴 블롯(blot) 분석은 항체들 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 SKBR-3 및 BxPC3 세포 둘다에서 Akt 및 ErbB3의 인산화의 정상 상태 레벨을 억제하였다는 것을 나타내었다.
- [0717] **실시예 8-NRG1-β 1-유도 EGFR 인산화의 억제**
- [0718] 본 실시예에서, 난소암 세포주 NCI/ADR-RES에서 EGFR의 NRG1-β 1 의존형 인산화를 억제하는 능력에 대해 실시예 1에서 생산된 항체들을 검사하였다. 15분 동안 NRG1-β 1(20 ng/ml) 자극 후 1시간 동안 항체(5 μg/ml)로 미리 처리된 NCI/ADR-RES 세포들(DTP/DCTD NCI 종양 보관소)에 0% FBS에서 하룻밤 동안 아무것도 공급하지 않았다. 티로신 1068에 대한 EGFR의 인산화를 웨스턴 블롯으로 분석하였다. 이들 실험의 결과들은 항체들 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 NCI/ADR-RES 세포들에서 NRG1-β 1에 반응하여 EGFR의 인산화를 억제하였다는 것을 나타내었다.
- [0719] **실시예 9-EGF-유도 ErbB3 인산화의 억제**
- [0720] 본 실시예에서, EGFR 과발현 상피암 세포주 A431에서 ErbB3의 EGF 의존형 인산화를 억제하는 능력에 대해 실시예 1에서 생산된 항체들을 검사하였다. 15분 동안 EGF(R&D 시스템즈, Cat. No. 236-EG)(50 ng/ml) 자극 후 항체(5 μg/ml)로 1시간 동안 사전 치료된 A431 세포들(ATCC, Cat. No CRL-1555)에 0% FBS에서 하룻밤 동안 아무것도 공급하지 않았다. ErbB3의 인산화를 웨스턴 블롯으로 분석하였다. 이 실험의 결과들은 항체들 04D01,

09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 A431 세포들에서 EGF에 반응하여 ErbB3의 인산화를 다양한 정도로 억제하였다는 것을 나타내었다.

[0721] **실시예 10- $\text{NRG1-}\beta 1$ -유도 Her2/ErbB3 이중이량체 형성의 억제**

[0722] 본 실시예는 SKBR-3 세포들에서  $\text{NRG1-}\beta 1$ 에 반응하여 Her2/ErbB3 이량체의 형성을 억제하는 능력에 대해 실시예 1에서 생산된 항체들의 특징을 설명한다.  $\text{NRG1-}\beta 1$  자극(30 ng/ml, 30분) 후 5  $\mu$ l/ml의 항체로 1시간 동안 처리된 유방암 세포들 SKBR-3에 0% FBS에서 하룻밤 동안 아무것도 공급하지 않았다. 용해물들은 항-Her2 항체(R&D systems, Cat. No. BAF1129)로 면역침강되었고, 다중클론 항-ErbB3 항체(Santa Cruz, Cat. No. SC285)를 사용하여 웨스턴 블롯으로 분석되었다.

[0723] 본 실험의 결과들은 항체들, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 및 24C05가 SKBR-3 세포들에서  $\text{NRG1-}\beta 1$ -유도 Her2/ErbB3 이량체 형성을 억제하였다는 것을 보여준다.

[0724] **실시예 11-BxPC3 종양 이중이식 성장의 억제**

[0725] 종양 성장을 억제하는 실시예 1에서 생산된 쥐과 동물 단일클론 항체들의 능력을 체장의 BxPC3 이중이식 모델로 검사하였다. 사람 체장 BxPC3 세포들은 10% 소태아혈청을 포함하는 RPMI 배지를 사용하여, 5% CO2를 포함하는 환경에서 37°C 배양조각에서 성장되었다. BxPC3 세포들은 50% 매트릭겔(matrigel)(BD Biosciences, Cat No. 356237)에서 마우스 1마리당  $10 \times 10^6$ 개의 세포들을 가진 생후 8주의 암컷 CB.17 SCID 마우스(Taconic Labs)의 옆구리에 피하로 접종되었다. 버니어 캘리퍼스를 사용하여 주당 2회 종양을 측정하였다. 폭 x 폭 x 길이/2의 식을 사용하여 종양 용적을 계산하였다. 종양이 약 200 mm<sup>3</sup>에 도달시, 마우스들을 각 10마리의 9개의 군으로 무작위 추출하였다. 하나의 군은 PBS를 투여받았고, 다른 군은 사람 IgG 대조(huIgG)를 투여받았다. 나머지 8개의 군들의 각각은 항체들 중 하나, 04D01, 09D03, 18H02, 11G01, 24C05, 22A02, 또는 12A07을 투여받았다. 모든 항체들은 20 mg/kg 체중으로, 주당 2회, 6주 동안 복강내 주사로 투여받았다. 종양 용적과 마우스 체중을 주당 2회 기록하였다. ANOVA를 사용하여 종양 성장 억제를 분석하였고 PBS 대조에 비해 백분율 억제로 표시하였다.

[0726] 도 14의 결과들은 항체 24C05가 이 모델에서 종양 성장을 76%만큼 억제하였다는 것을 보여준다(p<0.001). 항체들, 04D01, 18H02 및 11G01은 이 모델에서 64%, 71%, 및 72%로 종양 성장을 억제하였다(p<0.001). 항체들 12A07 및 22A02는 최소 활성, 즉 약 40% 종양 성장 억제를 나타내었고, 한편 항체 09D03은 이 모델에서 60% 종양 성장 억제를 나타내었다.

[0727] **실시예 12-항-ErbB3 항체들의 사람화**

[0728] **A. 사람화 및 키메라 항-ErbB3 항체들의 구조**

[0729] 본 실시예는 24C0로 표시된 쥐과 동물 항체의 사람화 및 결과적으로 사람화된 항체들의 특성을 설명한다. 사람화된 항-ErbB3 항체들은 SUPERHUMANIZATION™ 방법(Arana Therapeutics Ltd. 및 Hwang, W.Y. 등(2005) Methods 36:35-42) 또는 역돌연변이를 사용하는 CDR 이식 방법(일부 사람 프레임워크 잔기들은 쥐과 동물 잔기들로 변화되었다)을 사용하여 설계되었다(예를 들어, 미국특허 제5,530,101호; 제5,693,761호; 제5,693,762호; 제5,585,089호; 제6,180,370호; 제7,022,500호 참조). 중쇄 CDR1의 예외로, 사람 프레임워크들 위로 CDR을 이식하기 위해 Kabat CDR 정의들이 사용되었다. Kabat 정의와 Chothia 정의의 조합이 중(heavy) CDR1을 이식하기 위해 사용되었다. 설계된 아미노산 서열들은 코돈-최적화 DNA 서열들로 변환되었고 (다음 순서로) 5' HindIII 제한 부위, Kozak 공통 서열, 아미노 말단 신호 서열, 사람화된 가변 영역, 사람 IgG1 또는 카파 불변 영역, 정지 코돈, 및 3' EcoRI 제한 부위를 포함하도록 DNA2.0, Inc. 에 의해 합성된다. 추가로, 하나의 사람화된 중쇄, Sh24C05 Hv3-11 중 IgG1은 중첩 연장(overlap extension) PCR을 사용하여 변형되어 사람화를 증진시켰고, 결국 Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 IgG1이 되었다. Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄의 사람 IgG2 버전 또한 구성되었다.

[0730] 본원에서 설명된 것처럼, SUPERHUMANIZATION™ 방법에 따라 사람화된 항-ErbB3 항체 사슬들은 항체 사슬 이름 앞에 접두사 "Sh"와 함께 표시된다. 본원에서 설명된 것처럼, 역돌연변이를 가진 CDR 이식 방법에 의해 사람화된 항-ErbB3 항체 사슬들은 항체 사슬 이름 앞에 접두사 "Hu"와 함께 표시된다.

[0731] 키메라(쥐과 동물 가변 영역 및 사람 불변 영역) 24C05 중(사람 IgG1) 및 경(사람 카파) 사슬들 또한 구성되었다. (다음 순서로) 5' HindIII 제한 부위, Kozak 공통 서열, 아미노 말단 신호 서열, 마우스 가변 영역, 사람 IgG1 또는 카파 불변 영역, 정지 코돈, 및 3' EcoRI 제한 부위를 포함하는 중첩 연장 PCR을 사용하여 쥐과 동물

가변 영역들은 사람 불변 영역에 융합되었다.

[0732] 사람화 및 키메라 중쇄들은 In-Fusion™ PCR 클로닝(Clontech)을 사용하여 HindIII 및 EcoRI 부위를 통해 pEE6.4(Lonza Biologics)로 서브복제되었다. 사람화 및 키메라 카과 경쇄들은 In-Fusion™ PCR 클로닝을 사용하여 HindIII 및 EcoRI 부위를 통해 pEE14.4(Lonza Biologics)로 서브복제되었다.

[0733] 사람화된 항체 사슬들 또는 키메라 항체 사슬들은 293T 세포들로 일시적으로 형질주입되어 항체를 생산하였다. 항체는 이후의 생체 외 분석을 위해 세포 배양 배지 상청액에서 정제되거나 사용되었다. 사람 ErbB3에 대한 키메라 항체 및 사람화 항체의 결합을 아래와 같이 측정하였다. 결과들을 표 15에 요약하였다.

[0734] 추가로, 많은 양의 정제된 사람화 항체를 생산하기 위해, 일부 사람화 항체 중쇄 및 경쇄 조합들은 GS System™ (Lonza Biologics)을 사용하여 CHOK1SV 세포들에서 안정적으로 발현되었다. pEE6.4와 pEE14.4계 벡터들을 결합함으로써 단일 발현 벡터가 구성되었다. 먼저, 전장 사람화 중쇄 cDNA를 포함하는 pEE6.4를 NotI 및 SalI로 소화시켜 hCMV-MIE 촉진제 + 전장 사람화 중쇄 cDNA + SV40 polyA 단편을 분리하였다. 이 단편을 NotI/SalI 부위들을 통해 전장 사람화 경쇄 cDNA를 이미 포함하는 pEE14.4 벡터에 삽입하여, 중쇄 및 경쇄를 동시 발현하는 발현 벡터를 생성하였다. 조합된 중쇄 및 경쇄 벡터를 선형화하여 CHOK1SV 세포들에 형질주입하였다. 메티오닌 선택시인의 존재 하에 안정한 클론들을 선택하였다.

[0735] 사람화 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역들의 가능한 조합들 각각은 아래의 표 9에 기재되어 있다.

표 9

[0736]

경쇄 가변 영역	중쇄 가변 영역
Hu24C05 KvA(SEQ ID NO: 174)	Hu24C05 HvA(SEQ ID NO: 162)
Hu24C05 KvA(SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-21(SEQ ID NO: 156)
Hu24C05 KvA(SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-23(SEQ ID NO: 158)
Hu24C05 KvA(SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-30(SEQ ID NO: 160)
Hu24C05 KvA(SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-7(SEQ ID NO: 150)
Hu24C05 KvA(SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-11(SEQ ID NO: 152)
Hu24C05 KvA(SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-11 N62S(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-16(SEQ ID NO: 166)	Hu24C05 HvA(SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-16(SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-21(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-16(SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-23(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-16(SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-30(SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-16(SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-7(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-16(SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-11(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-16(SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-11 N62S(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-17(SEQ ID NO: 168)	Hu24C05 HvA(SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-17(SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-21(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-17(SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-23(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-17(SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-30(SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-17(SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-7(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-17(SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-11(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-17(SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-11 N62S(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-33(SEQ ID NO: 170)	Hu24C05 HvA(SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-33(SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-21(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-33(SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-23(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-33(SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-30(SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-33(SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-7(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-33(SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-11(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-33(SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-11 N62S(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-9(SEQ ID NO: 164)	Hu24C05 HvA(SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-9(SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-21(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-9(SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-23(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-9(SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-30(SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-9(SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-7(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-9(SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-11(SEQ ID NO: 152)

Sh24C05 Kv1-9(SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-11 N62S(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-39(SEQ ID NO: 172)	Hu24C05 HvA(SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-39(SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-21(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-39(SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-23(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-39(SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-30(SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-39(SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-7(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-39(SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-11(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-39(SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-11 N62S(SEQ ID NO: 154)

[0737] 사람화 24C05 항체들의 가변 영역들을 인코딩하는 핵산 서열 및 사람화 24C05 항체들의 가변 영역들을 정의하는 단백질 서열들이 아래에 요약된다(아미노 말단 신호 펩티드 서열은 미도시). CDR 서열(Kabat 정의)은 아미노산 서열에서 굵고/밑줄쳐서 도시된다.

[0738] Sh24C05 Hv3-7 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 149)

[0739] 1 gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtacaac caggaggctc ctcagactg  
 [0740] 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
 [0741] 121 cccgggaaag gactggagtg ggttagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 [0742] 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
 [0743] 241 ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 [0744] 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtagacagt cagttct

[0745] Sh24C05 Hv3-7 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 150)

[0746] 1 evqlvesggg lvqpqgslrl scaasgftfs **dyams**wvrqa pgkglewvat **isdggytyyy**  
 [0747] 61 **pdn**vkgrfti srdnaknsly lqmnsraed tavyycar**ew gdydgfdy**wg qgtlvtvss

[0748] Sh24C05 Hv3-11 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 151)

[0749] 1 caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaaag caggaggctc ctcagactg  
 [0750] 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca  
 [0751] 121 cccgggaaag gactggagtg ggttagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 [0752] 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
 [0753] 241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 [0754] 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtagacagt cagttct

[0755] Sh24C05 Hv3-11 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 152)

[0756] 1 qvqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs **dyams**wirqa pgkglewvst **isdggytyyy**  
 [0757] 61 **pdn**vkgrfti srdnaknsly lqmnsraed tavyycar**ew gdydgfdy**wg qgtlvtvss

[0758] Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 153)

[0759] 1 caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaaag caggaggctc ctcagactg  
 [0760] 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca

- [0761] 121 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac
- [0762] 181 cctgactccg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtctctac
- [0763] 241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg
- [0764] 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtagacagt cagttct
- [0765] Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 154)
- [0766] 1 qvqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs **dyams**wirqa pgkglewvst **isdggytyy**
- [0767] 61 **pdsvkgr**rfti srdnaknsly lqmnslraed tavyycar**ew gdydgfdy**wg qgtlvtvss
- [0768] Sh24C05 Hv3-21 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 155)
- [0769] 1 gaggttcagc tggtagaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc ctcagactg
- [0770] 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca
- [0771] 121 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac
- [0772] 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtctctat
- [0773] 241 ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg
- [0774] 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtagacagt cagttct
- [0775] Sh24C05 Hv3-21 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 156)
- [0776] 1 evqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs **dyams**wvrqa pgkglewvst **isdggytyy**
- [0777] 61 **pdnvkgr**rfti srdnaknsly lqmnslraed tavyycar**ew gdydgfdy**wg qgtlvtvss
- [0778] Sh24C05 Hv3-23 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 157)
- [0779] 1 gaggttcagc ttctggaatc tggcgggtggg cttgtacagc caggaggctc ctcagactg
- [0780] 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca
- [0781] 121 cccgggaaag gactggagtg ggtttcaact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac
- [0782] 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acagcaagaa cacactctat
- [0783] 241 ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg
- [0784] 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtagacagt cagttct
- [0785] Sh24C05 Hv3-23 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 158)
- [0786] 1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs **dyams**wvrqa pgkglewvst **isdggytyy**
- [0787] 61 **pdnvkgr**rfti srdnskntly lqmnslraed tavyycar**ew gdydgfdy**wg qgtlvtvss
- [0788] Sh24C05 Hv3-30 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 159)
- [0789] 1 cagggttcagc tggtagaatc tggcgggtggg gtagtacaac caggacggtc ctcagactg
- [0790] 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca

[0791] 121 cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 [0792] 181 cctgacaatg tgaaggtcgc gttcaccatt tccagggata actcaaagaa caccctctat  
 [0793] 241 ctccaaatga gtagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 [0794] 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

[0795] Sh24C05 Hv3-30 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 160)

[0796] 1 qvqlvesggg vvqprslrl scaasgftfs **dyams**wvrqa pgkglewvat **isdggytyy**  
 [0797] 61 **pdnvkgr**rfti srdnsknly lqmsslraed tavyycar**ew gdydgfdy**wg qgtlvtvss

[0798] Hu24C05 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 161)

[0799] 1 gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc ctcagactg  
 [0800] 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctec gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
 [0801] 121 cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 [0802] 181 cctgacaatg tgaaggtcgc gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
 [0803] 241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 [0804] 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

[0805] Hu24C05 HvA 중쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 162)

[0806] 1 evqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs **dyams**wvrqa pgkglewvat **isdggytyy**  
 [0807] 61 **pdnvkgr**rfti srdnaknsly lqmsslraed tavyycar**ew gdydgfdy**wg qgtlvtvss

[0808] Sh24C05 Kv1-9 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 163)

[0809] 1 gatattcagt tgacceaatc acctagcttc ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc  
 [0810] 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtacca acagaagccc  
 [0811] 121 ggaaaagccc ctaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat  
 [0812] 181 cgattctccg gttctggctc cggaacagag ttcactctga caatttctag ccttcagcca  
 [0813] 241 gaagatttcg ccagctacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 [0814] 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0815] Sh24C05 Kv1-9 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 164)

[0816] 1 diqltqpsf lsasvdrvt it**crasqeis gyls**wyqqkpk gkapkliya **astlds**gvps  
 [0817] 61 rfsqsgsgte ftltisslqp edfatyy**clq yds**pytfgq gtkleik

[0818] Sh24C05 Kv1-16 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 165)

[0819] 1 gatattcaga tgacceaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc  
 [0820] 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtttca acagaagccc

- [0821] 121 ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat
- [0822] 181 cgattctccg gttctggctc cggaaccgac tttactctga caatttctag ccttcagcca
- [0823] 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag
- [0824] 301 ggcactaaac tggagatcaa a
- [0825] Sh24C05 Kv1-16 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 166)
- [0826] 1 diqmtqspss lsasvgrvt itcrasqeis gylswfqkpk gkapksliya astldsgvps
- [0827] 61 rfsrgsgsgtd ftltisslqp edfatyyclq vdsyptyfgq gtkleik
- [0828] Sh24C05 Kv1-17 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 167)
- [0829] 1 gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc
- [0830] 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggatca acagaagccc
- [0831] 121 ggaaaagccc caaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat
- [0832] 181 cgattctccg gttctggctc cggaaccgag tttactctga caatttctag ccttcagcca
- [0833] 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag
- [0834] 301 ggcactaaac tggagatcaa a
- [0835] Sh24C05 Kv1-17 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 168)
- [0836] 1 diqmtqspss lsasvgrvt itcrasqeis gylswyqqkpk gkapkriya astldsgvps
- [0837] 61 rfsrgsgsgte ftltisslqp edfatyyclq vdsyptyfgq gtkleik
- [0838] Sh24C05 Kv1-16 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 169)
- [0839] 1 gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc
- [0840] 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggatca acagaagccc
- [0841] 121 ggaaaagccc ccaagctgtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat
- [0842] 181 cgattctccg gttctggctc cggaaccgac tttactttta caatttctag ccttcagcca
- [0843] 241 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag
- [0844] 301 ggcactaaac tggagatcaa a
- [0845] Sh24C05 Kv1-33 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 170)
- [0846] 1 diqmtqspss lsasvgrvt itcrasqeis gylswyqqkpk gkapkliya astldsgvps
- [0847] 61 rfsrgsgsgtd ftltisslqp ediatyyclq vdsyptyfgq gtkleik
- [0848] Sh24C05 Kv1-39 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 171)
- [0849] 1 gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc
- [0850] 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggatca acagaagccc

[0851] 121 ggaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat  
 [0852] 181 cgattctccg gttctggctc cggaactgac ttcactctga caatttctag ccttcagcca  
 [0853] 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 [0854] 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0855] Sh24C05 Kv1-39 카파 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 172)  
 [0856] 1 diqmtqspss lsasvgrvt itcrasqeis gyls wyqqkp gkapkliya astldsgvps  
 [0857] 61 rfsrgsgsgtd ftltisslqp edfatyyclq vdsyptyfgq gtkleik

[0858] Hu24C05 KvA 카파쇄 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 173)  
 [0859] 1 gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc  
 [0860] 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggctgca acagaagccc  
 [0861] 121 ggaggcgcca tcaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat  
 [0862] 181 cgattctccg gttctggctc cggaagtgc tacactctga caatttctag ccttcagcca  
 [0863] 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 [0864] 301 ggcactaaac tggagatcaa a

[0865] Hu24C05 KvA 카파쇄 가변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 174)  
 [0866] 1 diqmtqspss lsasvgrvt itcrasqeis gyls wlqqkp ggaikrliya astldsgvps  
 [0867] 61 rfsrgsgsgsd yltltisslqp edfatyyclq vdsyptyfgq gtkleik

[0868] 실시예 12에서 생산된 항체들을 위한 면역글로불린 중쇄 가변 영역들을 정의하는 아미노산 서열들은 도 15에 정렬되어 있다. (적절한 발현/분비를 위한) 아미노 말단 신호 펩티드 서열들은 도시되지 않는다. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub>(Kabat 정의)은 박스로 구분된다.

[0869] 실시예 12의 항체들을 위한 면역글로불린 경쇄 가변 영역들을 정의하는 아미노산 서열들은 도 16에 정렬되어 있다. (적절한 발현/분비를 위한) 아미노 말단 신호 펩티드 서열들은 도시되지 않는다. CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, 및 CDR<sub>3</sub>(Kabat 정의)은 박스로 구분된다.

[0870] 표 10은 본 실시예에서 논의된 각 서열의 SEQ ID NO.를 도시한 일치 차트이다.

표 10

SEQ ID No.	핵산 또는 단백질
149	Sh24C05 Hv3-7 중쇄 가변 영역 - 핵산
150	Sh24C05 Hv3-7 중쇄 가변 영역 - 단백질
57	Sh24C05 Hv3-7 중쇄 CDR <sub>1</sub>
58	Sh24C05 Hv3-7 중쇄 CDR <sub>2</sub>
59	Sh24C05 Hv3-7 중쇄 CDR <sub>3</sub>
151	Sh24C05 Hv3-11 중쇄 가변 영역 - 핵산
152	Sh24C05 Hv3-11 중쇄 가변 영역 - 단백질
57	Sh24C05 Hv3-11 중쇄 CDR <sub>1</sub>
58	Sh24C05 Hv3-11 중쇄 CDR <sub>2</sub>
59	Sh24C05 Hv3-11 중쇄 CDR <sub>3</sub>
153	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역 - 핵산

154	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역 - 단백질
57	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 CDR <sub>1</sub>
148	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 CDR <sub>2</sub>
59	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 CDR <sub>3</sub>
155	Sh24C05 Hv3-21 중쇄 가변 영역 - 핵산
156	Sh24C05 Hv3-21 중쇄 가변 영역 - 단백질
57	Sh24C05 Hv3-21 중쇄 CDR <sub>1</sub>
58	Sh24C05 Hv3-21 중쇄 CDR <sub>2</sub>
59	Sh24C05 Hv3-21 중쇄 CDR <sub>3</sub>
157	Sh24C05 Hv3-23 중쇄 가변 영역 - 핵산
158	Sh24C05 Hv3-23 중쇄 가변 영역 - 단백질
57	Sh24C05 Hv3-23 중쇄 CDR <sub>1</sub>
58	Sh24C05 Hv3-23 중쇄 CDR <sub>2</sub>
59	Sh24C05 Hv3-23 중쇄 CDR <sub>3</sub>
159	Sh24C05 Hv3-30 중쇄 가변 영역 - 핵산
160	Sh24C05 Hv3-30 중쇄 가변 영역 - 단백질
57	Sh24C05 Hv3-30 중쇄 CDR <sub>1</sub>
58	Sh24C05 Hv3-30 중쇄 CDR <sub>2</sub>
59	Sh24C05 Hv3-30 중쇄 CDR <sub>3</sub>
161	Hu24C05 HvA 중쇄 가변 영역-핵산
162	Hu24C05 HvA 중쇄 가변 영역-단백질
57	Hu24C05 HvA 중쇄 CDR <sub>1</sub>
58	Hu24C05 HvA 중쇄 CDR <sub>2</sub>
59	Hu24C05 HvA 중쇄 CDR <sub>3</sub>
163	Sh24C05 Kv1-9 경(카파)쇄 가변 영역-핵산
164	Sh24C05 Kv1-9 경(카파)쇄 가변 영역-단백질
60	Sh24C05 Kv1-9 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>
61	Sh24C05 Kv1-9 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>
62	Sh24C05 Kv1-9 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>
165	Sh24C05 Kv1-16 경(카파)쇄 가변 영역-핵산
166	Sh24C05 Kv1-16 경(카파)쇄 가변 영역-단백질
60	Sh24C05 Kv1-16 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>
61	Sh24C05 Kv1-16 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>
62	Sh24C05 Kv1-16 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>
167	Sh24C05 Kv1-17 경(카파)쇄 가변 영역-핵산
168	Sh24C05 Kv1-17 경(카파)쇄 가변 영역-단백질
60	Sh24C05 Kv1-17 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>
61	Sh24C05 Kv1-17 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>
62	Sh24C05 Kv1-17 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>
169	Sh24C05 Kv1-33 경(카파)쇄 가변 영역-핵산
170	Sh24C05 Kv1-33 경(카파)쇄 가변 영역-단백질
60	Sh24C05 Kv1-33 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>
61	Sh24C05 Kv1-33 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>
62	Sh24C05 Kv1-33 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>
171	Sh24C05 Kv1-39 경(카파)쇄 가변 영역-핵산
172	Sh24C05 Kv1-39 경(카파)쇄 가변 영역-단백질
60	Sh24C05 Kv1-39 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>
61	Sh24C05 Kv1-39 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>
62	Sh24C05 Kv1-39 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>
173	Hu24C05 KvA 경(카파)쇄 가변 영역-핵산
174	Hu24C05 KvA 경(카파)쇄 가변 영역-단백질

60	Hu24C05 KvA 경(카파)쇄 CDR <sub>1</sub>
61	Hu24C05 KvA 경(카파)쇄 CDR <sub>2</sub>
62	Hu24C05 KvA 경(카파)쇄 CDR <sub>3</sub>

[0872] 사람화 단일클론 항체 중쇄 CDR 서열들(Kabat, Chothia, 및 IMGT 정의)이 표 11에 도시되어 있다.

표 11

[0873]

	Kabat		
	CDR1	CDR2	CDR3
24C05	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-7	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-11	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 148)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-21	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-23	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-30	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Hu24C05 HvA	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
	Chothia		
	CDR1	CDR2	CDR3
24C05	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-7	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-11	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
	Chothia		
Sh24C05 Hv3-11 N62S	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	Sh24C05 Hv3-11 N62S	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)
Sh24C05 Hv3-21	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	Sh24C05 Hv3-21	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)
Sh24C05 Hv3-23	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	Sh24C05 Hv3-23	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)
Sh24C05 Hv3-30	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	Sh24C05 Hv3-30	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)
Hu24C05 HvA	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)	Hu24C05 HvA	GFTFSDY (SEQ ID NO: 75)
	IMGT		
	CDR1	CDR1	CDR1
24C05	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-7	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)

Sh24C05 Hv3-11	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-21	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-23	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-30	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)
Hu24C05 HvA	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	AREWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 96)

[0874] 사람화 단일클론 항체 카파 경쇄 CDR 서열들(Kabat, Chothia, 및 IMGT 정의)이 표 12에 도시되어 있다.

표 12

[0875]

	Kabat/Chothia		
	CDR1	CDR2	CDR3
24C05	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-9	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-16	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-17	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-33	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-39	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Hu24C05 KvA	RASQEISGYLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
	IMGT		
	CDR1	CDR2	CDR3
24C05	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-9	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-16	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-17	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-33	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-39	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Hu24C05 KvA	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

[0876] 표 11와 12에서, 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 위한 가장 긴 CDR 서열들은 굵게 표시되어 있다.

[0877] 완전한 키메라 및 사람화 중쇄 또는 카파쇄 항체 서열들을 생성하기 위해, 위의 각 가변 서열은 그 각각의 사람 불변 영역과 결합된다. 예를 들어, 완전한 중쇄는 사람 IgG1 중쇄 불변 서열 또는 사람 IgG2 중쇄 불변 서열 다 음에 중 가변 서열을 포함한다. 완전한 카파쇄는 사람 카파 경쇄 불변 서열 다음에 카파 가변 서열을 포함한다.

[0878] 사람 IgG1 중쇄 불변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 175)

[0879] 1 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgccccta gcagcaagag tacatccggg  
 [0880] 61 ggcaactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc  
 [0881] 121 tggaaactgt gagcaactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct  
 [0882] 181 ggccctgtact cactcagctc cgctcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc  
 [0883] 241 tacatctgta atgtaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc  
 [0884] 301 aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg ccctgaact tctgggcggt  
 [0885] 361 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc  
 [0886] 421 gaggtgacat gtgttgtgt agacgtttcc cagaggacc cagaggtaa gttcaactgg  
 [0887] 481 tacgttgatg gactcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat  
 [0888] 541 agtacatacc gtgtagttag ttttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa  
 [0889] 601 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt  
 [0890] 661 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa  
 [0891] 721 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctacc cagcgacatc  
 [0892] 781 gccgttgagt gggagagtaa cggctcagct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg  
 [0893] 841 ctggatagt acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtg  
 [0894] 901 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa cactacacc  
 [0895] 961 cagaagtcac tgagcctgag cccaggaag

[0896] 사람 IgG1 중쇄 불변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 176)

[0897] 1 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalglvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htfpavlqss  
 [0898] 61 glylssvvt vpssslgtqt yicnvnkps ntkvdkrvep kscdkthtpe pcpapellgg  
 [0899] 121 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvehna ktkpreeqyn  
 [0900] 181 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree  
 [0901] 241 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw  
 [0902] 301 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

[0903] 사람 IgG2 중쇄 불변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 177)

[0904] 1 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag  
 [0905] 61 agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg  
 [0906] 121 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca  
 [0907] 181 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc

[0908] 241 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc  
 [0909] 301 aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc  
 [0910] 361 ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc  
 [0911] 421 gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc  
 [0912] 481 gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttcctt  
 [0913] 541 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc  
 [0914] 601 aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg  
 [0915] 661 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac  
 [0916] 721 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg  
 [0917] 781 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac  
 [0918] 841 ggctcttctt tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac  
 [0919] 901 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc  
 [0920] 961 tcctgtctc cgggtaaa

[0921] 사람 IgG2 중쇄 불변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 178)

[0922] 1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htfpavlqss  
 [0923] 61 glylssvvt vpssnfgtqt ytcnvdkps ntkvdktver kccvecppcp appvagpsvf  
 [0924] 121 lfppkpkdtl misrtpevtc vvdvshedp evqfnwyvdg vevhnaktkp reeqfnstfr  
 [0925] 181 vsvltvvhq dwlngkeykc kvsnkglpap iektisktkg qprepvytl ppsreemtkn  
 [0926] 241 qvsltclvkg fypsdiavew esngqpenny kttppmldsd gsfflysklt vdkrwwqgn  
 [0927] 301 vfscsvmhea lnhhytqksl slspgk

[0928] 사람 카파 경쇄 불변 영역을 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 179)

[0929] 1 cgcacagtgtg ctgccccag cgtgttcatt ttcccaccta gcgatgagca gctgaaaage  
 [0930] 61 ggtactgctt ctgtcgtatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgagc taaggtgcag  
 [0931] 121 tggaaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac  
 [0932] 181 agcaaagact caacttatc actctcttcc acctgactc tgtccaagc agactatgaa  
 [0933] 241 aaacacaagg tatacgcctg cgaggttaca caccagggtt tgtctagtcc tgcaccaag  
 [0934] 301 tccttcaata ggggcgaatg t

[0935] 사람 카파 경쇄 불변 영역을 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 180)

[0936] 1 rtvaapsvfi fppsdeqlks gtasvclln nfybreakvq wkvdnalqsg nsqesvteqd  
 [0937] 61 skdstyslss tltskadye khkvyacevt hqglsspvtk sfnrgec

[0938] 하기 서열들은 실시예에서 설명된 각 항체를 위한 실제적 또는 예상되는 전장 중쇄 및 경쇄 서열(즉, 가변 영역 서열 및 불변 영역 서열 모두를 포함)을 나타낸다. 또한 항체들의 적절한 분비를 위한 신호 서열들은 DNA 서열의 5' 말단 또는 단백질 서열의 아미노 말단에서 포함된다. 본원에서 가변 영역 서열들은 다른 불변 영역 서열들에 묶여져서 활성의 전장 IgG 중쇄 및 경쇄를 생산한다고도 생각된다.

[0939] 전장 키메라 24C05 중쇄(마우스 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO:

181)

[0940] 1 atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgict taaaagggtg ccagtgtgag  
 [0941] 61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc  
 [0942] 121 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg  
 [0943] 181 gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca  
 [0944] 241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg  
 [0945] 301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggt  
 [0946] 361 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggcctca  
 [0947] 421 acaaaaggac caagtgtgtt cccactcgcc cctagcagca agagtacatc cgggggact  
 [0948] 481 gcagcactcg gctgcctcgt caaggattat tttccagagc cagtaaccgt gagctggaac  
 [0949] 541 agtggagcac tcacttctgg tgtccatact tttcctgctg tcctgcaaag ctctggcctg  
 [0950] 601 tactcactca gctccgctgt gaccgtgcca tcttcatctc tgggactca gacctacatc  
 [0951] 661 tgtaatgtaa accacaagcc tagcaatact aaggctgata agcgggtgga acccaagagc  
 [0952] 721 tgcgacaaga ctcacacttg tccccatgc cctgccctg aacttctggg cgggccagc  
 [0953] 781 gtctttttgt tcccacaaa gcctaaagat actctgatga taagtagaac acccgaggtg  
 [0954] 841 acatgtgttg ttgtagacgt ttcccacgag gaccagagg ttaagttcaa ctggtacgtt  
 [0955] 901 gatggagtcg aagtacataa tgctaagacc aagcctagag aggagcagta taatagta  
 [0956] 961 taccgtgtag tcagtgttct cacagtgctg caccaagact ggctcaacgg caaagaatac  
 [0957] 1021 aatgcaaag tgcacaaca agcactccca gccctatcg agaagactat tagtaaggca  
 [0958] 1081 aaggggcagc ctctgaacc acaggtgtac actctgccac ccagtagaga ggaaatgaca  
 [0959] 1141 aagaaccaag tctcattgac ctgcctggtg aaagcttct accccagcga catcgcctt  
 [0960] 1201 gagtgggaga gtaacgtca gcctgagaac aattacaaga caaccccc agtgctggat  
 [0961] 1261 agtgacgggt ctttcttct gtacagtaag ctgactgtgg acaagtccc ctggcagcag  
 [0962] 1321 ggtaacgtct tcagctgttc cgtgatgcac gaggcattgc acaaccacta caccagaag  
 [0963] 1381 tcaactgagcc tgagcccagg gaag

[0964] 전장 키메라 24C05 중쇄(마우스 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 182)

[0965] 1 mnfglslmfl vlvkqvqce vqlvesgggl vkpggslkls caasgftfsd yamsvwrqtp  
 [0966] 61 ekrlwvati sdgtytyyp dnvkgrftis rdnaknlyl qmshlksedt amyycarewg  
 [0967] 121 dydgfdywgq gttltvssas tkgpsvfpla psskstsggt aalglvkdy fpepvtvsw  
 [0968] 181 sgaltsgvht fpavllqssgl yslssvvtvp ssslgtqyi cnvnhkpsnt kvdkrvepks  
 [0969] 241 cdkthtccpc papellgpps vflfppkpkd tlmisrtpcv tcvvvdvshe dpevkfnwyv  
 [0970] 301 dgvevhnakt kpreeqynst yrvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska  
 [0971] 361 kgqprepqvy tlppsreemt knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld  
 [0972] 421 sdsfflysk ltvdksrwqq gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk

- [0973] 전장 키메라 24C05 경쇄(마우스 카파쇄 가변 영역 및 사람 카파 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 183)
- [0974] 1 atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttctgt tgctctggtt tccaggtacc
- [0975] 61 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tctccttat ctgcctctct gggagaaaga
- [0976] 121 gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggt acttaagctg gcttcagcag
- [0977] 181 aaaccagatg gaactattaa acgctgac tcagccgat ccactttaga ttctgggtgc
- [0978] 241 ccaaaaaggt tcagtggcag taggictggg tcagattatt ctctcacat cggcagcctt
- [0979] 301 gagtctgaag atcttgaga ctattactgt ctacaatag atagtatcc gtacacgttc
- [0980] 361 ggagggggga ccaagctgga aataaaacgc acagtcgccg ctccctccgt gttcatcttt
- [0981] 421 ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggt actgcttcag tcgtgtgtct gctgaacaat
- [0982] 481 ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggtagaca acgactgca gtccggcaat
- [0983] 541 agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattcct gacgacact
- [0984] 601 ctgacctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggtct atgcttgcga agtgacacat
- [0985] 661 cagggactgt ccagcccagt gacaaaatct ttaaccgtg gggagtgt
- [0986] 전장 키메라 24C05 경쇄(마우스 카파쇄 가변 영역 및 사람 카파 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 184)
- [0987] 1 mdmrvpahvf gflllwfpgt rcdiqmtqsp sslsaslger vsltcrasqe isgylswlqq
- [0988] 61 kpdgtikrli yaastldsgv pkrfsgsrsg sdysltigsl esedladyyc lqydsypytf
- [0989] 121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn
- [0990] 181 sqesvteqds kdstylsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec
- [0991] 전장 사람화 sh24C05 Hv3-7 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 185)
- [0992] 1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct
- [0993] 61 aggtgagagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg tacaaccagg aggtccctc
- [0994] 121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgac atgggtgagc
- [0995] 181 caagcaccgc gaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc
- [0996] 241 tattaccctg acaatgtgaa gggctcggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
- [0997] 301 ctctacctgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccga
- [0998] 361 gaatggggag attatgatgg gtttactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
- [0999] 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcce ctagcagcaa gactacatcc
- [1000] 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
- [1001] 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc
- [1002] 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgcat ctatctctt gggcactcag
- [1003] 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa

[1004] 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc  
 [1005] 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 [1006] 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 [1007] 901 tggtagcttg atggagtcca agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 [1008] 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctc accaagactg gctcaacggc  
 [1009] 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag ccctatcga gaagactatt  
 [1010] 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 [1011] 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctattgacc tgcttgggtga aaggcttcta cccagcgcac  
 [1012] 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 [1013] 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg  
 [1014] 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 [1015] 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[1016] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-7 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 186)

[1017] 1 mdmrvpaql lllllwlrgr rcevlvesg gglvqpggsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 [1018] 61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar  
 [1019] 121 ewgdydgfdy wqgtltvts sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv  
 [1020] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 [1021] 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 [1022] 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekt i  
 [1023] 361 skakgqprep qvylppsre emtknqvsl clvkgfypsd iavewesngq pennyktpp  
 [1024] 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[1025] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-11 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 187)

[1026] 1 atggacatga gaggctctgc tcagctgctc ggggtgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 [1027] 61 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctcctc  
 [1028] 121 agactgagtt gtgcccttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgic atggatcagg  
 [1029] 181 caagcaccg ggaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 [1030] 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 [1031] 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccga  
 [1032] 361 gaatggggag attatgatgg gtttactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 [1033] 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactgccc ctagcagcaa gactacatcc  
 [1034] 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaacctg  
 [1035] 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc

[1036] 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 [1037] 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 [1038] 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 [1039] 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 [1040] 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 [1041] 901 tggtagcttg atggagtcca agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 [1042] 961 aatagtiacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctc accaagactg gctcaacggc  
 [1043] 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcaactcccag ccctatcga gaagactatt  
 [1044] 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 [1045] 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctattgacc tgcttgggtga aaggcttcta cccagcgcac  
 [1046] 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 [1047] 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc  
 [1048] 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 [1049] 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[1050] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-11 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 188)

[1051] 1 mdmrvpaql lllllwlrqa rcvqlvesg gglvkgpgsl rlscaasgft fsdyamswir  
 [1052] 61 qapkgglewv stisdggyt yypdnvkrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyyar  
 [1053] 121 ewgdydgfdy wqggtlvts sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 [1054] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicvnhkp sntkvdkrve  
 [1055] 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtevvvdv shedpevkfn  
 [1056] 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekt i  
 [1057] 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfyfspd iavewesngq pennyktpp  
 [1058] 421 vldsdsgsffl yskltvdksr wqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[1059] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 189)

[1060] 1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 [1061] 61 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggcctcctc  
 [1062] 121 agactgagtt gtccccttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgic atggatcagg  
 [1063] 181 caagcacceg ggaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 [1064] 241 tattacctg actccgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 [1065] 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgttacta ctgcgccga  
 [1066] 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 [1067] 421 tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgcctc ctagcagcaa gactacatcc

[1068] 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaacctg  
 [1069] 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc  
 [1070] 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 [1071] 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 [1072] 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 [1073] 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 [1074] 841 cccgaggtga catgtgttgt thtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 [1075] 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 [1076] 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtcgc accaagactg gctcaacggc  
 [1077] 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag ccctatcga gaagactatt  
 [1078] 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 [1079] 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcctggtga aaggctteta ccccagcgac  
 [1080] 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 [1081] 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc  
 [1082] 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 [1083] 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[1084] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백  
 질 서열(SEQ ID NO: 190)

[1085] 1 mdmrvpaql l gllllwlrga rcvqlvesg gglvkpggsl rlscaasgft fsdyamswir  
 [1086] 61 qapgkglewv stisdggyt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar  
 [1087] 121 ewgdydgfdy wqgltvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv  
 [1088] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicvnhkp sntkvdkrve  
 [1089] 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 [1090] 301 vyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekt i  
 [1091] 361 skakgqprep qvylppsre emtknqvslt clvkgfy-psd iavewesngq pennykttp  
 [1092] 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[1093] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG2 불변 영역)를 인코딩하는 핵  
 산 서열(SEQ ID NO: 191)

[1094] 1 atggacatga gatttctgc tcagctgctc gggttctgt tgctttggct cgggggtgct  
 [1095] 61 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggtccctc  
 [1096] 121 agactgagtt gtgccgcttc agggctcaca ttctccgact atcgatgctc atggatcagg  
 [1097] 181 caagcacccg gaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 [1098] 241 tattaccctg actccgtgaa gggctcggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 [1099] 301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga

[1100] 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 [1101] 421 tctgcctcca ccaagggccc atcggcttcc ccctggcgc cctgctccag gacacacctc  
 [1102] 481 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg  
 [1103] 541 tcgtggaact caggcgtct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc  
 [1104] 601 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgcct ccagcaactt cggcaccag  
 [1105] 661 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag  
 [1106] 721 cgcaaatggt gtgtcagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc  
 [1107] 781 ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcagc  
 [1108] 841 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac  
 [1109] 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc  
 [1110] 961 cgtgtgtgca gctcctcac cgttgtgac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag  
 [1111] 1021 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa  
 [1112] 1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag  
 [1113] 1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag  
 [1114] 1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctccat gctggactcc  
 [1115] 1261 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg  
 [1116] 1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc  
 [1117] 1381 ctctccctgt ctccgggtaa a

[1118] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG2 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 192)

[1119] 1 mdmrvpaql lllllwlrgr rcvqlvesg gglvkpggsl rlscaasgft fsdyamswir  
 [1120] 61 qapgkglewv stisdggyt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar  
 [1121] 121 ewgdydgfdy wqggtlvtvs sastkgpsvf plapcsrsts estaalgclv kdyfpepvtv  
 [1122] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssnfgtq tytcnvdhkp sntkvdktve  
 [1123] 241 rkccvecppe pappvagpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevqfnwyvd  
 [1124] 301 gvevhnaktk preeqfnstf rvsvltvvh qdwlngkeyk ckvsnkglpa piektisktk  
 [1125] 361 gqprepvyt lppsreemtk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppmlds  
 [1126] 421 dgsfflyskl tvdksrwqqg nvfscsvmhe alnhnytqks lslspgk

[1127] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-21 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 193)

[1128] 1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 [1129] 61 aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctcctc  
 [1130] 121 agactgagtt gtgcccttc agggttcaca ttctccgact atgcatgctc atgggtgcgc  
 [1131] 181 caagcacccg gaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc

[1132] 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 [1133] 301 ctctatttgc agatgaacag cctgagggtc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga  
 [1134] 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 [1135] 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccaactgccc cttagcagcaa gagtacatcc  
 [1136] 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 [1137] 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc  
 [1138] 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 [1139] 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 [1140] 721 cccaagagct ggcacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 [1141] 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 [1142] 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 [1143] 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 [1144] 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc  
 [1145] 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag ccctatcga gaagactatt  
 [1146] 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 [1147] 1141 gaaatgaca agaaccaagt ctattgacc tgcttggga aaggcttcta ccccagcagc  
 [1148] 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 [1149] 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc  
 [1150] 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 [1151] 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[1152] 전장 사람화 24C05 Hv3-21 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 194)

[1153] 1 mdmrvpaql l gllllwlr ga rceqlvesg gglvkgpgsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 [1154] 61 qapgkglewv stisdggyt yypdnvkrf tisrdnakns lylqmns lra edtavyycar  
 [1155] 121 ewgdydgfdy wqgtltvts sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 [1156] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssv tvpssslgtq tyicvnhkp sntkvdkrve  
 [1157] 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtevvvdv shedpevkfn  
 [1158] 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti  
 [1159] 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvsl clvkgfyfspd iavewesngq pennyktpp  
 [1160] 421 vlidsdgsffl yskltvdksr wqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[1161] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-23 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 195)

[1162] 1 atggacatga gaggctctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 [1163] 61 aggtgcgagg ttcagcttct ggaatctggc ggtgggcttg tacagccagg aggtccctc  
 [1164] 121 agactgagtt gtgccgcttc aggggtcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc

[1165] 181 caagcacccg ggaaggact ggagtgggtt tcaactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 [1166] 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacag caagaacaca  
 [1167] 301 ctctatctcc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga  
 [1168] 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 [1169] 421 tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgcctc ctagcagcaa gagtacatcc  
 [1170] 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 [1171] 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttcctgctgt cctgcaaagc  
 [1172] 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 [1173] 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 [1174] 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 [1175] 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 [1176] 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 [1177] 901 tggtagcttg atggagtcca agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 [1178] 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctc accaagactg gctcaacggc  
 [1179] 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt  
 [1180] 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 [1181] 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttgggtg aaggcttcta cccagcgac  
 [1182] 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 [1183] 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc  
 [1184] 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 [1185] 1381 acccagaagt cactgacccg gagcccaggg aag

[1186] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-23 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 196)

[1187] 1 mdmrvpaqll gllllwlrga rcevqllesg gglvqpggsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 [1188] 61 qapgkglewv stisdggyt yypdnvgrf tisrdnsknt lylqmnsira edtavyycar  
 [1189] 121 ewgdydgfdy wqggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 [1190] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve  
 [1191] 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 [1192] 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiecti  
 [1193] 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennyktpp  
 [1194] 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[1195] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-30 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 197)

[1196] 1 atggacatga gaggctctgc tcagctgctc ggggttgcgt tgctttggct cgggggtgct

[1197] 61 aggtgccagg ttcagctggt ggaatctggc ggtggggtag tacaaccagg acggtccctc  
 [1198] 121 agactgagtt gtgccgcttc aggggtcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc  
 [1199] 181 caagcaccgc gaaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc  
 [1200] 241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataactc aaagaacacc  
 [1201] 301 ctctatctcc aaatgagtag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccga  
 [1202] 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 [1203] 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc ctacgagcaa gactacatcc  
 [1204] 481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 [1205] 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc  
 [1206] 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 [1207] 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 [1208] 721 cccaagagct ggcacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc  
 [1209] 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 [1210] 841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac  
 [1211] 901 tggtagcttg atggagtcca agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 [1212] 961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc  
 [1213] 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag ccctatcga gaagactatt  
 [1214] 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 [1215] 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctattgacc tgcttgggtga aaggcttcta ccccagcgc  
 [1216] 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 [1217] 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc  
 [1218] 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 [1219] 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[1220] 전장 사람화 Sh24C05 Hv3-30 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 198)

[1221] 1 mdmrvpaql1 gl111lwr1ga rcvqvlvesg ggvvqpgrsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 [1222] 61 qapkgglewv atisdggyt yypdnvkrf tirsdnknt lylqmsslra edtavyycar  
 [1223] 121 ewgdydgfdy wggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv  
 [1224] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicvnhkp sntkvdkrve  
 [1225] 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtevvvdv shedpevkfn  
 [1226] 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekt i  
 [1227] 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvsl clvkgyfyps iavewesngq pennyktpp  
 [1228] 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

[1229] 전장 사람화 Hu24C05 HvA 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID

NO: 199)

[1230] 1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct  
 [1231] 61 aggtgagagg ttcagctggg ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc  
 [1232] 121 agactgagtt gtgcccttc agggttcaca ttctccgact atgcatgctc atgggtgctc  
 [1233] 181 caagcaccgc gaaaggact ggagtggtt gccactatca gcatggcgg aacgtatacc  
 [1234] 241 tattaccctg acaatgtgaa gggctgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt  
 [1235] 301 ctctacctc agatgaacag cctgaggctc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccga  
 [1236] 361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt  
 [1237] 421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcctc ctacgagcaa gactacatcc  
 [1238] 481 gggggcactg cagcactcgg ctgctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg  
 [1239] 541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc  
 [1240] 601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag  
 [1241] 661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa  
 [1242] 721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc  
 [1243] 781 ggtcccagcg tctttttgtt cccacaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca  
 [1244] 841 cccgaggtga catgtgtgtg ttagacggtt tcccagagg acccagaggt taagttcaac  
 [1245] 901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gtaagacca agcctagaga ggagcagtat  
 [1246] 961 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc  
 [1247] 1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gactccag ccctatcga gaagactatt  
 [1248] 1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag  
 [1249] 1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttggtga aaggcttcta ccccagcgc  
 [1250] 1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca  
 [1251] 1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcgcc  
 [1252] 1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac  
 [1253] 1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

[1254] 전장 사람화 Hu24C05 HvA 중쇄(사람화 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 200)

[1255] 1 mdmrvpaql lllllwlrgr rceqlvesg gglvkpggsl rlscaasgft fsdyamswvr  
 [1256] 61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvkrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar  
 [1257] 121 ewgdydgfdy wgqgtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv  
 [1258] 181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicvnhkp sntkvdkrve  
 [1259] 241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn  
 [1260] 301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti  
 [1261] 361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennykttp

- [1262] 421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealthnhy tqkslslspg k
- [1263] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-9 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 201)
- [1264] 1 atggacatga gggcgccccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
- [1265] 61 cgttgcgata ttcagttgac ccaatcacct agcttctct cagcttccgt gggcgacaga
- [1266] 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag
- [1267] 181 aagccccgaa aagccccctaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc
- [1268] 241 ccgagtcgat tctccggttc tggtccgga acagagttca ctctgacaat ttctagcctt
- [1269] 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
- [1270] 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc
- [1271] 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
- [1272] 481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtgata atgcacttca atctggaaac
- [1273] 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc
- [1274] 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac
- [1275] 661 cagggtttgt ctagtctctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt
- [1276] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-9 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 202)
- [1277] 1 mdmrvpaqll gllllwlrgr rediqltqsp sflsasvgr vtitcrasqe isgylswyqq
- [1278] 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsqsgsg teflttissl qpedfatyyc lqdsyptyf
- [1279] 121 gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn
- [1280] 181 sqesvteqds kdstylsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec
- [1281] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-16 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 203)
- [1282] 1 atggacatga gggcgccccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
- [1283] 61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga
- [1284] 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtttcaacag
- [1285] 181 aagccccgaa aggccccgaa gagcttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc
- [1286] 241 ccgagtcgat tctccggttc tggtccgga accgacttta ctctgacaat ttctagcctt
- [1287] 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
- [1288] 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc
- [1289] 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
- [1290] 481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtgata atgcacttca atctggaaac
- [1291] 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc

[1292] 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac

[1293] 661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[1294] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-16 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 204)

[1295] 1 mdmrvpaqll gllllwlrgr rcdiqmtqsp sslsasvgr vtitcrasqe isgylswfqq

[1296] 61 kpgkapksli yaastldsgv psrfsqsgsg tdfiltissl qpedfatyyc lqdsypytf

[1297] 121 gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn

[1298] 181 sqesvteqds kdstylsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[1299] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-17 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 205)

[1300] 1 atggacatga ggggtccccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct

[1301] 61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga

[1302] 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatacaacag

[1303] 181 aagccccgaa aagccccaaa gaggtgatc tatgctgctg caaccttga tagcgggtgc

[1304] 241 ccgagtcgat tctccggttc tggtccgga accgagtcca ctctgacaat ttctagcctt

[1305] 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagtatcc ctatacattt

[1306] 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc

[1307] 421 ccacttagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac

[1308] 481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac

[1309] 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc

[1310] 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac

[1311] 661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[1312] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-17 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 206)

[1313] 1 mdmrvpaqll gllllwlrgr rcdiqmtqsp sslsasvgr vtitcrasqe isgylswyqq

[1314] 61 kpgkapkrli yaastldsgv psrfsqsgsg tefiltissl qpedfatyyc lqdsypytf

[1315] 121 gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn

[1316] 181 sqesvteqds kdstylsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[1317] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-33 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 207)

[1318] 1 atggacatga ggggtccccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct

[1319] 61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga

[1320] 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag

[1321] 181 aagccccgaa aggcccccaa gctgttgatc tatgctgctg caaccttgga tagcgggtgc  
 [1322] 241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttctagcctt  
 [1323] 301 cagccagagg acatcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt  
 [1324] 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc  
 [1325] 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 [1326] 481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtgata atgcacttca atctggaac  
 [1327] 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc  
 [1328] 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac  
 [1329] 661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[1330] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-33 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 208)

[1331] 1 mdmrvpaql lllllwlrgr rcdiqmtqsp sssasvgr vtitcrasqe isgylswyqq  
 [1332] 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsqsgsg tdftftissl qpediatyyc lqdsypytf  
 [1333] 121 gqgkcleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn  
 [1334] 181 sqesvteqds kdstylsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[1335] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-39 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 209)

[1336] 1 atggacatga ggggtccccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct  
 [1337] 61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga  
 [1338] 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag  
 [1339] 181 aagccccgaa aagcccctaa gctgttgatc tatgctgctg caaccttgga tagcgggtgc  
 [1340] 241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttctagcctt  
 [1341] 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt  
 [1342] 361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc  
 [1343] 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac  
 [1344] 481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtgata atgcacttca atctggaac  
 [1345] 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc  
 [1346] 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac  
 [1347] 661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[1348] 전장 사람화 Sh24C05 Kv1-39 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 210)

[1349] 1 mdmrvpaql lllllwlrgr rcdiqmtqsp sssasvgr vtitcrasqe isgylswyqq  
 [1350] 61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsqsgsg tdftltissl qpedfatyyc lqdsypytf

[1351] 121 gqgtnkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn

[1352] 181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[1353] 전장 사람화 Hu24C05 KvA 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 인코딩하는 핵산 서열(SEQ ID NO: 211)

[1354] 1 atggacatga ggggtccccgc tcaactgctg gggtctgctgc tgctgtggct gagaggagct

[1355] 61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga

[1356] 121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag

[1357] 181 aagccccggag gcgccatcaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc

[1358] 241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga agtgactaca ctctgacaat ttctagcctt

[1359] 301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt

[1360] 361 gggcagggca ctaaactgga gateaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc

[1361] 421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac

[1362] 481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtgata atgcattca atctggaaac

[1363] 541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctctccacc

[1364] 601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac

[1365] 661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

[1366] 전장 사람화 Hu24C05 KvA 경쇄(사람화 카파쇄 가변 영역 및 사람 불변 영역)를 정의하는 단백질 서열(SEQ ID NO: 212)

[1367] 1 mdmrvpaql lllllwlrgr rcdiqmtqsp ssslsasvgr vtitcrasqe isgylswlqq

[1368] 61 kpggairkli yaastldsgv psrfsqsgsg sdytltissl qpedfatyyc lqydsypytf

[1369] 121 gqgtnkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn

[1370] 181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

[1371] 편의상, 표 13은 본 실시예에서 논의된 각 서열의 SEQ ID NO.를 도시한 일치 차트를 제공한다.

**표 13**

SEQ ID No.	핵산 또는 단백질
175	사람 IgG1 불변-핵산
176	사람 IgG1 불변-단백질
177	사람 IgG2 불변-핵산
178	사람 IgG2 불변-단백질
179	사람 카파 불변-핵산
180	사람 카파 불변-단백질
181	키메라 24C05 마우스 중쇄 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산
182	키메라 24C05 마우스 중쇄 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
183	키메라 24C05 마우스 경쇄 가변 + 사람 카파 불변 - 핵산
184	키메라 24C05 마우스 경쇄 가변 + 사람 카파 불변 - 단백질
185	사람화 Sh24C05 Hv3-7 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산
186	사람화 Sh24C05 Hv3-7 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
187	사람화 Sh24C05 Hv3-11 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산

188	사람화 Sh24C05 Hv3-11 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
189	사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산
190	사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
191	사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 중 사람 가변 + 사람 IgG2 불변 - 핵산
192	사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2 중 사람 가변 + 사람 IgG2 불변 - 단백질
193	사람화 Sh24C05 Hv3-21 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산
194	사람화 Sh24C05 Hv3-21 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
195	사람화 Sh24C05 Hv3-23 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산
196	사람화 Sh24C05 Hv3-23 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
197	사람화 Sh24C05 Hv3-30 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산
198	사람화 Sh24C05 Hv3-30 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
199	사람화 Hu24C05 HvA 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 핵산
200	사람화 Hu24C05 HvA 중 사람 가변 + 사람 IgG1 불변 - 단백질
201	사람화 Sh24C05 Kv1-9 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 핵산
202	사람화 Sh24C05 Kv1-9 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 단백질
203	사람화 Sh24C05 Kv1-16 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 핵산
204	사람화 Sh24C05 Kv1-16 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 단백질
205	사람화 Sh24C05 Kv1-17 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 핵산
206	사람화 Sh24C05 Kv1-17 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 단백질
207	사람화 Sh24C05 Kv1-33 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 핵산
208	사람화 Sh24C05 Kv1-33 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 단백질
209	사람화 Sh24C05 Kv1-39 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 핵산
210	사람화 Sh24C05 Kv1-39 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 단백질
211	사람화 Hu24C05 KvA 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 핵산
212	사람화 Hu24C05 KvA 사람 가변 + 사람 카파 불변 - 단백질

[1373] 아래의 표 14는 키메라 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체들 및 전장 사람화 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 가능한 조합들의 각각을 보여준다.

표 14

[1374]

항체명	경쇄	중쇄
Sh24C05-1	24C05 키메라 카파 (SEQ ID NO: 184)	GP203 24C05 키메라 중 IgG1 (SEQ ID NO: 182)
Sh24C05-14	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-15	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-21 중 IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-16	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-23 중 IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-17	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-30 중 IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-18	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-7 중 IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-19	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 중 IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-19 N62S IgG1	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-19 N62S IgG2	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-21	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-21 중 IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-22	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-23 중 IgG1 (SEQ ID NO: 196)

Sh24C05-23	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-30 중 IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-24	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-7 중 IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-25	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 중 IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-25 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-25 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-26	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-27	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-21 중 IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-28	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-23 중 IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-29	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-30 중 IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-30	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-7 중 IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-31	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 중 IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-31 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-31 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-32	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-33	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-21 중 IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-34	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-23 중 IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-35	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-30 중 IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-36	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-7 중 IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-37	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 중 IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-37 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-37 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-38	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-39	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-21 중 IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-40	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-23 중 IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-41	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-30 중 IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-42	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-7 중 IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-43	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 중 IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-43 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG1 (SEQ ID NO: 190)

Sh24C05-43 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-44	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-45	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-21 중 IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-46	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-23 중 IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-47	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-30 중 IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-48	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-7 중 IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-49	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 중 IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-49 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-49 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 N62S 중 IgG2 (SEQ ID NO: 192)

- [1375] 전장 키메라 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 구조체는 하기와 같이 표시된다:
- [1376] **키메라 24C05** = 전장 키메라 24C05 중쇄(마우스 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역) (SEQ ID NO: 182) + 전장 키메라 24C05 경쇄(마우스 가변 영역 및 사람 카파 불변 영역)(SEQ ID NO: 184)
- [1377] 사람화 가변 영역들을 포함하는 전장 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 가능한 항체 구조체 중 4개는 하기와 같이 표시된다:
- [1378] **Sh24C05-25 N62S IgG1** = 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역(SEQ ID NO: 190) + Sh24C05 Kv1-16 경쇄 가변 영역 및 사람 카파 불변 영역(SEQ ID NO: 204)
- [1379] **Sh24C05-25 N62S IgG2** = 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG2 불변 영역(SEQ ID NO: 192) + Sh24C05 Kv1-16 경쇄 가변 영역 및 사람 카파 불변 영역(SEQ ID NO: 204)
- [1380] **Sh24C05-31 N62S IgG1** = 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG1 불변 영역(SEQ ID NO: 190) + Sh24C05 Kv1-17 경쇄 가변 영역 및 사람 카파 불변 영역(SEQ ID NO: 206)
- [1381] **Sh24C05-31 N62S IgG2** = 사람화 Sh24C05 Hv3-11 N62S 중쇄 가변 영역 및 사람 IgG2 불변 영역(SEQ ID NO: 192) + Sh24C05 Kv1-17 경쇄 가변 영역 및 사람 카파 불변 영역(SEQ ID NO: 206)
- [1382] **B. 사람화 및 키메라 항-ErbB3 단일클론 항체들의 결합 친화성**
- [1383] 재조합 사람 ErbB3 단위체 단백질(절단된 rhErbB3)에 대해 실시예 12에서 생성된 단일클론 항체들의 결합 친화성 및 상호작용 동역학을 Biacore® T100(Biacore) 장비를 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정하였다. rhErbB3-Fc(R&D Systems, Cat. No. 348-RB)의 프로테아제 절단에 의해 단위체 ErbB3을 얻었다.
- [1384] 벤더의 지시에 따라 염소 항-사람 IgG Fc(Jackson ImmunoResearch, Catalog No. 109-005-098)을 표준 결합 프로토콜을 사용하여 아민 결합(Biacore, Catalog No. BR-1000-50)에 의해 카르복시메틸화 텍스트란 CM4 센서 칩들(Biacore, Catalog No. BR-1005-34) 위에 고정하였다. 0.05% 계면활성제 P20((Biacore, Catalog No. BR-1000-54)을 전기영동용 완충용액으로서 포함하는PBS(Invitrogen, Catalog No. 14040-133)를 사용하여 37°C에서 분석을 수행하였다.
- [1385] 항체들을 60 µl/분의 유속으로 개별적인 유동 세포(flow cell)들 내에 포획하였다. 30 RU와 60 RU 사이에서 R<sub>max</sub>를 얻도록 각 항체에 대해 주입 시간을 변화시켰다. 완충액 또는 전기영동용 완충액에 희석된 절단된 rhErbB3-Fc를 60 µl/분으로 300초 동안 기준표면(항체 포획 없음)과 활성표면(검사될 항체)에 대해 차례로 주입하였다. 1200초까지 분리를 관찰하였다. 이후, pH 2.25(pH 2.0(Biacore, Catalog No. BR-1003-55) 및 pH 2.5(Biacore, Catalog No. BR-1003-56)의 글리신으로 만들어진)의 글리신을 60 µl/분의 유속으로 60초로 2회

주입하여 표면을 재생하였다. 초기 스크리닝을 위해, 절단된 rhErbB3 중 하나 또는 두 개의 농축액, 전형적으로 5.0 nM과 1.25 nM만을 검사하였다(결과들은 표 15에 요약되어 있음).

[1386] 이중 표준 공제(double reference subtraction)로 BIA평가 소프트웨어(Biacore)의 운동함수를 사용하여 운동 변수들을 결정하였다. 각 항체에 대한 운동 변수들,  $k_a$ (분리율 상수),  $k_d$ (분리율 상수) 및  $K_D$ (평형 분리 상수)를 결정하였다. 분비된 항체를 포함하는 세포 배지 상청액을 사용하여 초기 단일클론 항체들을 스크리닝하였고, 37 °C에서 절단된 rhErbB3에 대한 단일클론 항체들의 운동 값들을 표 15에 요약하였다.

표 15

[1387]

항체	$k_a$ (1/Ms)	$k_d$ (1/s)	$K_D$ (M)	n
Sh24C05-1	2.52E+06	4.48E-04	1.78E-10	3
Sh24C05-14	2.88E+06	4.98E-04	1.73E-10	2
Sh24C05-15	2.67E+06	4.99E-04	1.87E-10	2
Sh24C05-16	2.75E+06	4.04E-04	1.47E-10	2
Sh24C05-17	2.79E+06	4.17E-04	1.50E-10	2
Sh24C05-18	2.88E+06	4.63E-04	1.61E-10	2
Sh24C05-19	3.00E+06	2.55E-04	8.55E-11	2
Sh24C05-20	2.67E+06	5.91E-04	2.21E-10	2
Sh24C05-21	3.11E+06	6.62E-04	2.20E-10	2
Sh24C05-22	2.79E+06	6.01E-04	2.16E-10	2
Sh24C05-23	2.79E+06	7.21E-04	2.63E-10	2
Sh24C05-24	2.90E+06	6.28E-04	2.18E-10	2
Sh24C05-25	2.63E+06	4.59E-04	1.75E-10	2
Sh24C05-26	3.36E+06	7.39E-04	2.20E-10	2
Sh24C05-27	3.34E+06	7.98E-04	2.40E-10	2
Sh24C05-28	3.26E+06	6.14E-04	1.89E-10	2
Sh24C05-29	3.25E+06	5.88E-04	1.82E-10	2
Sh24C05-30	4.48E+06	7.87E-04	1.90E-10	2
Sh24C05-31	3.47E+06	2.92E-04	8.65E-11	2
Sh24C05-32	9.98E+06	6.02E-03	6.03E-10	1
Sh24C05-33	4.02E+06	4.33E-03	1.08E-09	1
Sh24C05-34	1.09E+07	6.00E-03	5.52E-10	1
Sh24C05-35	8.44E+06	5.53E-03	6.55E-10	1
Sh24C05-36	5.18E+06	4.34E-03	8.37E-10	1
Sh24C05-37	5.94E+06	2.00E-03	3.74E-10	2
Sh24C05-38	2.71E+07	1.54E-02	5.67E-10	1
Sh24C05-39	1.18E+07	9.67E-03	8.19E-10	1
Sh24C05-40	2.11E+07	1.06E-02	5.03E-10	1
Sh24C05-41	1.81E+07	1.21E-02	6.69E-10	1
Sh24C05-42	7.35E+06	6.82E-03	9.27E-10	1
Sh24C05-43	6.16E+06	3.58E-03	5.82E-10	1
Sh24C05-44	7.96E+06	5.12E-03	6.44E-10	1
Sh24C05-45	8.57E+06	6.06E-03	7.07E-10	1
Sh24C05-46	7.99E+06	4.40E-03	5.51E-10	1
Sh24C05-47	7.98E+06	4.41E-03	5.53E-10	1
Sh24C05-48	8.72E+06	4.90E-03	5.62E-10	1
Sh24C05-49	4.08E+06	1.70E-03	4.16E-10	2

[1388] 표 15의 결과들은 키메라 및 사람화 24C05 항체들 각각이 빠른 결합 속도( $k_a$ ), 매우 느린 해리 속도( $k_d$ ), 및 매우 높은 친화성( $K_D$ )을 가진다는 것을 나타낸다. 특히, 항체들은 약 87 pM 내지 약 1 nM 범위의 친화성을 가진다.

[1389] 결합 친화성 및 어떤 정제된 단일클론 항체들의 동역학 또한 결정되었다. 특정 항체들을 더 특징화하기 위해, 0.3125 nM과 5.0 nM(2배 순차 희석) 사이의 절단된 rhErbB3의 농축액들을 사용하여 위에서 설명된 표면 플라스

본 공명 실험을 수행하였다.

[1390] 37℃에서 절단된 rhErbB3에 대한 특정 정제된 단일클론 항체들(즉, Sh24C05-1, Sh24C05-25, Sh24C05-25 N62S IgG1, Sh24C05-25 N62S IgG2, Sh24C05-31, Sh24C05-31 N62S IgG1, and Sh24C05-31 N62S IgG2)의 운동 값들을 표 16에 요약하였다.

표 16

[1391]

항체	$k_a(1/MS)$	$k_d(1/s)$	$K_D(M)$	n
Sh24C05-1	3.5E+06	4.4E-04	1.4E-10	3
Sh24C05-25	4.0E+06	5.0E-04	1.3E-10	4
Sh24C05-25 N62S IgG1	2.9E+06	4.5E-04	1.6E-10	4
Sh24C05-25 N62S IgG2	2.7E+06	3.4E-04	1.2E-10	4
Sh24C05-31	4.7E+06	2.8E-04	6.3E-11	3
Sh24C05-31 N62S IgG1	3.5E+06	2.7E-04	7.6E-11	6

[1392] 표 16의 결과들은 37℃에서 검사시 정제된 항체들이 약 63 pM 내지 약 160 pM 범위의 친화성을 가진다는 것을 나타낸다.

[1393] C. 항-ErbB3 항체들의 비교

[1394] 사람 ErbB3의 기능을 억제한 세 개의 사람 항체들을 구성하여 공개된 정보를 이용하여 표현하였다. Schoeberl 등의 미국 특허 제2009/0291085(Merrimack Pharmaceuticals, Inc.)호의 개시를 근거로 Ab#6으로 지칭된 하나의 항체를 사람 IgG2/람다 항체로 구성하였다. Rothe 등의 미국 특허 제2008/0124345(U3 Pharma AG and Amgen, Inc.)호를 근거로 U1-53과 U1-59로 지칭된 두 개의 추가적인 항체들을 사람 IgG1/카파 항체들로 구성하였다.

[1395] 위에서 설명된 것처럼 절단된 rhErbB3(단위체)를 사용하여 37℃에서 Biacore로 Ab#6, U1-53, 및 U1-59 항체에 대한 운동 변수들을 결정하였다(섹션 B의 사람화된 항-ErbB3 단일클론 항체 및 키메라 항-ErbB3 단일클론 항체의 결합 친화성 참조). Biacore 센서그램(도 17) 및 운동 값들(표 17) 둘 모두를 각 항체에 대해 표시하였다.

표 17

[1396]

항체	$k_a(1/MS)$	$k_d(1/s)$	$K_D(M)$	n
Sh24C05-31 N62S IgG1	3.5+06	2.7E-04	7.6E-11	6
Ab#6	9.3E+05	1.9E-04	2.3E-10	3
U1-59	1.8E+06	9.4E-04	5.3E-10	3
U1-53	-	-	-	-

[1397] 표 17의 결과들은 Sh24C05-31 N62S IgG1(76 pM)에 대한 총 평형상태 해리 상수( $K_D$ )가 Ab#6 및 U1-59 항체(각각 230 pM( $p < 0.01$ ) 및 530 pM( $p < 0.0005$ ))에 대한  $K_D$ 보다 더 작다(즉, 더 높은 친화성)는 것을 나타낸다. 곡선 피트(fit)들이 나빠서 U1-53에 대한 평형상태 해리 상수( $K_D$ )를 결정할 수 없었다(U1-53의 빠른  $K_{off}$  속도를 보여주는 도 17을 참조). 또한 표 16과 17을 비교함으로써 Ab#6, U1-53, 및 U1-59 항체의  $K_D$ 를 다른 사람화 24C05 변이체들과 비교할 수도 있다.

[1398] 그러므로, 본원에서 개시된 것처럼, Sh24C05-31 N62S IgG1에 대한 친화성은 Ab#6 및 U1-59의 친화성보다 상당히 높다.

[1399] 실시예 13-사람화된 항-ErbB3 항체들의 무력화 활성

[1400] 본 실시예에서, NRG1-β1에 대한 rhErbB3 결합을 억제하는 능력에 대해 실시예 12에서 생산된 사람화 항체들을 ECL 분석으로 검사하였다. 멀티-어레이 96-웰 표준 결합 플레이트들(Meso Scale Discovery, Cat. No. L15XA-3)을 PBS(Invitrogen, Cat. No. 14040-133)에서 1시간 동안 상온에서 0.5 μg/mL rhErbB3/Fc(R&D systems, Cat. No. 348-RB) 50 μl로 교반없이 코팅하였다. 이후, PBS+0.1% Tween20(Sigma P5927)으로 플레이트들을 3회 세정하였고 가열 불활성화 처리된(GIBCO, Cat. No. 26050-088) 100% 말 혈청, 200 μl로 상온에서 1.5 시간 동

안 차단처리하였다. 플레이트들을 PBS+0.1% Tween으로 3회 세정 후, 25  $\mu$ l의 항체 희석액을 상온에서 교반하여 다른 시간 동안 플레이트들에 첨가하였다. 리간드 NRG1- $\beta$ 1(R&D Systems, Cat. No. 377-HB, 26kDa)을 0.25  $\mu$ g/ml의 최종 농도로 웰들에 첨가하였다. 플레이트들을 PBS+0.1% Tween으로 3회 세정하였고, 상온에서 1시간 동안 교반하면서 SULFO-TAG 스트렙타비딘(Meso Scale Discovery, Cat. No R32AD-5)으로 1시간 동안 미리배양된 사람 NRG1- $\beta$ 1(R&D systems, Cat. No BAF377)에 대항하여 1  $\mu$ g/mL 비오틴화된 항체 25  $\mu$ l로 배양하였다. 이후, 플레이트들을 PBS+0.1% Tween으로 3회 세정하였고, Sector<sup>®</sup> Imager 2400(Meso Scale Discovery) 장치 상에서 플레이트들을 분석하기 전에 1X 리드(read) 완충액(Meso Scale Discovery, Cat. No. R92TC-1) 150  $\mu$ l를 각 웰에 첨가하였다.

[1401] 항체들 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2 에 의해 rhErbB3과 NRG1- $\beta$ 1의 상호작용을 억제하였다(도 18a) NRG1- $\beta$ 1에 대한 ErbB3 결합을 억제하는 능력에 대해 Schoeberl 등(*supra*)에서 설명된 Ab#6 IgG2 항체 및 Rothe 등(*supra*)에서 설명된 U1-53과 U1-59 항체들을 검사하였다. 도 18b에 도시된 것처럼, Ab#6 IgG2, U1-53, 및 U1-59 항체들 각각은 NRG1- $\beta$ 1에 대한 ErbB3 결합을 억제하였다.

[1402] 사람화 24C05 항체들(즉, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2)의 경우 hErbB3에 대한 NRG1- $\beta$ 1 결합의 무력화를 위한 IC<sub>50</sub> 값들을 계산하여 표 18에 요약하였다. 항-ErbB3 사람 항체들 Ab#6 IgG2, U1-53 및 U1-59의 NRG1- $\beta$ 1 무력화 활성화에 대한 IC<sub>50</sub> 값들 또한 표 18에 도시하였다.

표 18

[1403]

항체	IC <sub>50</sub> (nM)		
	평균	표준편차	n
Sh24C05-25 N62S-IgG1	0.1219	0.0173	4
Sh24C05-25 N62S-IgG2	0.1117	0.0154	4
Sh24C05-31 N62S-IgG1	0.1242	0.0391	5
Sh24C05-31 N62S-IgG2	0.0860	0.0588	4
U1-53	0.1128	0.0615	3
U1-59	0.3181	0.0274	3
Ab#6 IgG2	1.5161	0.5883	5

[1404] 표 18의 결과들은 항체들 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2가 rhErbB3에 대한 NRG1- $\beta$ 1 결합을 효율적으로 무력화하였다는 것을 나타낸다. 항-ErbB3 사람 항체들 Ab#6 IgG2, U1-53 및 U1-59 또한 무력화 활성을 보였지만, 사람화 Sh24C05 항체들(즉 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2)이 U1-59 또는 Ab#6 IgG2보다 우수한 무력화 능력을 가졌다.

[1405] 실시예 14-항-증식성 활성화

[1406] 본 실시예에서, 사람 Her2 및 ErbB3 둘 모두를 발현하도록 조작된 BaF/3 세포 시스템에서 세포들의 NRG1- $\beta$ 1의 존재 증식을 억제하는 능력에 대해 실시예 12에서 생산된 사람화 항체들을 검사하였다.

[1407] 실시예 6에서 설명된 것처럼, Her2 및 ErbB3 수용체들을 발현하는 BaF/3 세포들을, WEHI 조건 배지는 없지만 NRG1- $\beta$ 1(100 ng/ml)의 존재 하에서 항-ErbB3 항체들로 처리하였다. NRG- $\beta$ 1(100 ng/ml) 및 다양한 농도의 항체들(100  $\mu$ l의 최종 용적에 0.018 내지 5000 ng/ml)의 존재 하에 96-웰 플레이트(5,000 세포/웰)에서 분석을 수행하였다. NRG1- $\beta$ 1 자극 후 3~4일 동안 MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 분석을 수행하였다.

[1408] 결과들은 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2가 투여량 의존 방식으로 NRG 유도된 Her2/ErbB3-BaF/3 세포 증식을 억제하였다는 것을 나타낸다(도 19a).

[1409] 사람화 24C05 항체들(즉, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, Sh24C05-31 N62S-IgG2)로 NRG1- $\beta$ 1 의존형 Her2/ErbB3-BaF/3 세포주 증식의 억제를 위한 IC<sub>50</sub> 값들을 계산하여 표 19에 요약

약하였다.

표 19

[1410]

Her2/ErbB3-BaF/3, NRG1-β 1 의존형 증식			
항체	IC <sub>50</sub> (nM)-평균	표준편차	n
Sh24C05-25 N62S-IgG1	0.0981	0.0187	2
Sh24C05-25 N62S-IgG2	0.2482	0.0124	2
Sh24C05-31 N62S-IgG1	0.1245	0.0181	5
Sh24C05-31 N62S-IgG2	0.2392	0.0217	2
U1-53	0.8128	0.0268	3
U1-59	0.8364	0.0434	5
Ab#6 IgG2	6.3015	0.8577	2

[1411]

표 19의 결과들은 항체들 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2가 Her2/ErbB3을 발현하는 BaF/3 세포들의 NRG1-β 1 유도된 증식을 강하게 억제하였다는 것을 나타낸다.

[1412]

또한 NRG1-β 1 의존성 Her2/ErbB3-BaF/3 세포 증식 분석에서 항-ErbB3 Ab#6 IgG2, U1-53, 및 U1-59 항체들의 억제 활성을 검사하였다. 도 19b에 도시된 것처럼, 결과들은 Ab#6 IgG2, U1-53 및 U1-59 항체들이 NRG 유도된 Her2/ErbB3-BaF/3 세포 증식을 투여량 의존 방식으로 억제하였다는 것을 나타낸다. 항체들 Ab#6 IgG2, U1-53, 및 U1-59를 이용한 NRG1-β 1 의존성 Her2/ErbB3-BaF/3 세포 증식의 억제 데이터를 표 19에 요약하였다. 표 19의 결과들은 항체들 Ab#6 IgG2, U1-53, 및 U1-59가 Her2/ErbB3-BaF/3 세포들의 NRG1-β 1-유도된 증식을 억제하였다는 것을 나타낸다. NRG1-β 1 의존성 Her2/ErbB3-BaF/3 세포 증식 분석에서 검사된 항-ErbB3 항체들의 억제 활성의 비교는 사람화 Sh24C05 항체들의 억제 활성이 Ab#6 IgG2, U1-53, 및 U1-59 항체들의 억제 활성보다 우수하다(예를 들어, U1-53의 IC<sub>50</sub>이 0.8128 nM인 것에 비해, Sh24C05-31 N62S-IgG1의 IC<sub>50</sub>은 0.1245 nM이었다)는 것을 나타낸다.

[1413]

**실시예 15-SKBR-3-세포들에서 하향 신호전달의 억제**

[1414]

본 실시예는, 지수적으로 성장하는 SKBR-3 세포들에서 total ErbB3을 분해하고 ErbB3의 인산화를 억제하는 능력에 대해 실시예 12에서 생산된 사람화 항체들의 특징을 설명한다.

[1415]

ATCC가 추천한 것처럼, 유방암 SKBR-3 세포들을 유지하였다. 전체 혈청 조건으로 유지된 세포들을 40 µg/ml의 항-ErbB3 항체(즉, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2)로 1, 2, 4 또는 6시간 동안 처리하였다. R&D Systems사의 Total-ErbB3 키트 및 포스포-ErbB3 키트(각각 Cat. No. DY234 및 Cat. No. DY269) 중 하나로 용해물들을 ELISA에 의해 분석하였다.

[1416]

결과들은 항-ErbB3 항체들, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2가 지수적으로 성장하는 SKBR-3 세포들에서 ErbB3의 인산화의 적어도 50%를 억제한다는 것을 나타낸다(도 20).

[1417]

결과들은 또한 항-ErbB3 항체들, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2가 지수적으로 성장하는 SKBR-3 세포들에 존재하는 총 ErbB3 수용체의 적어도 50%를 분해한다는 것을 나타낸다(도 21).

[1418]

**실시예 16-BxPC3 종양 이종이식 성장의 억제**

[1419]

종양 성장을 억제하는 실시예 12에서 생산된 사람화 단일클론 항체들의 능력을 BxPC3 췌장 이종이식 모델로 검사하였다. 사람 췌장 BxPC3 세포들은 10% 소태아혈청을 포함하는 RPMI 배지를 사용하여, 5% CO2를 포함하는 환경에서 37°C로 배양조각에서 성장하였다. BxPC3 세포들은 50% 매트릭셀(matrigel)(BD Biosciences, Cat. No. 356237)에서 마우스 1마리당 10 x 10<sup>6</sup> 개의 세포들을 가진 생후 8주의 암컷 CB.17 SCID 마우스(Taconic Labs)의 옆구리에 피하로 접종되었다. 버니어 캘리퍼스를 사용하여 주당 2회 종양을 측정하였다. 폭 x 폭 x 길이/2의 식을 사용하여 종양 용적을 계산하였다. 종양이 약 200 mm<sup>3</sup>에 도달시, 마우스들을 각 10마리의 8개의 군으로 무작위

추출하였다. 하나의 군은 PBS를 투여받았고, 다른 군은 huIgG 대조를 투여받았고, 또 다른 군은 muIgG 대조를 투여받았다. 나머지 5개의 군들 각각은 항체들(즉, 쥐과 동물 24C05, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 또는 Sh24C05-31 N62S-IgG2) 중 하나를 투여받았다. 모든 항체들은 2 mg/kg 체중으로, 주당 2회, 7주 동안 복강내 주사로 투여받았다. 종양 용적과 마우스 체중을 주당 2회 기록하였다. ANOVA를 사용하여 종양 성장 억제를 분석하였고 PBS 대조에 비해 백분율 억제로 표시하였다.

[1420] 검사된 사람화 항체들은 생체 내에서 활성을 보였다. 4개의 모든 사람화 항-ErbB3 항체들은 2 mg/kg으로 투여받았을 때 검사 28일째에 75-80%의 종양 성장 억제( $p < 0.001$ ) 범위(즉, Sh24C05-25 N62S-IgG1, 75%; Sh24C05-25 N62S-IgG2, 76%; Sh24C05-31 N62S-IgG1, 79%; 및 Sh24C05-31 N62S-IgG2, 80%)로 BxPC3 모델에서 유사한 효능을 가졌다(도 22). 이 검사에서 쥐과 동물 항체는 65%의 종양 성장 억제를 나타내었다( $p < 0.05$ ). 이들 결과들은 이 모델에서 4개의 사람화 항체들의 유사한 효능 및 활성을 제시한다.

[1421] 종양 성장을 억제하는 사람화 단일클론 항체들 U1-53, U1-59, 및 Ab#6 IgG2의 능력 또한 BxPC3 이종이식 모델로 검사하였다. 위에서 설명된 프로토콜을 사용하여, CB.17 SCID 마우스들에서 BxPC3 종양을 생성시켰다. 종양이 약 200 mm<sup>3</sup>에 도달시, 마우스들을 각 10마리의 11개의 군으로 무작위 추출하였다. 하나의 군은 PBS를 투여받았고, 다른 군은 huIgG 대조를 투여받았다. 다른 9개의 군들의 각각은 사람화 항체들 중 하나(즉, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-53, U1-59, 또는 Ab#6 IgG2)를 투여받았다. 항체들은 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 5 mg/kg 체중으로, 주당 2회, 7주 동안 복강내 주사로 투여받았다. 종양 용적과 마우스 체중을 주당 2회 기록하였다. ANOVA를 사용하여 종양 성장 억제를 분석하였고 PBS 대조에 비해 백분율 억제로 표시하였다.

[1422] 사람화 항체들 중 하나(즉, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, 또는 Ab#6 IgG2)로 치료 후 29일 째에 판단된 종양 성장 억제 데이터를 표 20에 나타내었다.

표 20

Gr.	치료		종양 성장 억제(%)	ANOVA 분석(PBS 대비)	ANOVA 분석(hIgG 대비)
	치료제	Mg/kg			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	hIgG	5	29.2	NS	NS
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	0.5	63.3	P < 0.001	P < 0.01
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	1	75.0	P < 0.001	P < 0.001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	76.5	P < 0.001	P < 0.001
6	Ab#6 IgG2	0.5	31.5	P < 0.05	NS
7	Ab#6 IgG2	1	2.1	NS	NS
8	Ab#6 IgG2	5	40.6	P < 0.001	NS
9	U1-59	0.5	32.6	P < 0.01	NS
10	U1-59	1	52.9	P < 0.001	NS

[1424] 결과들은 Sh24C05-31 N62S-IgG1이 BxPC3 췌장 이종이식 모델에서 5 mg/kg의 투여시 29일 째(76.5%,  $p < 0.001$ )에 가장 큰 종양 성장 억제를 보여주었다는 것을 나타낸다. U1-59 및 Ab#6 IgG2 항체들은 BxPC3 모델에서 5 mg/kg의 투여량에서 각각 60%와 41%의 종양 성장 억제를 나타내었다( $P < 0.001$ ).

[1425] 결과들은 또한 Sh24C05-31 N62S-IgG1이 BxPC3 췌장 이종이식 모델에서 0.5 mg/kg의 투여량(63.3%,  $p < 0.001$ ) 및 1 mg/kg의 투여량(75.0%,  $p < 0.001$ )에서 29일 째에 가장 큰 종양 성장 억제를 보여주었다는 것을 나타낸다. U1-59 및 AB#6 IgG2 항체들은 BxPC3 모델에서 0.5 mg/kg의 투여량에서 각각 약 33%( $p < 0.001$ )와 31%( $p < 0.05$ )의 종양 성장 억제를 나타내었다. U1-59 및 AB#6 IgG2 항체들은 BxPC3 모델에서 1.0 mg/kg의 투여량에서 각각 약 53%( $p < 0.001$ )와 2%(유의하지 않음)의 종양 성장 억제를 나타내었다.

[1426] 실시예 17-Cal $\alpha$ -3 종양 이종이식 성장의 억제

[1427] 종양 성장을 억제하는 실시예 12에서 생산된 사람화 단일클론 항체들의 능력을 Cal $\alpha$ -3 비소세포성 폐암 이종이식 모델에서 검사하였다. 실시예 12에서 설명된 것처럼, 종양 성장을 억제하는 사람화 단일클론 항체들 U1-59, 및 Ab#6 IgG2의 능력 또한 동일 모델로 검사하였다.

[1428] 사람 비소세포성 폐암 Calu-3 세포들은 10% 소태아혈청을 포함하는 EMEM 배지를 사용하여, 5% CO<sub>2</sub>를 포함하는 환경에서 37°C 배양조직에서 성장하였다. Calu-3 세포들은 50% 매트릭젤(matrigel)(BD Biosciences, Cat No. 356237)에서 마우스 1마리당 10 x 10<sup>16</sup>개의 세포들을 가진 생후 8주의 암컷 NCR 누드 마우스들(Taconic Labs)의 옆구리에 피하로 접종되었다. 버니어 캘리퍼스를 사용하여 주당 2회 종양을 측정하였다. 폭 x 폭 x 길이/2의 식을 사용하여 종양 용적을 계산하였다.

[1429] 종양이 약 200 mm<sup>3</sup>에 도달시, 마우스들을 각 10마리의 11개의 군으로 무작위 추출하였다. 하나의 군은 PBS를 투여받았고, 다른 군은 muIgG 대조를 투여받았다. 다른 9개의 군들 각각은 사람화 항체들 중 하나(즉, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, 또는 Ab#6 IgG2)를 5 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 20 mg/kg 체중 중 어느 하나의 투여량으로, 주당 2회, 4주 동안 복강내 주사로 투여받았다. 종양 용적과 쥐 체중을 주당 2회 기록하였다. ANOVA를 사용하여 종양 성장 억제를 분석하였고 PBS 대조에 비해 백분율 억제로 표시하였다.

[1430] 사람화 항체들 중 하나(즉, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, 또는 Ab#6 IgG2)로 치료 후 26일 째에 판단된 종양 성장 억제 데이터를 표 21에 나타내었다.

표 21

[1431]

	치료		종양 성장 억제(%)	ANOVA 분석(PBS 대비)	ANOVA 분석(hIgG 대비)
Gr.	치료제	mg/kg			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	muIgG	20	-1.2	NS	NA
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	62.3	P < 0.001	P < 0.001
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	10	62.0	P < 0.001	P < 0.001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	20	69.0	P < 0.001	P < 0.001
6	Ab#6 IgG2	5	24.7	NS	NS
7	Ab#6 IgG2	10	35.9	P < 0.01	P < 0.01
8	Ab#6 IgG2	20	48.4	P < 0.001	P < 0.001
9	U1-59	5	47.8	P < 0.001	P < 0.001
10	U1-59	10	56.7	P < 0.001	P < 0.001
11	U1-59	20	57.7	P < 0.001	P < 0.001

[1432] Calu-3 비소세포성 폐암 이종이식 모델을 사용한 결과들은 Sh24C05-31 N62S-IgG1이 검사된 모든 투여량(즉, 체중의 5 mg/kg, 10 mg/kg, 및 20 mg/kg)에서 26일 째에 가장 큰 종양 성장 억제를 보여주었다는 것을 나타낸다.

[1433] 예를 들어, 10 mg/kg의 투여량에서, Sh24C05-31 N62S-IgG1은 Ab#6 IgG2(36%, NS) 또는 U1-59(57%, P<0.001)에 비해 26일째(62%, P<0.001)에 가장 큰 종양 성장 억제를 보여주었다. 20 mg/kg의 투여량에서, Sh24C05-31 N62S-IgG1은 또한 Ab#6 IgG2(48%, P<0.001) 또는 U1-59(58%, P<0.001)에 비해 26일째(69%, P<0.001)에 가장 큰 종양 성장 억제를 보여주었다.

[1434] 실시예 18-MDA-MB-453 종양 이종이식 성장의 억제

[1435] 종양 성장을 억제하는 실시예 12에서 생산된 사람화 단일클론 항체들의 능력을 MDA-MB-453 유방 이종이식 모델(HER2 양성 유방 모델)로 검사하였다. 실시예 12에서 설명된 것처럼, 종양 성장을 억제하는 사람화 단일클론 항체들 U1-59, 및 Ab#6 IgG2의 능력 또한 동일 모델로 검사하였다.

[1436] 사람 유방 MDA-MB-453 세포들은 10% 소태아혈청을 포함하는 Leibovitz ATCC 배지(Cat No. 30-2008)를 사용하여, 0% CO<sub>2</sub>를 포함하는 환경에서 37°C 배양조직에서 성장하였다. MDA-MB-453 세포들은 50% 매트릭젤(matrigel)(BD Biosciences, Cat No. 356237)에서 마우스 1마리당 20 x 10<sup>16</sup>개의 세포들을 가진 생후 8주의 암컷 NOD SCID 마우스들(Taconic Labs)의 옆구리에 피하로 접종되었다. 버니어 캘리퍼스를 사용하여 주당 2회 종양을 측정하였다. 폭 x 폭 x 길이/2의 식을 사용하여 종양 용적을 계산하였다.

[1437] 종양이 약 200 mm<sup>3</sup>에 도달시, 쥐들을 각 10마리의 7개의 군으로 무작위 추출하였다. 하나의 군은 PBS를 투여받았고, 다른 군은 huIgG 대조를 투여받았다. 다른 9개의 군들의 각각은 사람화 항체들 중 하나(즉, Sh24C05-31

N62S-IgG1, U1-59, 또는 Ab#6 IgG2)를 투여받았다. Sh24C05-31 N62S-IgG1는 5 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 20 mg/kg 체중 중 어느 하나로, 주당 2회, 10주 넘게 복강내 주사로 투여되었고, U1-59 또는 Ab#6은 10 mg/kg으로 동일 횟수로 투여되었다. 종양 용적과 쥐 체중을 주당 2회 기록하였다. ANOVA를 사용하여 종양 성장 억제를 분석하였고 PBS 대조에 비해 백분율 억제로 표시하였다.

[1438] 사람화 항체들 중 하나(즉, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, 또는 Ab#6 IgG2)로 치료 후 71일 째에 판단된 종양 성장 억제 데이터를 표 22에 나타내었다.

표 22

Gr.	치료		종양 성장 억제(%)	ANOVA 분석(PBS 대비)	ANOVA 분석(hIgG 대비)
	치료제	mg/kg			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	hIgG	20	28.87	p<0.001	p<0.001
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	86.57	p<0.001	p<0.001
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	10	84.09	p<0.001	p<0.001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	20	85.26	p<0.001	p<0.001
6	Ab#6 IgG2	10	62.48	p<0.001	p<0.001
7	U1-59	10	83.93	p<0.001	p<0.001

[1440] MDA-MB-453 이종이식 모델을 사용한 결과들은 Sh24C05-31 N62S-IgG1이 검사된 모든 투여량(즉, 체중의 5 mg/kg, 10 mg/kg, 및 20 mg/kg)에서 71일 째에 큰 종양 성장 억제를 보여주었다는 것을 나타낸다.

[1441] 결과들은 또한 10mg/kg의 투여량에서, Sh24C05-31 N62S-IgG1은 Ab#6 IgG2(62%, P<0.001)에 비해 71일째(84%, P<0.001)에 더 큰 종양 성장 억제를 보여주었다는 것을 나타낸다. Sh24C05-31 N62S-IgG1은 동일한 투여량에서 U1-59와 동일한 종양 성장 억제를 보여주었다.

[1442] **참조로 포함**

[1443] 본원에서 언급된 특허 문서들 및 과학 논문들 각각의 전체 개시는 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[1444] **등가물**

[1445] 본 발명은 본 발명의 사상 또는 필수적 특징들로부터 벗어나지 않고서 다른 특정 형태로 실시될 수 있다. 그러므로, 전술한 실시예들은 모든 점에서 본원에 기재된 발명을 제한하기 보다는 오히려 예시적인 것으로 간주된다. 이처럼, 본 발명의 범위는 전술한 설명에 의해서라기보다는 오히려 첨부된 청구항들에 의해 나타나고, 청구항들의 등가의 의미와 범위 내에 있는 모든 변화들은 거기에 포함되는 것으로 의도된다.



원전한 중쇄 가변 영역 아미노산 정렬

항체

		CDR1	CDR2
04D01	(1)	QVQLQQPGAEIVRPGTSVKLSCKASGYSFISH-WLHWKQRFGGLENIQVLDPSDFYSNYNMFEGKA	
09D03	(1)	QVTEREGPGLRPSQTLSLTCSFSGFSLSTFGLSVGWIRQPSGKGLEMLAHIMWDDK-YYNPAIKSRL	
11G01	(1)	QVQLQQSDAEIVRPGASVKRISCKRVSGYFTDQH-IIHMKQRFEGLENIQVYPRDGYIKYNEKPKGA	
12A07	(1)	QVQLLQPGAEIVRPGTSVKLSCKITSGYTFSSY--NMEHWKQRFPGGLENIQVLDPSDVTNYPKPKGKA	
18H02	(1)	QIQLVQSGPELKKFGEAVRISCKKSSGYFTFY--GMSWVQKQAFGRALKMMQWINTYSGVPTYADDFKGRF	
22A02	(1)	QVQLQQFGAEIVRPGTSVKLSCKRAGYFTNY--NMEHWKQRFPGGLENIQVLDPSDSYTNYPKPKGKA	
24C05	(1)	EQQLVESGGGLVFRPGSLKLSCAASGFTFSDY--AMSWVRQTPPEKRLIEWVALTISDGGTYITYPDNVEKGRF	

CDR3

04D01	(69)	TLTVDTSSSTAYMQISLTSSEDSNAVYYCARGLL-SGDYANDYWGQGSTSVTVSS	(SEQ ID NO: 2)
09D03	(70)	TISKDTSKNQVFLKIANVDIADTATYYCARIG--ADALPFDYWGQGITLLTVSS	(SEQ ID NO: 12)
11G01	(69)	TLTADKSSSTAYMQVNSLTSBDSNAVYFCARG---YYAMNDYWGQGSTSVTVSS	(SEQ ID NO: 22)
12A07	(69)	TLTVDTSSSTAYMQISLTSSEDSNAVYYCAR----NYSGDYKQGQGITLLTVSS	(SEQ ID NO: 31)
18H02	(69)	AFSLSSASTAYLQINLNKLNEDTATYFCARGRDGYQVAMFAVWGQGITLVSA	(SEQ ID NO: 38)
22A02	(69)	TLTVDTSSSTAYMQISLTSSEDSNAVYYCAR----NYSGDYWGQGITLLTVSS	(SEQ ID NO: 48)
24C05	(69)	TISRDNAKNNLVLQWSHLKSIEDTAMYYCAREMG--DYDGFEDYWGQGITLLTVSS	(SEQ ID NO: 54)

중쇄 CDR 아미노산 정렬

항체	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	SH--WLH (SEQ ID NO: 5)	VLDPSDFYSNYNQNFKG (SEQ ID NO: 6)	GLL--SGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	TFGLSVG (SEQ ID NO: 15)	HIMWDDD-KYYPALKS (SEQ ID NO: 16)	IG--ADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	DH--IHH (SEQ ID NO: 25)	YIYPRDGYIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 26)	G---YYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
12A07	SY--MMH (SEQ ID NO: 34)	MIDPSDVYTNVNEKFKG (SEQ ID NO: 35)	-----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	TY--GMS (SEQ ID NO: 41)	WINTYSGVPTVADDFKG (SEQ ID NO: 42)	GRDGYVAMFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	NY--NMH (SEQ ID NO: 51)	MIDPSDSYTNVNEKFKG (SEQ ID NO: 52)	-----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	DY--AMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYVFDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWG--DYTGFDY (SEQ ID NO: 59)

도면3

완전한 경(카파)쇄 가변 영역 아미노산 정렬

양체

	CDR1	CDR2
04D01	(1) DVLMTQIPSLPVSIGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKSLITYKVSNRFSGVPDRFSGS	
09D03	(1) DIVLTQTAPSEVPTPGESVSIQRSSKSLHNSNGNTYLYWFLQRPQSPQLLITYRMSNLSGVPDRFSGS	
11G01	(1) DVLMTQIPSLPVSIGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLITYKVSNRFSGVPERFSGS	
12A07	(1) DVLMTQIPSLPVSIGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLITYKVSNRFSGVPERFSGS	
18H02	(1) ETTVTQSPASLMAIGDKVTIRCLTSTIDIDD- - - - -MMWFOQKPGEPKLLISEGNTLRSGVPSRFSGS	
22A02	(1) DVLMTQIPSLPVSIGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLITYKVSNRFSGVPERFSGS	
24C05	(1) DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCSRASCEISG- - - - -YLSWLDQRKPDGTIKRLITYRASTLDSGVFRRFSGS	

CDR3

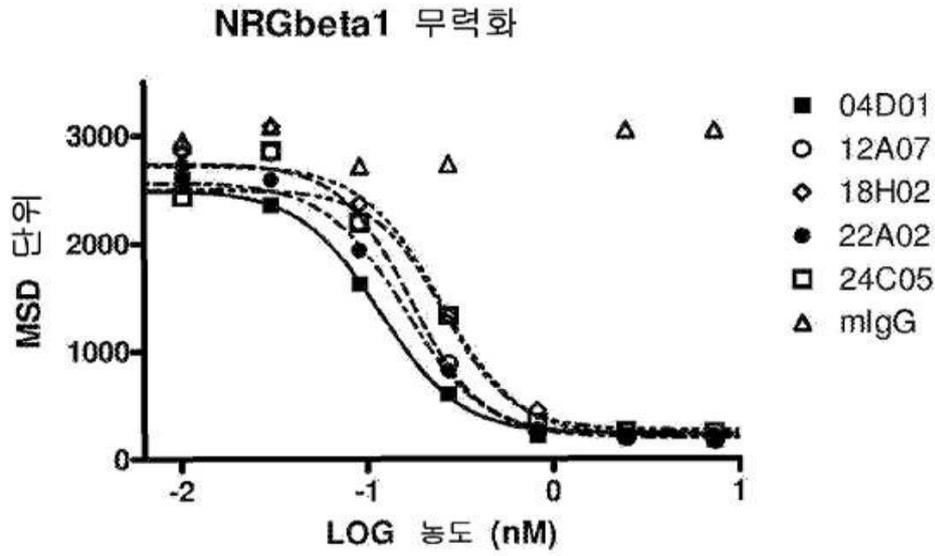
04D01	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVYYC	EQGSYVPMWIFGGGTRKLEIK	(SEQ ID NO: 4)
09D03	(71) GSGTAFTLARISRVEAEDVGVYYC	MQHLEYBETFGSGTRKLEIK	(SEQ ID NO: 14)
11G01	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSHPETFGSGTRKLEIK	(SEQ ID NO: 24)
12A07	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSYVPMWIFGGGTRKLEIK	(SEQ ID NO: 33)
18H02	(66) GYGTDFLTLENMLSEADVADYYC	LQSDNLPYIFGGGTRKLEIK	(SEQ ID NO: 40)
22A02	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSYVPMWIFGGGTRKLEIK	(SEQ ID NO: 50)
24C05	(66) RSSGSDYSLTIGSLESEDLADYYC	LQYDSYFYIFGGGTRKLEIK	(SEQ ID NO: 56)

도면5

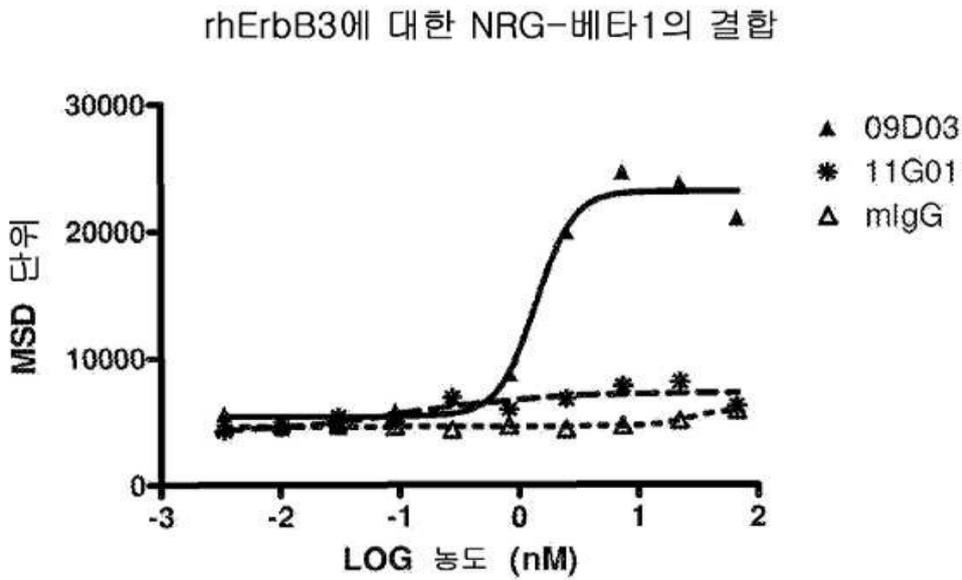
경(카피)쇄 CDR 아미노산 정렬

번호	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	RSSQ\$IVHSHNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
09D03	RSSKSLHSHNGNTYLY (SEQ ID NO: 18)	RMSNRLAS (SEQ ID NO: 19)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	RSSQ\$IVHSHNGNTYLE (SEQ ID NO: 28)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSHPFT (SEQ ID NO: 29)
12A07	RSSQ\$IVHSHNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	ITSTIDIDD-----MN (SEQ ID NO: 44)	EGNTLRP (SEQ ID NO: 45)	LQSDNLPYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	RSSQ\$IVHSHNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	RASQ\$EISG-----YLS (SEQ ID NO: 60)	AASITLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPTYT (SEQ ID NO: 62)

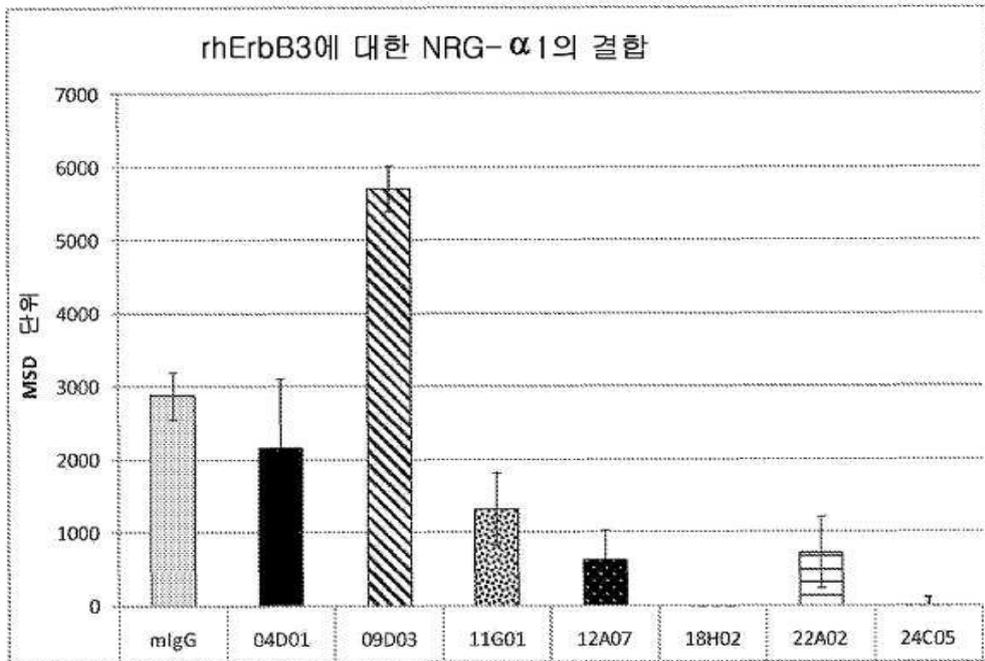
도면6a



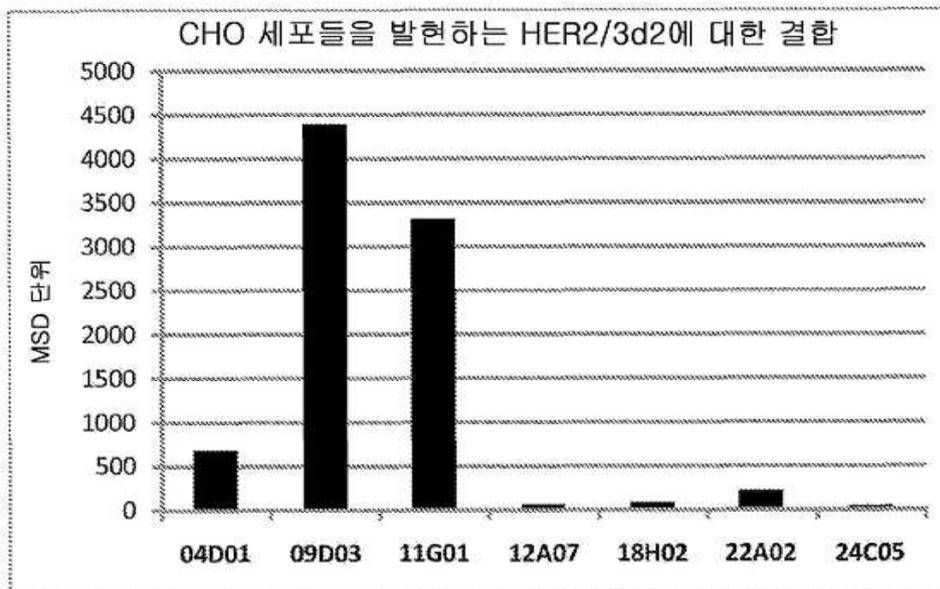
도면6b



도면7

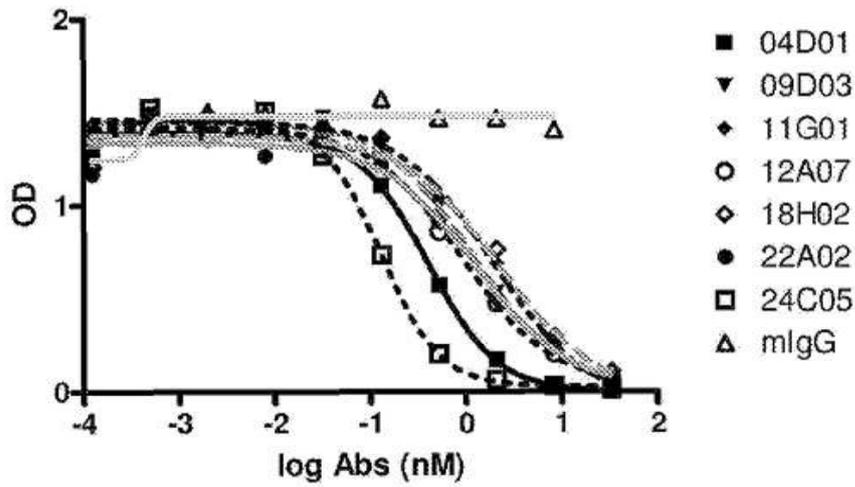


도면8



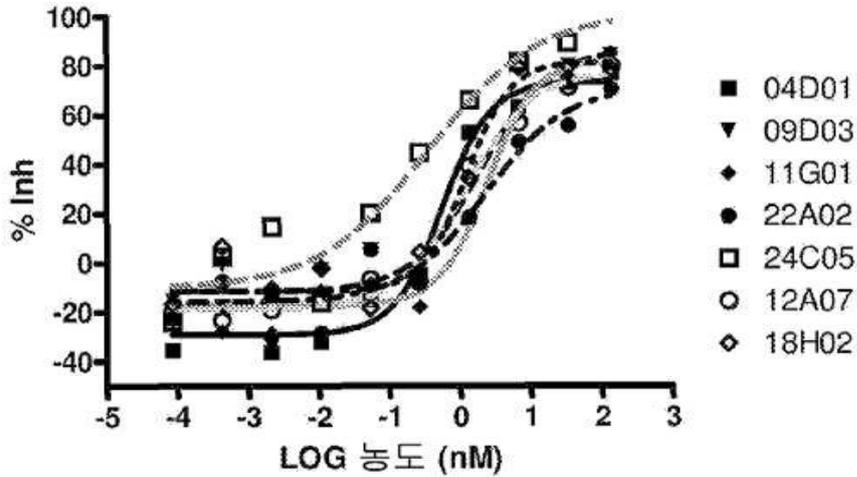
도면9

BaF/3-Her2/ErbB3의 NRG 의존형 성장

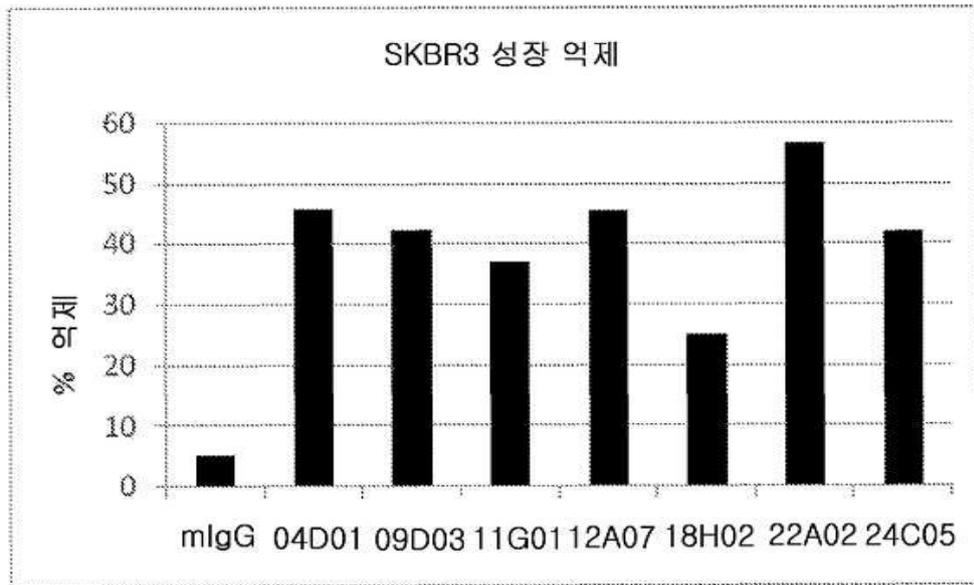


도면10

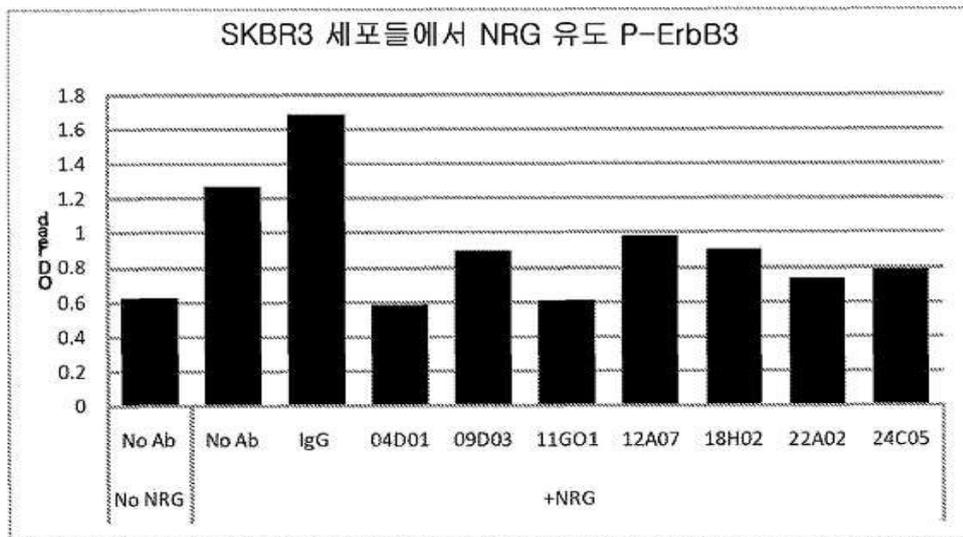
NRG 의존형 MCF7 성장



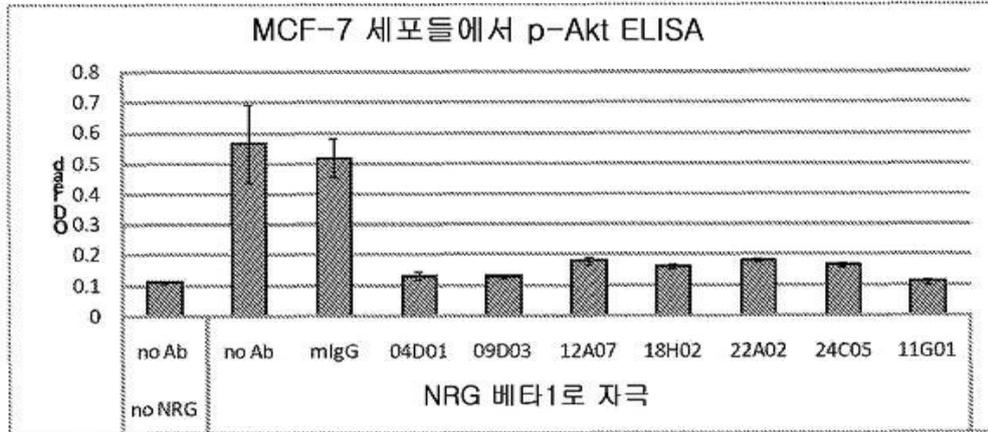
도면11



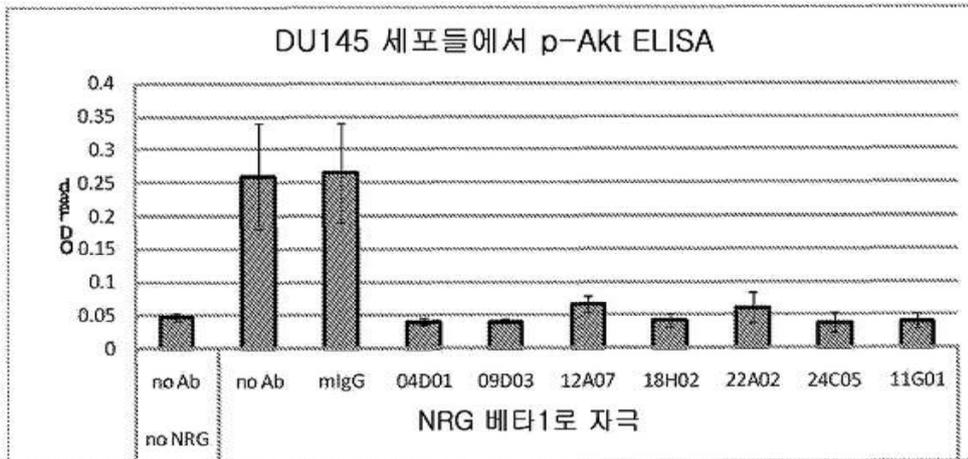
도면12



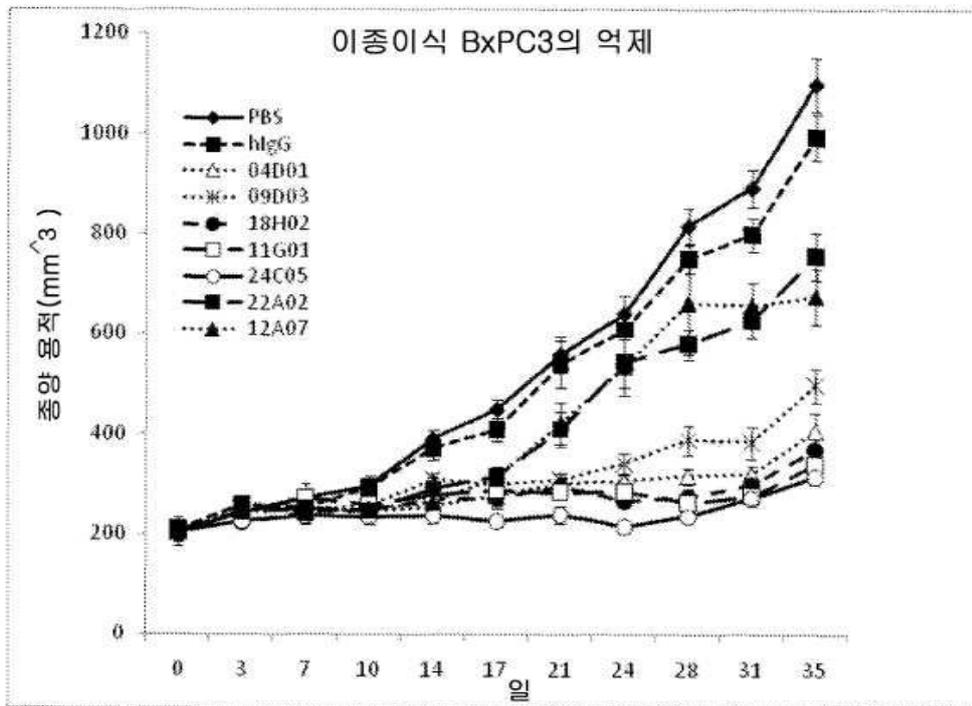
도면13a



도면13b



도면14a



원전환 사람화 중쇄 가변 영역 아미노산 정렬

중쇄

24C05	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	
Sh24C05 Hv3-7	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	
Sh24C05 Hv3-11	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	
Sh24C05 Hv3-21	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	
Sh24C05 Hv3-23	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	
Sh24C05 Hv3-30	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	
Hu24C05 HVA	(1) EVQLVESGGGLYKPGGSLRLS	CDR1	CDR2	

CDR3

24C05	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 54)
Sh24C05 Hv3-7	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Hv3-11	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Hv3-21	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Hv3-23	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Hv3-30	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 160)
Hu24C05 HVA	(71) SRDIAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAR	CDR3	(SEQ ID NO: 162)

도면14b

완전한 사람화 종새 가변 영역 아미노산 정렬

중쇄

24C05	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS	CDR1	DIYAMSNVNRQTPERRLLENVA	CDR2	LISDGIYTYYPDENVKGRFTI
Sh24C05 Hv3-7	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS		DIYAMSNVNRQAPKKGLENVA		LISDGIYTYYPEDNVKGRFTI
Sh24C05 Hv3-11	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS		DIYAMSNVNRQAPKKGLENVA		LISDGIYTYYPEDNVKGRFTI
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS		DIYAMSNVNRQAPKKGLENVA		LISDGIYTYYPEDNVKGRFTI
Sh24C05 Hv3-21	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS		DIYAMSNVNRQAPKKGLENVA		LISDGIYTYYPEDNVKGRFTI
Sh24C05 Hv3-23	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS		DIYAMSNVNRQAPKKGLENVA		LISDGIYTYYPEDNVKGRFTI
Sh24C05 Hv3-30	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS		DIYAMSNVNRQAPKKGLENVA		LISDGIYTYYPEDNVKGRFTI
Hu24C05 HVA	(1)	EVQLVESGGGLVFRGGSLRISCAASGFTFS		DIYAMSNVNRQAPKKGLENVA		LISDGIYTYYPEDNVKGRFTI

CDR3

24C05	(71)	SRDIAKNNLTYLQMSHLKSEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 54)
Sh24C05 Hv3-7	(71)	SRDIAKNSLTYLQMSLRAEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Hv3-11	(71)	SRDIAKNSLTYLQMSLRAEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(71)	SRDIAKNSLTYLQMSLRAEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Hv3-21	(71)	SRDIAKNSLTYLQMSLRAEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Hv3-23	(71)	SRDIAKNSLTYLQMSLRAEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Hv3-30	(71)	SRDIAKNSLTYLQMSLRAEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 160)
Hu24C05 HVA	(71)	SRDIAKNSLTYLQMSLRAEDTAVYYCAR	EMGDDYDGFY	WGQGITLVTVSS	(SEQ ID NO: 162)

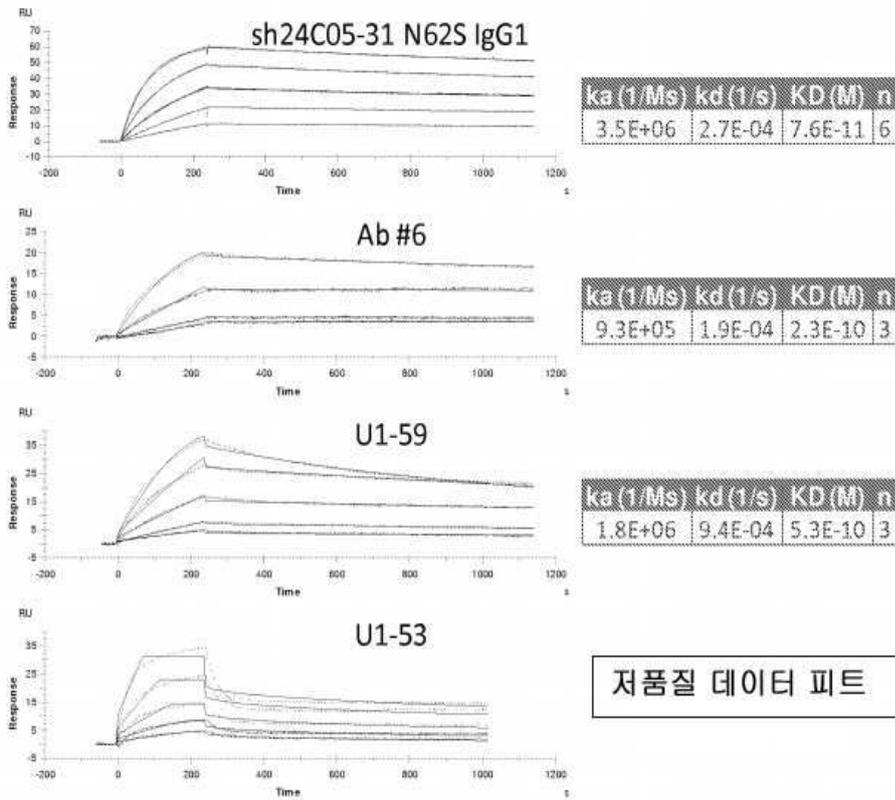
도면15

## 완전한 사람화 경쇄(카파) 가변 영역 아미노산 정렬

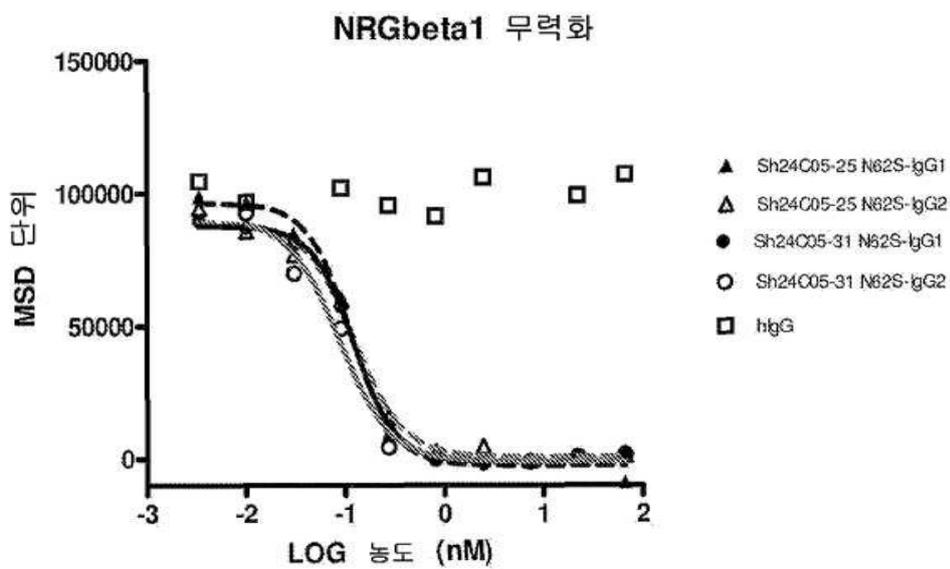
### 경쇄

			CDR1	CDR2	
24C05	(1)	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTQ	RASQEIISGYLS	SWLQQKPDGTTKRLIYAAS	TLDSGVPKRFSGSRGSD
Sh24C05 Kv1-9	(1)	DIQLTQSPFLSASVGD	RASQEIISGYLS	SWYQQKPKAPKLLIYAAS	TLDSGVPSRFSGSGGTE
Sh24C05 Kv1-16	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGD	RASQEIISGYLS	SWFQQKPKAPKSLIYAAS	TLDSGVPSRFSGSGGTD
Sh24C05 Kv1-17	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGD	RASQEIISGYLS	SWYQQKPKAPKRLIYAAS	TLDSGVPSRFSGSGGTE
Sh24C05 Kv1-33	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGD	RASQEIISGYLS	SWYQQKPKAPKLLIYAAS	TLDSGVPSRFSGSGGTD
Sh24C05 Kv1-39	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGD	RASQEIISGYLS	SWYQQKPKAPKLLIYAAS	TLDSGVPSRFSGSGGTD
Hu24C05 kVA	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGD	RASQEIISGYLS	SWLQQKPGAIKRLIYAAS	TLDSGVPSRFSGSGGSD
<b>CDR3</b>					
24C05	(71)	YSLITGSLSEEDLADY	YCLQYDSYPYTFGGG	TKLEIK	(SEQ ID NO: 56)
Sh24C05 Kv1-9	(71)	FTLITSSLQPEDFA	YVYCLQYDSYPYTFGG	GTKEIK	(SEQ ID NO: 164)
Sh24C05 Kv1-16	(71)	FTLITSSLQPEDFA	YVYCLQYDSYPYTFGG	GTKEIK	(SEQ ID NO: 166)
Sh24C05 Kv1-17	(71)	FTLITSSLQPEDFA	YVYCLQYDSYPYTFGG	GTKEIK	(SEQ ID NO: 168)
Sh24C05 Kv1-33	(71)	FTFTLITSSLQPED	IAIYVYCLQYDSYPY	TFGGGTKEIK	(SEQ ID NO: 170)
Sh24C05 Kv1-39	(71)	FTLITSSLQPEDFA	YVYCLQYDSYPYTFGG	GTKEIK	(SEQ ID NO: 172)
Hu24C05 kVA	(71)	YTLITSSLQPEDFA	YVYCLQYDSYPYTFGG	GTKEIK	(SEQ ID NO: 174)

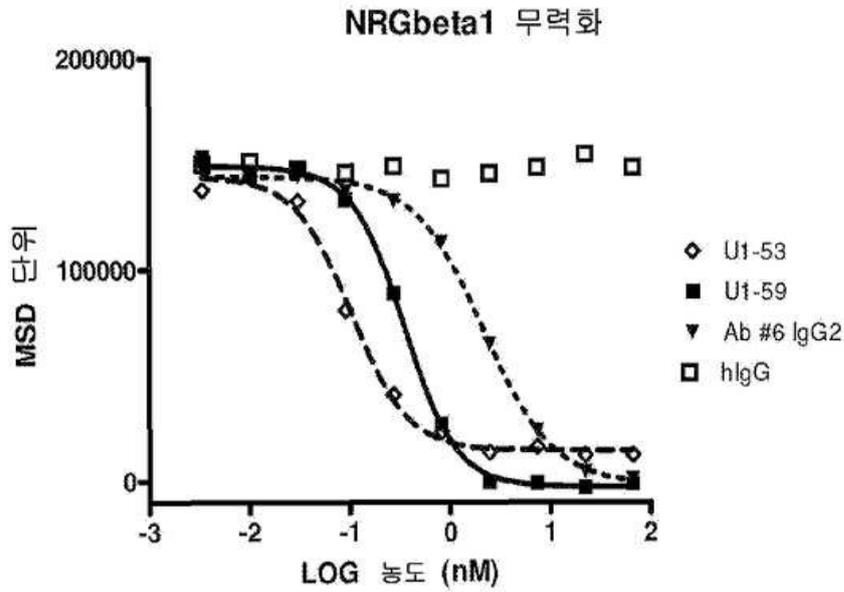
도면17



도면18a

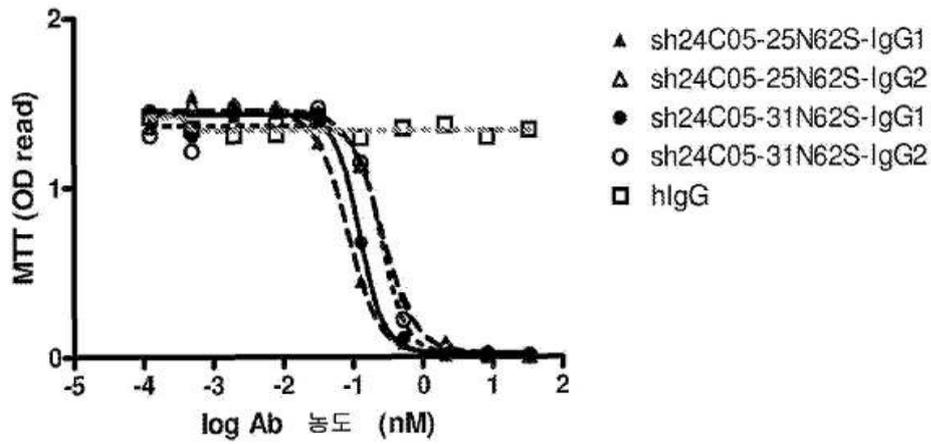


도면18b



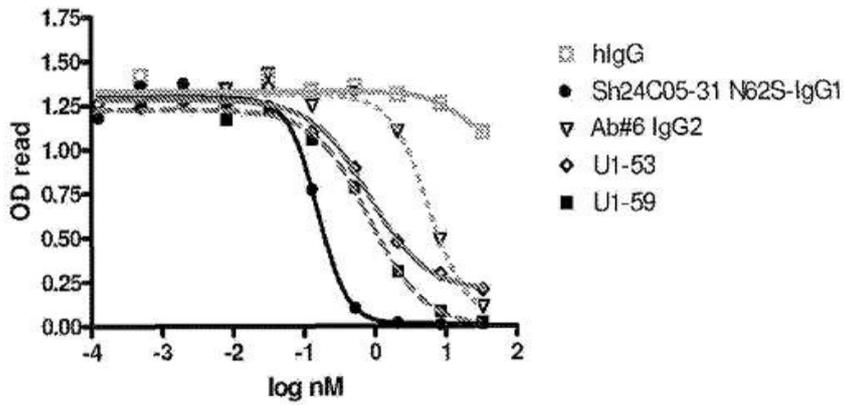
도면19a

Her2/ErbB3 Baf 세포들의 NRG 의존형 성장

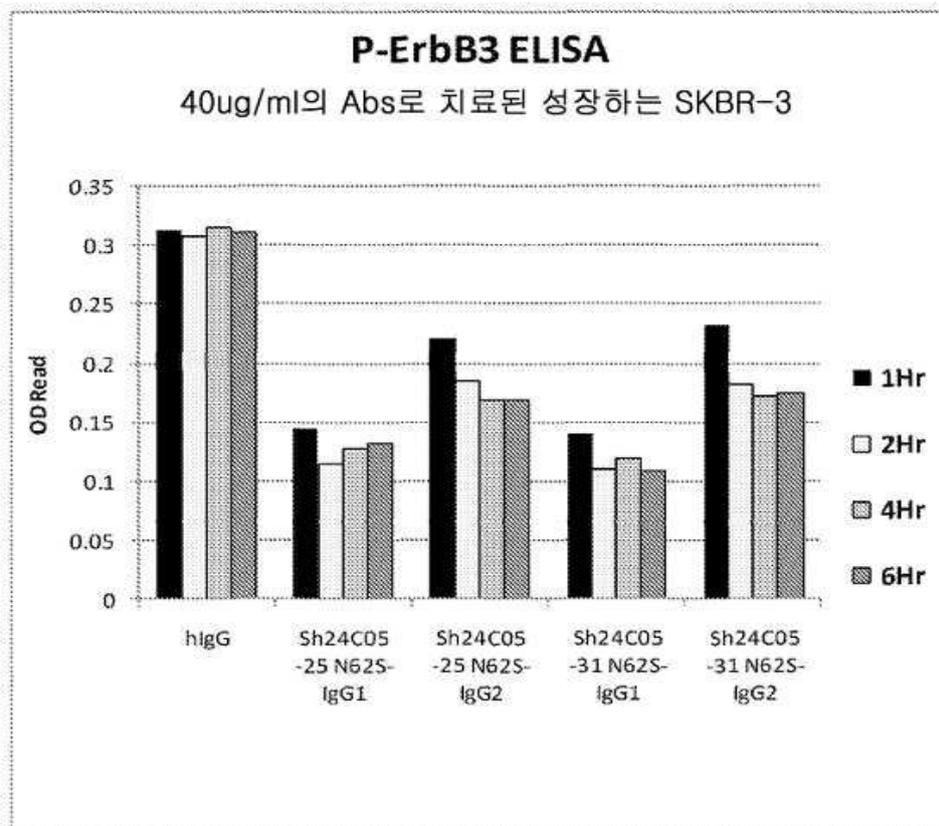


도면19b

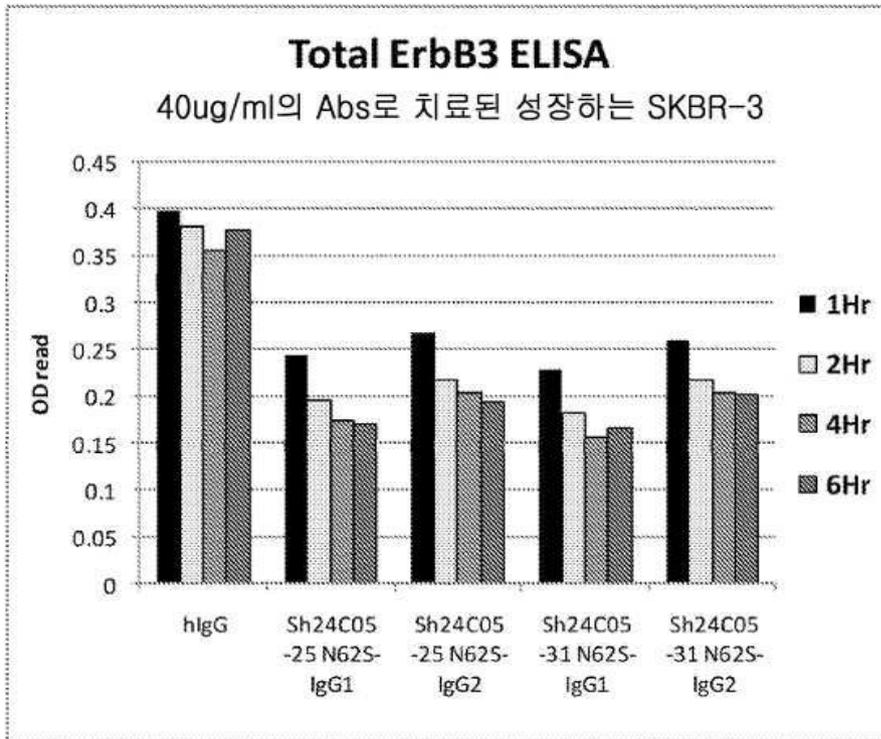
Her2/ErbB3-BaF/3 세포들의 MTT\_NRG1 의존형 증식



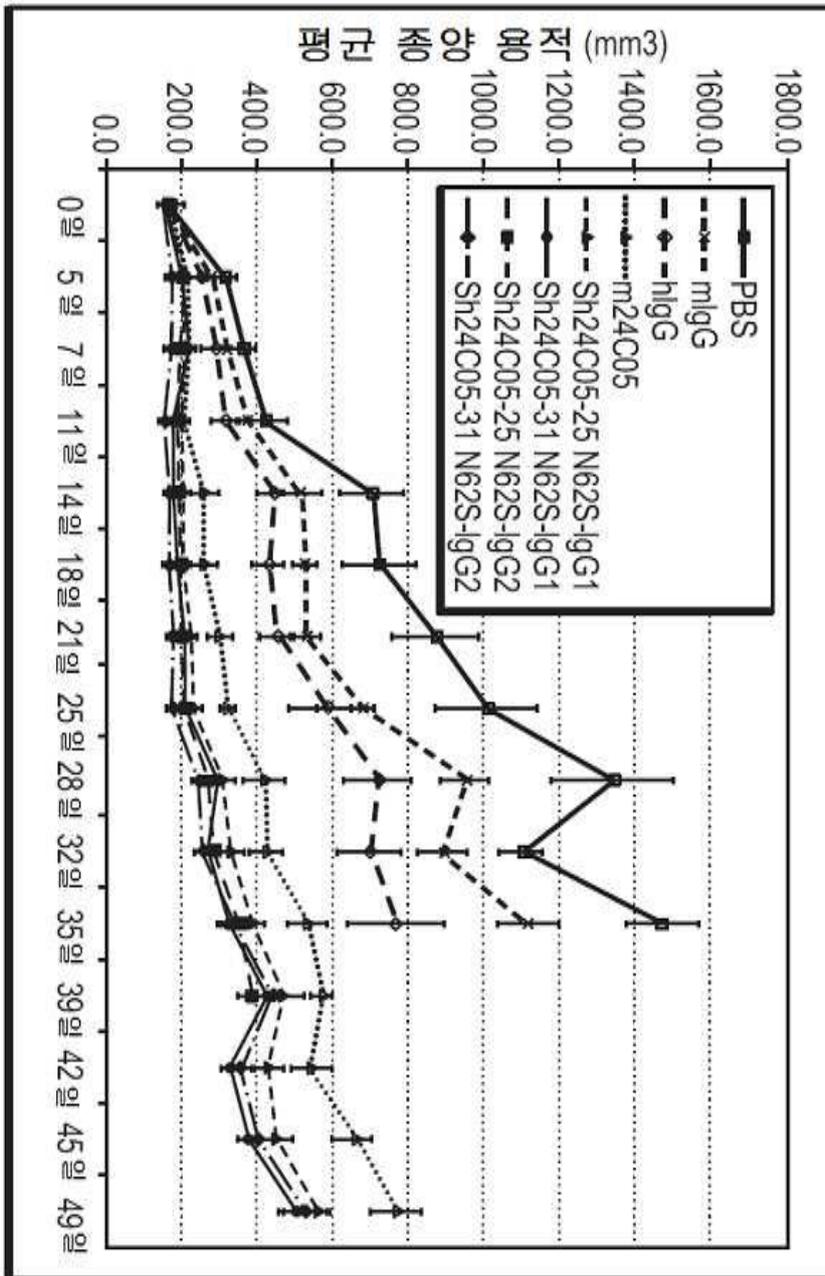
도면20



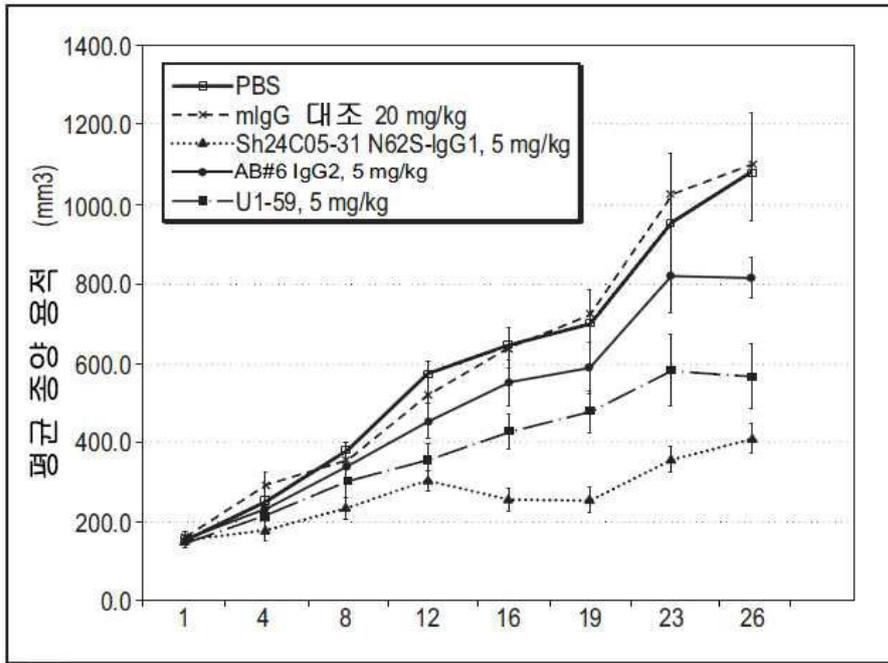
도면21



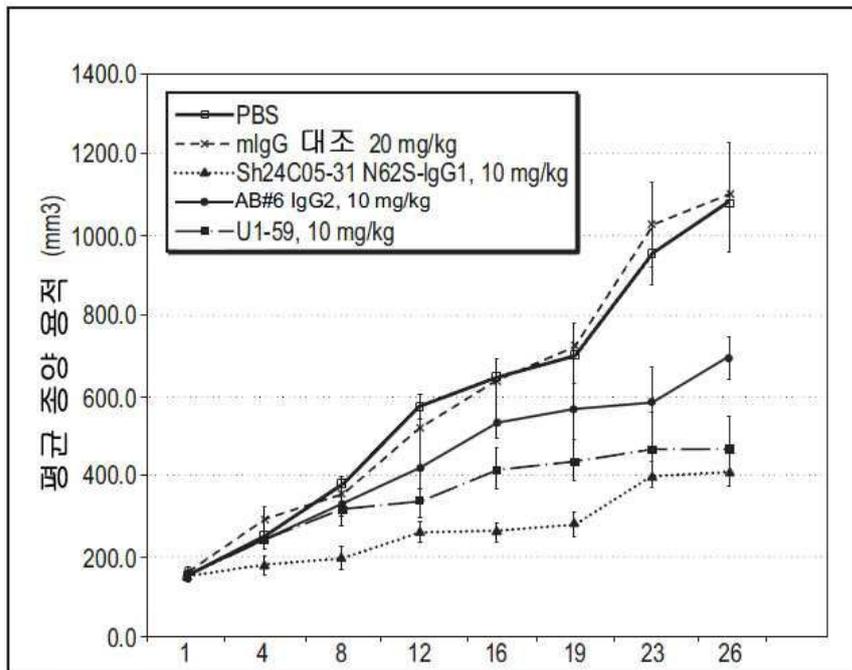
도면22



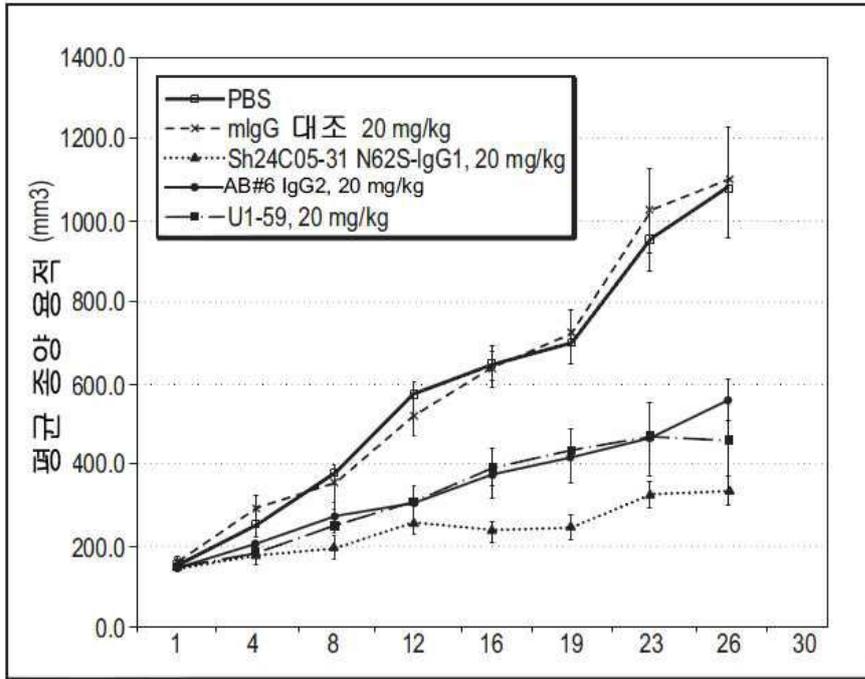
도면23a



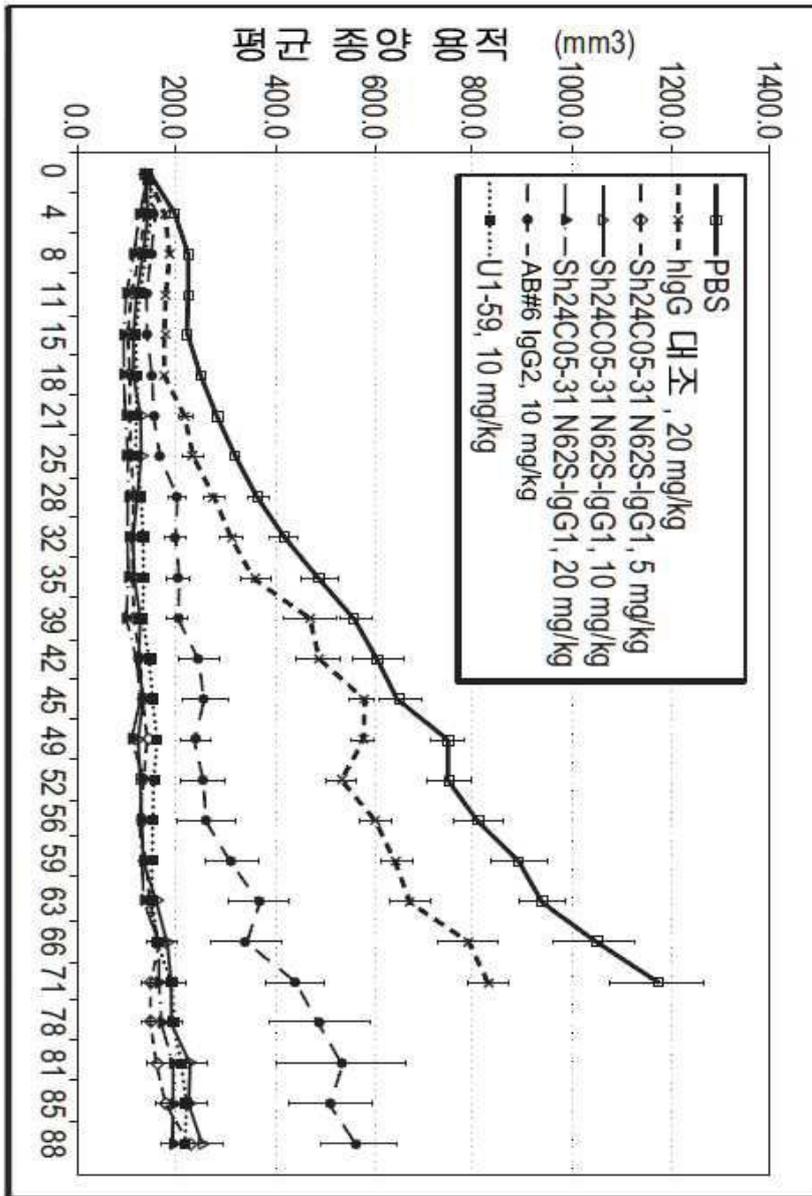
도면23b



도면23c



도면24



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> AVEO PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ANTI-ERBB3 ANTIBODIES

<130> AVO-009PC

<140><141><150> 61/322,712

<151> 2010-04-09

<160> 212

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg ctcttggtca caccttcacc agccactggt tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg cttgatcctt ctgattttta tagtaactac 180

aatcaaaact tcaaggcaaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc acgaggccta 300

ctatccgggg actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 2

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

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



Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Ser His Trp Leu His

1 5

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

Val Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 7  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 7  
 Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1                    5                    10

<210> 8  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1                    5                    10                    15

<210> 9  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1                    5

<210> 10  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 10
Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr
1           5
<210> 11
<211> 360
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"
<400> 11
caggttactc taaaagagtc tggcctggg atattgcggc cctcccagac ctcagtctg      60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggtt tgagtgtagg ctggattcgt      120
cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacatth ggtgggatga tgataagtac      180
tataaccagc cccttaagag tcggtcaca atctccaagg atacctcaa aaaccaggta      240
ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata      300

ggggcggacg cccttccttt tgactactgg ggccaaggca ccaactctcac agtctcctca      360
<210> 12
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"
<400> 12
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Arg Pro Ser Gln
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe
           20           25           30

```

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

Cys Ala Arg Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 13

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 13

gatattgtgt tgactcagac tgcacctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc 60  
 atctcctgca ggtctagtaa gagtctctg catagtaatg gcaacactta ctgtattgg 120  
  
 ttctgcaga ggccaggcca gtctctcag ctctgatat atcggatgic caaccttgcc 180  
 tcaggagtcc cacacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240  
 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatacct 300  
 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa 336

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 14

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

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

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

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 15

Thr Phe Gly Leu Ser Val Gly

1                    5

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1                    5                    10                    15

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

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

1                    5                    10                    15

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1                    5

<210> 20  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 20  
 Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr  
 1                    5  
 <210> 21  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"  
 <400> 21  
 caggttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata            60  
  
 tcttgcgaagg tttctggcta caccttcaact gaccatatta ttcactggat gaagcagagg            120  
 cctgaacagg gcctggaatg gattggatat attatccta gagatggta tattaagtac            180  
 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac            240  
 atgcaggtea acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaggggttac            300  
 tattatgcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctcctc a            351  
 <210> 22  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 22  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

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

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

<210> 23

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 23

gatgttttga tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc            60  
 atctcttgea gatctagtca gagcattgta catagtattg gaaacaccta tttagaatgg            120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt            180  
 tctgggttcc cagagaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc            240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcca            300  
 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa                                    336

<210> 24

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

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

1                    5                    10                    15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65                    70                    75                    80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

                  85                    90                    95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

                  100                    105                    110

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

Asp His Ile Ile His

1                    5

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 26

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1                    5

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 28

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1                    5                    10                    15

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source



Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe  
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 32

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 32

gatgttttga tgacccaat tccactctcc ctgctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgta gatctagta gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg 300  
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 33

<211> 112

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 33

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

<210> 34  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide"

<400> 34  
 Ser Tyr Trp Met His  
 1                    5  
 <210> 35  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide"

<400> 35  
 Met Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe Lys



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 38

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

1                    5                    10                    15

Ala Val Lys Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

                  50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

                  85                    90                    95

Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

                  100                    105                    110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

                  115                    120

<210> 39

<211> 321

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 39

gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc                    60

atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaagcca                    120

ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc                    180

cgattctccg gcagtggeta tgggtacagat tttattttta caattgaaaa catgctctct                    240

gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 40

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

1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20 25 30

Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 41

Thr Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 42

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 43

Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<

400> 44

Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn

1                    5                    10

<210> 45  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"

<400> 45  
 Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro

1                    5

<210> 46  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"

<400> 46  
 Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Tyr Thr

1                    5

<210> 47  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polynucleotide"

<400> 47  
 caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg            60  
 tcttgcaagg cttctggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt aaagcagagg            120  
 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatagtta tactaactac            180  
 aatccaaagt tcaagggtaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac            240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaactac 300  
 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 48

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 49

```

gatgttttga tgacccaac tccactctcc ctgctgtca gtcttggaga tcaagcctcc      60
atctcttga gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg    120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt    180
tctgggttcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc    240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaaggttc atatgttccg    300
tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa                               336

```

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 50

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

```

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

```

```

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

```

<210> 51

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 51

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 52

Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400>

53

gaggtgcagc tgggtggaatc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatgcca tgtcttgggt tcgccagact	120
ccgaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtactta cacctactat	180
ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac	240
ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagaatgg	300
ggtgattacg acggatttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctcg	357

<210> 54

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 54

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

<210> 55

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 55

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60  
 ctcaattgtc gggcaagtc ggaaattagt ggttacttaa gctggcttca gcagaaacca 120  
 gatggaacta ttaaagcct gatctagcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa 180  
 aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcggcag ccttgagtct 240  
 gaagatcttg cagactatta ctgtctacaa tafgatagtt atccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaataaaa a 321

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 56

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 57

Asp Tyr Ala Met Ser

1                    5

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 58

Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 59

Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 60

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser

1                    5                    10

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 61

Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser

1                    5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 62

Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr

1                    5

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 63

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His

1                    5

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 64

Asp Pro Ser Asp Phe Tyr

1                    5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 65

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu

1                    5

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 66

Trp Trp Asp Asp Asp

1                    5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     peptide"  
 <400> 67  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His  
 1                  5  
 <210> 68  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     peptide"  
 <400> 68  
 Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr  
 1                  5  
 <210> 69  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     peptide"  
 <400> 69  
 Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr  
 1                  5  
  
 <210> 70  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 70

Asp Pro Ser Asp Val Tyr

1                    5

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 71

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1                    5

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 72

Asn Thr Tyr Ser Gly Val

1                    5

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 73

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1                    5

<210> 74  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 74  
 Asp Pro Ser Asp Ser Tyr  
 1                    5

<210> 75  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 75  
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 1                    5

<210> 76  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 76  
 Ser Asp Gly Gly Thr Tyr  
 1                    5

<210> 77  
 <211> 8  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 77  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Trp  
 1                    5  
 <210> 78  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 78  
 Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser  
 1                    5  
 <210> 79  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 79  
 Ala Arg Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1                    5                    10  
 <210> 80  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 80

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu Ser

1                    5                    10

<210> 81

<

211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 81

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys

1                    5

<210> 82

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 82

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

1                    5                    10

<210> 83

<211> 8

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 83

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ile

1                    5

<210> 84  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <400> 84  
 Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile  
 1                  5  
 <210> 85  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <400> 85  
 Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1                  5                  10  
 <210> 86  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <400> 86  
 Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp  
 1                  5  
 <210> 87  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 87

Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr

1 5

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 88

Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 90

Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro

1                    5

<210> 91

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 91

Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr

1                    5                    10

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 92

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1                    5

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 93

Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr

1                    5

<210> 94  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <400> 94  
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala  
 1                  5  
 <210> 95  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <400> 95  
 Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr  
 1                  5  
 <210> 96  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide"  
 <400> 96  
 Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr  
 1                  5                  10  
 <210> 97  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 97  
 Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr  
 1                    5                    10  
 <210> 98  
 <  
 211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 98  
 Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr  
 1                    5                    10  
 <210> 99  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 99  
 Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr  
 1                    5                    10  
  
 <210> 100  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Thr Asp Ile Asp Asp Asp

1                    5

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr

1                    5

<210> 102

<211> 972

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 102

gccccaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc caaaactaac        60  
 tccatggtga cctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc        120  
 tggactctg gatccctgct cagcgggtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac        180  
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgct cctccagca cctggcccag ccagaccgctc        240  
 acctgcaacg ttgcccacc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgccagg        300  
 gattgtggtt gtaagcctg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc        360

cccccaaage ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg        420  
 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag        480  
 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc        540  
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc        600  
 aacagtgcag ctttcctgct ccccatcgag aaaaccatct ccaaaccacaa aggcagaccg        660  
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc        720

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 780  
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggtctt 840  
tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 900  
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 960  
tctcctggta aa 972

<210> 103

<211> 324

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 103

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

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

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

130

135

140

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

<210> 104

<211> 1008

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 104

gccccaaaca ccccccatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt 60  
 tcctctgtga ctctgggatg cctggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact 120  
 tggaaactctg gatccctgtc cagcagtggt cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga 180  
 ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggccaag tcagaccgtc 240  
 acctgcagcg ttgctcacc agccagcagc accacggtgg acaaaaaact tgagcccagc 300

gggcccaattt caacaatcaa cccctgtect ccatgcaagg agtgtcaca atgccagct 360  
 cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc 420  
 atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtggtggtgg atgtgagcga ggatgaccca 480  
 gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc 540  
 catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagca cctccccat ccagcaccag 600  
 gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtcaaca acaaagacct cccatcacc 660  
 atcgagagaa ccatctcaa aattaaagg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg 720

ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaattgcct ggtcgtgggc 780  
 ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac 840  
 aaggacaccg caccagtct agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat 900  
 atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt 960  
 ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgtctc cgggtaaa 1008

<210> 105

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly  
 305                      310                      315                      320

Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys  
                                  325                      330                      335

<210> 106

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 106

gggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgagca gttaacatct            60

ggaggtgctt cagtctgtg cttcttgaac aacttctacc ccagagacat caatgtcaag        120

tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggtgtcctga acagttggac tgatcaggac        180

agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctccatc tgaccaagga cgagtatgaa        240

cgacataaca gctataacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag        300

agcttcaaca ggaatgagtg t    321

<210> 107

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 107

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

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg

35                      40                      45



cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 960

gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaagc cagggtcaac 1020

agtgcagctt tcctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg cagaccgaag 1080

gctccacagg tgiacacat tccactccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1140

ctgacctgca tgataacaga cttcttcct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1200

gggcagccag cggagaacta caagaacct cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1260

ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1320

tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1380

cctggtaaa 1389

<210> 109

<211> 463

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 109

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Val Leu Leu Val Ser Thr Ala Thr Gly

1                    5                    10                    15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Thr Ser His Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

                  50                    55                    60

Glu Trp Ile Gly Val Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asn

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

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



actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 714  
 <210> 111  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 111

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

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 112

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 112

atgggcagge ttacttcttc attcctgtta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60

gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgcggcctt cccagaccct cagtctgact 120

tgttctttct ctgggttttc actgagcact tttggtttga gtgtaggctg gattcgtcag 180

ccttcagga agggtctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240

aaccagccc ttaagagtcg gctcacaatc tccaaggata cctccaaaaa ccaggtattc 300

ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaataggg 360

gcggacgccc ttcttttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagcc 420

aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gccctgggt gtggagatac aactggttcc 480

tcctgacct ctgggtgctt ggtcaagggg tacttccctg agccagtgac tgtgacttgg 540

aactctggat cctgtccag cagtgtgcac accttcccag ctctctgca gctctgactc 600

tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtca gaccgtcacc 660

tgacagcttg ctaccaccgc cagcagcacc acggtggaca aaaaacttga gccagcggg 720

cccatttcaa caatcaacc ctgtcttcca tgcaaggagt gtcacaaatg cccagctcct 780

aacctcgagg gtggaccatc cgtcttcatc ttcctccaa atatcaagga tgtactcatg 840

atctccctga cacccaaggt cacgtgtgtg gtggtggatg tgagcgagga tgaccagac 900

gtccagatca gctggtttgt gaacaacgtg gaagtacaca cagctcagac acaaaccat 960

agagaggatt acaacagtac tatccgggtg gtcagcaccc tccccatcca gcaccaggac 1020  
 tggatgagt gcaaggagtt caaatgcaag gtgaacaaca aagacctccc atcacccatc 1080  
 gagagaacca tctcaaaaat taaagggcta gtcagagctc cacaagtata cactttgccg 1140  
 ccaccagcag agcagttgtc caggaaagat gtcagtctca cttgectggt cgtgggcttc 1200  
 aacctggag acatcagigt ggagtggacc agcaatgggc atacagagga gaactacaag 1260

gacaccgcac cagttcttga ctctgacggt tcttacttca tatatagcaa getcaatag 1320  
 aaaacaagca agtgggagaa aacagattcc ttctcatgca acgtgagaca cgagggtctg 1380  
 aaaaattact acctgaagaa gaccatctcc cggctctcgg gtaaa 1425

<210> 113

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 113

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1                    5                    10                    15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Arg  
                   20                    25                    30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
                   35                    40                    45

Ser Thr Phe Gly Leu Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
                   50                    55                    60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65                    70                    75                    80

Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys  
                   85                    90                    95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
                   100                    105                    110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr  
                   115                    120                    125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro  
 130 135 140

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser  
 145 150 155 160

Ser Val Thr Ser Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 165 170 175

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe  
 180 185 190

Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr  
 195 200 205

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala  
 210 215 220

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

Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys  
 245 250 255

Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro  
 260 265 270

Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr  
 275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser  
 290 295 300

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His  
 305 310 315 320

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile  
 325 330 335

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn  
 340 345 350

Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys  
 355 360 365

Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Pro Ala Glu



agcagcacc tcacattgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660

gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt 717

<210> 115

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 115

Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser

                  35                    40                    45

Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg

                  50                    55                    60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala

65                    70                    75                    80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys

                  115                    120                    125

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

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

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

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 116

<211> 1380

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 116

atggaatgga gctgggtctc tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggtgt cactcccag 60  
 gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatcc 120  
 tgcaaggttt ctggctacac cttcactgac catattattc actggatgaa gcagaggcct 180  
  
 gaacagggcc tggatggat tggatatatt taccctagag atggttatat taagtacaat 240  
 gagaagttca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300  
 caggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggttactat 360  
 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaacgaca 420  
 cccccatctg tctatccact ggcccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc 480  
 ctgggatgcc tggcaaggg ctatttcct gagccagtga cagtacactg gaactctgga 540  
 tcctgtcca gcggtgtgca caccttcca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg 600  
  
 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacgtt 660  
 gccaccgccg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccagga ttgtggttgt 720  
 aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcactctgtct tcacttccc cccaaagccc 780  
 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttggtgt agacatcagc 840  
 aaggatgatc ccgaggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct 900

cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc 960  
 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gaggttcaat gcagggtcaa cagtcagct 1020

ttccctgccc ccacgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag 1080  
 gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc 1140  
 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggagtgga tgggcagcca 1200  
 gcggagaact acaagaacac tcagcccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac 1260  
 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg 1320  
 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctccactc tcttggtaaa 1380

<210> 117

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 117

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

1                    5                    10                    15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Thr Asp His Ile Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50                    55                    60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile Lys Tyr Asn

65                    70                    75                    80

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln



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

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His  
 435 440 445  
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 118

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 118

atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagaagtgat 60  
 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120  
  
 tcttgcagat ctagtcagag cattgtacat agtattgga acacctatit agaatggtac 180  
 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttcaa ccgattttct 240  
 ggggtcccag agaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc 300  
 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcaca tgttccattc 360  
 acgttcggct cggggacaaa gttgaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420  
 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480  
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540  
  
 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600  
 agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660  
 actcacaaga catcaacttc acccattgctc aagagcttca acaggaatga gtgt 714

<210> 119  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 119  
 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala  
 1                    5                    10                    15  
  
 Ser Arg Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val  
                   20                    25                    30  
 Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile  
                   35                    40                    45  
 Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
                   50                    55                    60  
 Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 65                    70                    75                    80  
  
 Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
                   85                    90                    95  
 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys  
                   100                    105                    110  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu  
                   115                    120                    125  
 Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro  
                   130                    135                    140  
  
 Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu  
 145                    150                    155                    160  
 Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly  
                   165                    170                    175  
 Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser  
                   180                    185                    190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp  
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr  
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 120

<211> 1374

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 120

atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacatgtgt cactcccag 60  
 gtccaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc 120

tgcaagactt ctggctacac cttctccagc tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct 180  
 ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atgtttatac taactacaat 240  
 ccaaagtcca agggcaaggc cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg 300  
 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct 360  
 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca 420  
 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccuaacta actccatggt gaccctggga 480  
 tgcttggca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg 540

tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagctg acctctacac tctgagcagc 600  
 tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac 660  
 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct 720  
 tgcataatgta cagtccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gccaaggat 780  
 gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat 840  
 gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg 900  
 caaccccgagg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg 960

caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct 1020

gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac 1080  
accattccac ctccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata 1140  
acagacttct tcctgaaga cactactgtg gaggggcagt ggaatgggca gccagcggag 1200  
aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag 1260  
ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca gaaataactt tcacctgctc tgtgttacat 1320  
gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctctgg taaa 1374

<210> 121

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 121

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

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly  
 145                      150                      155                      160  
 Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn  
                                  165                      170                      175  
  
 Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
                                  180                      185                      190  
 Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr  
                                  195                      200                      205  
 Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser  
                                  210                      215                      220  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro  
 225                      230                      235                      240  
  
 Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
                                  245                      250                      255  
 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys  
                                  260                      265                      270  
 Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp  
                                  275                      280                      285  
 Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu  
                                  290                      295                      300  
  
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met  
 305                      310                      315                      320  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser  
                                  325                      330                      335  
 Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly  
                                  340                      345                      350  
 Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln  
                                  355                      360                      365  
  
 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe  
                                  370                      375                      380  
 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu

385                      390                      395                      400  
 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe  
                                  405                      410                      415  
 Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn  
                                  420                      425                      430  
  
 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
                                  435                      440                      445  
 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
                                  450                      455  
 <210> 122  
 <211> 714  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polynucleotide"  
 <400> 122  
 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgat            60  
 gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc            120  
  
 tctttagat ctagtcagag cattgtccat agtaatggaa acacctatit agaatggtac            180  
 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttcaa cggattttct            240  
 ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc            300  
 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcata tgttccgtgg            360  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc            420  
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg            480  
 aacaacttct accccagaga catcaatgic aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa            540  
  
 aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc            600  
 agcacctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc            660  
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt                    714  
 <210> 123  
 <211> 238  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 123

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala  
1                    5                    10                    15

Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Leu Ser Leu Pro Val  
                  20                    25                    30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile  
                  35                    40                    45

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
                  50                    55                    60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
65                    70                    75                    80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
                  85                    90                    95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys  
                  100                    105                    110

Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
                  115                    120                    125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro  
                  130                    135                    140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu  
145                    150                    155                    160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly  
                  165                    170                    175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser  
                  180                    185                    190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp  
                  195                    200                    205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr  
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 124

<211> 1395

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 124

```

atgggttggc tgggaactt gctattcctg atggcagctg ccaaagtgc ccaagcacag      60
atccagttgg tacagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagaggcagt caagatctcc      120

tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaacc tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca      180
ggaagggtct taaagtggat gggctggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct      240
gatgacttca agggacggtt tgctttctct ttggaatcct ctgccagcac tgcctatttg      300
cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggagggat      360
ggttaccaaag tggcctggtt tgcttactgg ggccaaggga cgctggtcac tgtctctgca      420
gccaaaaaga ccccccatc tgtctateca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540

tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag ccagaccgtc      660
acctgcaacg ttgcccacc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gatttgggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctctatcttc      780
ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc      1020
aacagtgcag ctttcctgc ccccatcgag aaaacatct ccaaaaccaa aggcagaccg      1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc      1140
agtctgacct gcatgataac agacttctc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagttg      1200
    
```

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260  
 tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320  
 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380

tctcctggta aatga 1395

<210> 125

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 125

Met Gly Trp Leu Trp Asn Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Thr Tyr Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Ala Leu

50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145                      150                      155                      160  
 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro  
    165                      170                      175  
 Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr  
    180                      185                      190  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val  
    195                      200                      205  
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val  
    210                      215                      220  
  
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg  
 225                      230                      235                      240  
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser  
    245                      250                      255  
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu  
    260                      265                      270  
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro  
    275                      280                      285  
  
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala  
    290                      295                      300  
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val  
 305                      310                      315                      320  
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe  
    325                      330                      335  
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
    340                      345                      350  
  
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile  
    355                      360                      365  
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys  
    370                      375                      380  
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp  
 385                      390                      395                      400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp  
 405 410 415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser  
 420 425 430

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly  
 435 440 445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 126

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 126

atgttctcac tagctcttct cctcagtcctt cttctcctct gtgtctctga ttctagggca 60  
 gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc 120  
 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaagcca 180  
 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc 240  
 cgattctccg gcagtggcta tggtagatgat tttattttta caattgaaaa catgctctct 300  
 gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg 360  
 gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggagtgcc tcagtcgtgt gtttctttaa caacttctac 480  
 cccagagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tgggtcctctg 540  
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcaca 600  
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660  
 tcaacttca ccaattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 127

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 127

Met Phe Ser Leu Ala Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Cys Val Ser

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

Met Ala Ile Gly Asp Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp

                  35                    40                    45

Ile Asp Asp Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro

                  50                    55                    60

Lys Leu Leu Ile Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser

65                    70                    75                    80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Glu

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

                  115                    120                    125

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

                  130                    135                    140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

145                    150                    155                    160

Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

                  165                    170                    175

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

                  180                    185                    190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

                  195                    200                    205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

210 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

215

220

225 230

<210> 128

<211> 1374

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 128

atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt cactcccag 60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac cttcaccaac tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atagttatac taactacaat 240

ccaaagtcca agggtaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300

cagctcagca gctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct 360

ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca 420

tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccuaacta actccatggt gaccctggga 480

tgcttggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg 540

tccagcgggt tgacacctt cccagctgtc ctgcaagtct accctacac tctgagcagc 600

tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac 660

ccggccagca gcaccaaggc ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct 720

tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gccaaggat 780

gtgctacca ttactctgac tctaaggctc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat 840

gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg 900

caaccccgagg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg 960

caccaggact ggetcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct 1020

gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac 1080

accattccac ctcccagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata 1140

acagacttct tcctgaaga cattactgtg gactggcagt ggaatgggca gccagcggag 1200

aactacaaga acactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag 1260

ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaatactt tcacctgctc tgtgttacat 1320

gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctctctgg taaa 1374

<210> 129

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 129

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Val Leu Leu Val Ser Thr Ala Thr Gly  
 1                    5                    10                    15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

                  50                    55                    60

Glu Trp Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

                  115                    120                    125

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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



<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 131

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala

1                    5                    10                    15

Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val

20                    25                    30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys

100                    105                    110

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

115                    120                    125

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

130                    135                    140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu

145                    150                    155                    160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195                    200                    205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210                    215                    220



gcttacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaatac tttcacctgc 1320  
 tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380  
 ggtaaa 1386

<210> 133

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 133

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Met Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45

Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu  
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro  
 65 70 75 80

Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95

Asn Leu Tyr Leu Gln Met Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp  
 115 120 125

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

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met  
 145 150 155 160

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



Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp  
 420 425 430  
 Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His  
 435 440 445  
 Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 134

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 134

atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctggtt tccaggtacc 60  
 agatgtgaca tccagatgac ccagctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaga 120  
 gtcagctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtggtt acttaagctg gcttcagcag 180  
 aaaccagatg gaactattaa acgcctgac tacgccgat ccactttaga ttctgggtgc 240  
 ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcacat cggcagcctt 300  
  
 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatag atagttatcc gtacacgttc 360  
 ggagggggga ccaagctgga aataaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420  
 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480  
 ttctacccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggt 540  
 gtctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gacgagcacc 600  
 ctacattga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660  
 aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgt 708

<210> 135

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 135

Met Asp Met Arg Val Pro Ala His Val Phe Gly Phe Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

                  20                    25                    30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

                  115                    120                    125

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

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu

                  165                    170                    175

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

                  180                    185                    190

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr

                  195                    200                    205

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr

                  210                    215                    220

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225                    230                    235

<210> 136  
 <  
 211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"  
 <400> 136  
 cgactggagc acgaggacac tga 23  
 <210> 137  
 <211> 45  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"  
 <400> 137  
 ctaatacgac tcactatagg gcaagcagt g t atcaacgc agagt 45  
 <210> 138  
 <211> 22  
 <212>  
 DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"  
 <400> 138  
 ctaatacgac tcactatagg gc 22  
 <210> 139  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 139

tatgcaaggc ttacaaccac a 21

<210> 140

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 140

gccagtggat agacagatgg ggggtgctg 28

<210> 141

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 141

aggacagggg ttgattgttg a 21

<210> 142

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 142

ggccagtgga tagactgatg ggggtgttgt 30

<210> 143

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer"  
 <400> 143  
 ggaggaacca gttgtatctc cacacca 28  
 <210> 144  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer"  
 <400> 144  
 ctcattcctg ttgaagctct tgacaat 27  
 <210> 145  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer"  
 <400> 145  
 cgactgaggc acctccagat gtt 23  
 <210> 146  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer"  
 <400> 146  
 gtaaaacgac ggccagt 17

<210> 147  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"  
 <400> 147  
 caggaaacag ctatgacc 18  
 <210> 148  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 148  
 Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 149  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"  
 <400> 149  
 gaggttcagc tggatggaatc tggcgggtggg cttgtacaac caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240

ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcbc ccgagaatgg 300

ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtagacagt cagttct 357

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 150

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 151

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 151

caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg 60

agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca 120

cccgggaaag gactggagtg ggttagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180

cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240

cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300

ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagtttct 357

<210> 152

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 152

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 153

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 153

```

caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg      60
agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca      120
cccgggaaag gactggagtg ggttagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac      180
cctgactccg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtctctac      240
cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcdc ccgagaatgg      300
ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagtttct      357
    
```

<210> 154

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 154

```

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

Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
           50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 155  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 155  
 gaggttcagc tggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctat 240

ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcmc ccgagaatgg 300  
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtagacgt cagttct 357

<210> 156  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 156  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro 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



<400> 158

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 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 Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn 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 Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

                  100                    105                    110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                  115

<210> 159

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 159

caggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg gtagtacaac caggacggtc cctcagactg                    60

agttgtgccg ctcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca                    120

ccccggaaag gactggagtg gggtgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac                    180

cctgacaatg tgaagggctcg gttcaccatt tccagggata actcaaagaa caccctctat                    240

ctccaatga gtagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc cggagaatgg                    300

ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct                    357

<210> 160

<211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
 <400> 160  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 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  
  
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn 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 Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                    105                    110  
  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 161  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"  
 <400> 161  
 gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg                    60  
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca                    120

cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtctctac 240

cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc cggagaatgg 300  
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct 357

<210> 162

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 162

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

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 163

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 163

```

gatattcagt tgaccaatc acctagcttc ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc      60

ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtacca acagaagccc      120
ggaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt      180
cgattctccg gttctggctc cggaacagag ttcactctga caatttctag ccttcagcca      240
gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag      300
ggcactaaac tggagatcaa a                                             321
    
```

<210> 164

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 164

```

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

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

<210> 165  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 165  
 gatattcaga tgaccaaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtttca acagaagccc 120  
 ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt 180  
 cgattctccg gtcttgctc cggaaccgac ttactctga caatttctag ccttcagcca 240  
 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
 ggcaactaac tggagatcaa a 321

<210> 166  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 166  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 167

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 167

gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtacctgt cctggtatca acagaagccc 120  
 ggaaaagccc caaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt 180  
 cgattctccg gttctggctc cggaaccgag ttactctga caatttctag ccttcagcca 240  
 gaagatttgc ccacgtacta ttgctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300

ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 168

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

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 169

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 169

gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtacca acagaagccc 120  
 ggaaaggccc ccaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccgagt 180  
 cgattctccg gtcttgctc cggaacagac ttactttta caatttctag ccttcagcca 240

gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
 ggcaactaac tggagatcaa a 321

<210> 170

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 170

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 171

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 171

gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60

ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtacctgt cctggtatca acagaagccc 120

ggaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt 180

cgattctccg gttctggctc cggaactgac ttactctga caatttctag ccttcagcca 240

gaagatttgc ccacgtacta ttgctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300

ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 172

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 174

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

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

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

<210> 175

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 175

gcctcaaca aaggaccaag tgtgttccca ctgcccccta gcagcaagag tacatccggg	60
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc	120
tggaacagtg gaggcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct	180
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc	240

tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 300  
 aagagctgcg acaagactca cacttgccc ccatgcctg cccctgaact tctgggcggt 360  
 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 420  
 gaggtgacat gtgtgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagaggttaa gttcaactgg 480

tacgttgatg gactcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 540  
 agtacatacc gtgtagtcag tgtttcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 600  
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 660  
 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa 720  
 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctacc cagcgacatc 780  
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 840  
 ctggatagt acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 900

cagcaggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa cactacacc 960  
 cagaagtcac tgacctgag cccaggaag 990

<210> 176

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 176

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

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

325

330

<210> 177

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 177

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60  
 agcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 120  
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 180  
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300  
 aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagcttc 360  
 ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 480  
 gtggagggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540  
 gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acgcaagga gtacaagtgc 600  
 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660  
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720  
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaagc ttctacceca gcgacatgc cgtggagtgg 780  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tctctacag caagtcacc gtggacaaga gcagtggtgca gcaggggaac 900  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagget ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960  
 tcctgtctc cgggtaaa 978

<210> 178

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 178

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1                    5                    10                    15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
                   20                    25                    30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
                   35                    40                    45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65                    70                    75                    80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                   85                    90                    95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
                   100                    105                    110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
                   115                    120                    125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130                    135                    140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145                    150                    155                    160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
                   165                    170                    175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
                   180                    185                    190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
                   195                    200                    205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
                   210                    215                    220

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

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

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

<210> 179

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 179

cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttccaccta gcgatgagca gctgaaaagc        60  
 ggtactgcct ctgtcgtatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taagggtcag        120  
 tggaaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac        180  
 agcaaagact caacttattc actctcttcc acctgactc tgtccaaggc agactatgaa        240  
 aaacacaagg tatacgcctg cgaggttaca caccagggtt tgtctagtcc tgtcaccaag        300  
 tccttcaata ggggcgaatg t    321

<210> 180

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 180

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
1                   5                   10                   15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
                  20                   25                   30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
                  35                   40                   45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                  50                   55                   60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                  85                   90                   95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                  100                   105

<210> 181

<211> 1404

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 181

atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtct taaaaggtgt ccagtgtag           60

gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gaggtccct gaaactctcc       120

tgtgcagcct ctggattcac ttccagtgac tatgccaatg cttgggttcg ccagactcgg       180

gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca       240

gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg       300

caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggt       360

gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggcctca       420

acaaaaggac caagtgtggt cccactcgcc cctagcagca agagtacatc cgggggcact 480  
 gcagcactcg gctgcctctg caaggattat tttccagagc cagtaaccgt gagctggaac 540  
 agtggagcac tcaacttctgg tgtccatact tttcctgctg tctgcaaag ctctggcctg 600  
 tactcactca gctccgctgt gaccgtgccca tcttcatctc tgggcactca gacctacatc 660  
 tgtaatgtaa accacaagcc tagcaatact aaggctgata agcgggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga ctcacacttg tccccatgc cctgcccctg aacttctggg cggteccagc 780  
 gtctttttgt tcccacaaa gcctaaagat actctgatga taagtagaac acccgaggtg 840  
 acatgtgttg ttgtagactg tcccacagag gaccagagg ttaagttcaa ctggtacgtt 900  
 gatggagtcg aagtacataa tgctaagacc aagcctagag aggagcagta taatagtaca 960  
 taccgtgtag tcagtgttct cacagtgtg caccaagact ggctcaacgg caaagaatac 1020  
 aatgcaaag tgtccaaca agcactccca gccctatcg agaagactat tagtaaggca 1080  
 aaggggcagc ctctgtaacc acaggtgtac actctgccac ccagtagaga ggaaatgaca 1140

aagaaccaag tctcattgac ctgcctggtg aaaggcttct accccagcga catcgccgtt 1200  
 gtagtgggaga gtaacggta gcctgagaac aattacaaga caaccccc agtgctggat 1260  
 agtgacgggt ctttctttct gtacagtaag ctgactgtgg acaagtcccg ctggcagcag 1320  
 ggtaacgtct tcagctgttc cgtgatgcac gaggcattgc acaaccacta cacccagaag 1380  
 tcaactgagcc tgagcccagg gaag 1404

<210> 182

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 182

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Met Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1                    5                    10                    15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu



Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 370 375 380

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys  
 465

<210> 183

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 183

atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggttcttctg tgctctggtt tccaggtacc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tcctccttat ctgcctctct gggagaaaga 120

gtcagctctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggtt acttaagctg gcttcagcag 180

aaaccagatg gaactattaa acgcctgatac tacgccgat ccactttaga ttctggtgtc 240

ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccaat cggcagcctt 300

gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagtatcc gtacacgttc 360

ggagggggga ccaagctgga aataaaacgc acagtcgccg ctcctccgt gttcatcttt 420

ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggt actgcttcag tcgtgtgtct getgaacaat 480

ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggtagaca acgcactgca gtccggcaat 540

agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattccct gacgacact 600

ctgaccctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggtct atgcttgca agtgacacat 660

cagggactgt ccagcccagt gacaaaatct ttaaccgtg gggagtgt 708

<210> 184

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 184

Met Asp Met Arg Val Pro Ala His Val Phe Gly Phe Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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



tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccaactgccc ctagcagcaa gagtacatcc 480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600

tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa ggggtggaa 720  
 cccaagagct ggcacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc 780  
 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
 tggtagcttg atggagtga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc 1020

aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgctgtgga aaggcttcta cccagcgcac 1200  
 atgcctgtg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccgc 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380  
 acccagaagt cactgagcct gageccaggg aag 1413

<210> 186

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 186

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly  
                   20                    25                    30  
 Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
                   35                    40                    45

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



atggacatga gaggttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct 60

aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctcctc 120

agactgagtt gtcccgttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgic atggatcagg 180

caagcacccg gaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240

tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accattcca gggataacgc aaagaacagt 300

ctctaccttc agatgaacag cctgagggtc gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccga 360

gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420

tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgccc cttagcagcaa gagtacatcc 480

gggggactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540

agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaage 600

tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660

acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720

cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc 780

ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840

cccgaggtga catgtgtgtg tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900

tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960

aataglacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc 1020

aaagaataca atgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080

agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140

gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgcac 1200

atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca 1260

gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaage tgactgtgga caagtcccgc 1320

tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380

accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag 1413

<210> 188

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 188

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 189

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct      60
aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg      180
caagcaccgc gaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg actccgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt      300

ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccaactgccc ctagcagcaa gagtacatcc      480
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa      720

cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc      780
ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacgttg atggagtcca agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140

gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttgggta aaggcttcta cccagcgcac     1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac     1380
accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag                                             1413

```

<210> 190

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 190

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly

                  50                    55                    60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr

65                    70                    75                    80

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

                  85                    90                    95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

                  100                    105                    110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe

                  115                    120                    125

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

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

                  165                    170                    175

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

                  180                    185                    190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 195 200 205  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220  
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255  
  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser



gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140  
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1200  
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1260  
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320  
aacgtcttct catgctcctg gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa a 1401

<210> 192

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 192

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr

65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe

115 120 125

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

130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser  
 145                      150                      155                      160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
                                  165                      170                      175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
                                  180                      185                      190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
                                  195                      200                      205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys  
                                  210                      215                      220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu  
 225                      230                      235                      240

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
                                  245                      250                      255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
                                  260                      265                      270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
                                  275                      280                      285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
                                  290                      295                      300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe  
 305                      310                      315                      320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
                                  325                      330                      335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile  
                                  340                      345                      350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
                                  355                      360                      365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
                                  370                      375                      380

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

385                    390                    395                    400  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
                          405                    410                    415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
                          420                    425                    430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
                          435                    440                    445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
                          450                    455                    460

Pro Gly Lys

465

<210> 193

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 193

atggacatga gaggttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct        60  
 aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc        120  
 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc        180  
 caagcacccg ggaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc        240  
 tattaccctg acaatgtgaa gggctcggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt        300  
 ctctatttgc agatgaacag cctgagggtc gaggacaccg ccgttacta ctgcgccga        360  
  
 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt        420  
 tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgccc cttagcagca gagtacatcc        480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg        540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttcctgctgt cctgcaaagc        600  
 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag        660  
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcggggtggaa        720

cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc 780  
  
 ggtcccagcg tcttttgggt cccaccaag ctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggatga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
 tggtagcttg atggagtga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc 1020  
 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttgtga aaggcttcta cccagcgac 1200  
  
 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380  
 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag 1413

<210> 194

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 194

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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



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

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

450 455 460  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 195

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 195

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct 60  
 aggtgcgagg ttcagcttct ggaatctggc ggtgggcttg tacagccagg aggctccctc 120  
 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgac atgggtgcgc 180  
  
 caagcaccgg ggaaggact ggagtgggtt tcaactatca gcatggcgg aacgtatacc 240  
 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacag caagaacaca 300  
 ctctatctcc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgttacta ctgcgcccca 360

gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420  
 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc cttagcagcaa gagtacatcc 480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600  
  
 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720  
 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc 780  
 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagtccaac 900  
 tggtagcttg atggagtga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc 1020  
  
 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgctgtgta aaggttcta ccccagcgac 1200  
 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac accccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380  
 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag 1413

<210> 196

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 196

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly

20                    25                    30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly



Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 197

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 197

atggacatga gaggttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct 60

aggtgccagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggtag tacaaccagg acggtcctc 120

agactgagtt gtccccttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgic atgggtgctc 180

caagcacccg gaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240

tattaccctg acaatgtgaa gggctgggtt accattcca gggataactc aaagaacacc 300

ctctatctcc aaatgagtag cctgagggtt gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccga 360

gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420

tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgcctc cttagcagca gagtacatcc 480

gggggactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540

agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaage 600

tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660

acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720

cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc 780

ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840

cccgaggtga catgtgtgtg tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagtcaac 900

tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960

aataglacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc 1020

aaagaataca atgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080

agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140

gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcttggtga aaggcttcta cccagcgcac 1200

atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca 1260

gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaage tgactgtgga caagtcccgc 1320

tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380

accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag 1413

<210> 198

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 198

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 199

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 199

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct      60
aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgctc      180
caagcaccgg gaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt      300

ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcggcc ctagcagcaa gagtacatcc      480
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa      720

cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc      780
ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacgttg atggagtcca agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtgc accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140

gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttgggta aaggcttcta ccccagcgac     1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac     1380
accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag                                             1413

```

<210> 200

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 200

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85                    90                    95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100                    105                    110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe

115                    120                    125

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

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 195 200 205  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220  
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255  
  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser



<400> 202

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe  
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
 100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 203

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 203

```

atggacatga gggtgccccg tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct      60
cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga      120

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtttcaacag      180
aagccccgaa aggccccgaa gagcttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgtc      240
ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga accgacttta ctctgacaat ttctagcctt      300
cagccagaag atttgcccac gtactattgc ctccagtaag acagctatcc ctatacattt      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggc actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccac gtgaggetaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcattca atctggaaac      540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac      660
cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcaaatgt      708
    
```

<210> 204

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 204

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1           5           10           15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
           20           25           30
    
```

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45  
 Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60  
 Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val  
 65 70 75 80  
  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
 100 105 110  
 Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140  
  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205  
  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235  
 <210> 205  
 <211> 708  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 205

atggacatga gggtgccccg tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60  
 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga 120

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag 180  
 aagccccgaa aagccccaaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttgga tagcgggtgc 240  
 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga accgagtca ctctgacaat ttctagcctt 300  
 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt 360  
 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc 420  
 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggc actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac 480  
 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcattca atctggaaac 540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc 600  
 ctgactctgt ccaagcgaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac 660  
 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttaatatagg gcaaatgt 708

<210> 206

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 206

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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



gttacataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag 180  
 aagcccggaa aggcccccaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttga tagcgggtgc 240  
 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttctagcctt 300  
 cagccagagg acatcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt 360  
 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc 420  
 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac 480  
 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac 540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc 600  
 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgctgcga ggttacacac 660  
 cagggtttgt ctagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt 708

<210> 208

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 208

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1                    5                    10                    15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
                   20                    25                    30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
                   35                    40                    45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   50                    55                    60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
                   85                    90                    95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
                   100                    105                    110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 209

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 209

atggacatga gggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60

cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga 120

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtctg gtatcaacag 180

aagcccggaa aagcccctaa gctgttgatc tatgctgctg caaccttgga tagcgggtgc 240

ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttctagcctt 300

cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtagc acagctatcc ctatacattt 360

gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc 420

ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggc actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac 480

ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtgata atgcattca atctgaaac 540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc 600

ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgctgca ggttacacac 660

cagggtttgt ctagtcctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt 708

<210> 210

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 210

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                         210                    215                    220  
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225                    230                    235

<210> 211

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                         polynucleotide"

<400> 211

atggacatga ggggtcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct            60

cgttgacata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga            120

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag            180

aagcccggag gcgcatcaa gaggttgatc tatgctgctg caaccttgga tagcgggtgtc            240

ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga agtgactaca ctctgacaat ttctagcctt            300

cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt            360

gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc            420

ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac            480

ttttaccac gtgaggetaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac            540

agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc            600

ctgactctgt ccaagcgaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac            660

cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt            708

<210> 212

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 212

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1                    5                    10                    15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
                   20                    25                    30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
                   35                    40                    45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gly  
                   50                    55                    60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr  
                   85                    90                    95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
                   100                    105                    110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
                   115                    120                    125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                   130                    135                    140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145                    150                    155                    160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
                   165                    170                    175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                   180                    185                    190

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

195

200

205

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

210

215

220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225

230

235