(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월01일
(11) 등록번호 10-1196060
(24) 등록일자 2012년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7032083
(22) 출원일자(국제) 2007년06월01일
심사청구일자 2012년06월01일
(85) 번역문제출일자 2008년12월30일
(65) 공개번호 10-2009-0027226
(43) 공개일자 2009년03월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/012939
(87) 국제공개번호 WO 2007/143090
국제공개일자 2007년12월13일
(30) 우선권주장
60/810,714 2006년06월02일 미국(US)
60/860,509 2006년11월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20050118643 A1
전체 청구항 수 : 총 29 항

(73) 특허권자
조마 테크놀로지 리미티드
미국 94710 캘리포니아주 버클리 세븐쓰 스트리트 2910 조마 (유에스) 엘엘씨 씨/오
아베오 파마슈티컬즈, 인크.
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 포쓰 플로어 시드니 스트리트 75
(72) 발명자
윈스턴, 윌리암, 엠.
미국 01752 매사추세츠주 말보로 스푼힐 애비뉴 100
라이트, 에스., 커크
미국 02453 매사추세츠주 월텀 하트웰 스트리트 24
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 양영환

심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 **간세포 성장 인자 (HGF) 결합 단백질**

(57) 요 약

본 발명은 간세포 성장 인자(HGF), 특히 인간 HGF에 결합하여 그의 활성을 무력화시키는 결합 단백질 부류를 제공한다. 상기 결합 단백질은 진단제 및/또는 치료제로 사용될 수 있다. 상기 결합 단백질은 이들의 치료적 활성과 관련하여 특정 HGF 반응성 장애, 예를 들면 특정 HGF 반응성 종양의 치료에 사용될 수 있다.

(72) 발명자

한, 메이

미국 02446 매사추세츠주 브룩라인 아파트먼트 5 에그몬트 스트리트 20

브레울트, 린

미국 02131 매사추세츠주 로슬린데일 데일 스트리트 71

린, 지에

미국 02132 매사추세츠주 웨스트 록스버리 윌로우 딘 애비뉴 73

에테마드-길버트슨, 비잔

미국 02130 매사추세츠주 자마이카 플래인 센터 스트리트 802

크누엘, 크리스틴

미국 01760 매사추세츠주 네이틱 하버드 스트리트 익스텐션 58

규리스, 제노

미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 유니트 #5 스완턴 스트리트 171

호르위츠, 아놀드

미국 94577 캘리포니아주 샌 리안드로 레이크뷰 드라이브 2720

특허청구의 범위

청구항 1

(a) (i) CDR_{H1}이 서열 15의 아미노산 서열을 포함하고,

(ii) CDR_{H2}가 서열 205의 아미노산 서열을 포함하고,

(iii) CDR_{H3}이 서열 17의 아미노산 서열을 포함하는

구조 CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역; 및

(b) (i) CDR_{L1}이 서열 18의 아미노산 서열을 포함하고,

(ii) CDR_{L2}가 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고,

(iii) CDR_{L3}이 서열 20의 아미노산 서열을 포함하는

구조 CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역

을 포함하는, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 단리된 항체 또는 항체의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상보성 결정 영역 (CDR)이 인간 또는 인간화 이뮤노글로불린 프레임워크 영역 사이에 삽입되는 것인 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 모노클로날 항체인 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, 인간 간세포 성장 인자에 4.0×10^{-5} s^{-1} 이하의 k_d로 결합하는 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, 인간 간세포 성장 인자에 20 pM 이하의 K_D로 결합하는 항체.

청구항 6

서열 199의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 서열 189의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 단리된 항체 또는 항체의 항원 결합 단편.

청구항 7

서열 201의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 서열 및 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 서열을 포함하는, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 단리된 항체 또는 항체의 항원 결합 단편.

청구항 8

제6항에 있어서, 모노클로날 항체인 항체.

청구항 9

제7항에 있어서, 모노클로날 항체인 항체.

청구항 10

(i) CDR_{L1}이 서열 18의 아미노산 서열을 포함하고,

(ii) CDR_{L2}가 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고,

(iii) CDR_{L3}이 서열 20의 아미노산 서열을 포함하는

구조 CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역; 및

(i) CDR_{H1}이 서열 15의 아미노산 서열을 포함하고,

(ii) CDR_{H2}가 서열 205의 아미노산 서열을 포함하고,

(iii) CDR_{H3}이 서열 17의 아미노산 서열을 포함하는

구조 CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역

을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역은 함께 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 것인, 단리된 핵산.

청구항 11

제10항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 12

제11항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 13

제10항에 있어서, 상보성 결정 영역 (CDR)이 인간 또는 인간화 이뮤노글로불린 프레임워크 영역 사이에 삽입되는 것인 단리된 핵산.

청구항 14

제10항에 있어서, 뉴클레오티드 서열이 서열 199의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 코딩하는 것인 단리된 핵산.

청구항 15

제10항에 있어서, 뉴클레오티드 서열이 서열 201의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 서열을 코딩하는 것인 단리된 핵산.

청구항 16

제10항에 있어서, 뉴클레오티드 서열이 서열 189의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 코딩하는 것인 단리된 핵산.

청구항 17

제10항에 있어서, 뉴클레오티드 서열이 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 서열을 코딩하는 것인 단리된 핵산.

청구항 18

(i) CDR_{L1}이 서열 18의 아미노산 서열을 포함하고,

(ii) CDR_{L2}가 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고,

(iii) CDR_{L3}이 서열 20의 아미노산 서열을 포함하는

구조 CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제1 발현 벡터; 및

(i) CDR_{H1}이 서열 15의 아미노산 서열을 포함하고,

(ii) CDR_{H2}가 서열 205의 아미노산 서열을 포함하고,

(iii) CDR_{H3}이 서열 17의 아미노산 서열을 포함하는

구조 CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제2 발현 벡터

를 포함하며, 상기 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역은 함께 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 것인, 숙주 세포.

청구항 19

(i) 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 및 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 발현시키는 조건하에 제12항의 숙주 세포를 성장시켜, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 모노클로날 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 생성하는 단계; 및

(ii) 상기 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 정제하는 단계

를 포함하는, HGF에 결합하는 모노클로날 항체 또는 항체의 항원 결합 단편의 생성 방법.

청구항 20

(i) 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드 및 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 발현시키는 조건하에 제18항의 숙주 세포를 성장시켜, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 모노클로날 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 생성하는 단계; 및

(ii) 상기 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 정제하는 단계

를 포함하는, HGF에 결합하는 모노클로날 항체 또는 항체의 항원 결합 단편의 생성 방법.

청구항 21

(i) 서열 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 206의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역; 및

(ii) 서열 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H1}, 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H2}, 및 서열 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역

을 포함하는, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 단리된 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 포함하는, 종양 세포의 증식을 억제 또는 감소시키기 위한 제약 조성물.

청구항 22

(i) 서열 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 206의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역; 및

(ii) 서열 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H1}, 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H2}, 및 서열 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역

을 포함하는, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 단리된 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 포함하는, 포유동물에서의 종양 성장을 억제 또는 감소시키기 위한 제약 조성물.

청구항 23

(i) 서열 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 206의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역; 및

(ii) 서열 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H1}, 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H2}, 및 서열 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역

을 포함하는, 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 단리된 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 포함하는, 포유동물에서의 종양을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상보성 결정 영역 (CDR) 서열이 인간 또는 인간화 프레임워크 서열 사이에 삽입되는 것인 제약 조성물.

청구항 25

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체인 제약 조성물.

청구항 26

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항체의 항원 결합 단편이 서열 199의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 서열 189의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체인 제약 조성물.

청구항 28

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항체의 항원 결합 단편이 서열 201의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 서열 및 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 서열을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체인 제약 조성물.

명 세 서

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제60/810,714호 (2006년 6월 2일 출원) 및 제60/860,509호 (2006년 11월 21일 출원) (이들의 개시문은 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)의 이점 및 우선권을 주장한다.

기 술 분 야

[0003] 본 발명의 분야는 분자 생물학, 면역학 및 종양학 분야이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 분야는 인간 간세포 성장 인자 (HGF)에 결합하는 항체-기재의 결합 단백질에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 간세포 성장 인자(HGF) (산란 인자 (SF)로도 알려져 있음)는 중간엽 세포에 의해 우세하게 생성되는 다기능성 이종이량체 단백질이며, Met 티로신 키나제 수용체를 발현시키는 세포의 이펙터(effector)이다 (문헌 [Bottaro et al. (1991) Science 251: 802-804], [Rubin et al. (1993) Biochim. Biophys. Acta 1155: 357-371]). 인간 Met 수용체는 또한 "c-Met"로도 알려져 있다. 성숙한 HGF는 2개의 폴리펩티드 쇄인 α-쇄 및 β-쇄를 함유

한다. 공개된 연구 결과는 HGF의 c-Met 수용체 결합 도메인을 함유하는 것이 α-쇄임을 시사한다.

[0005] HGF는 그의 동족 수용체에 결합하는 경우에 다수의 세포 활성을 매개한다. HGF-Met 신호전달 경로는 간 재생, 창상 치유, 신경 재생, 혈관신생 및 종양발생에서 소정의 역할을 수행한다. 예를 들면, 문헌 [Cao et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 7443-7448], [Burgess et al. (2006) CANCER Res. 66: 1721-1729], 및 미국 특허 제5,997,868호 및 제5,707,624호를 참조한다. 연구원들은 HGF 활성과 관련된 다양한 장애, 예를 들면 특정 HGF 반응성 암을 치료하기 위한, 항체를 비롯한 다수의 HGF 조절제를 개발하였다. 예를 들면, 국제 출원 공개공보 WO 2005/017107을 참조한다.

[0006] 모든 항체에 공통적인 기본 구조가 도 1에 개략적으로 도시되어 있다. 항체는 4개의 폴리펩티드 쇄를 함유하는 다량체성 단백질이다. 이 중 2개의 폴리펩티드 쇄는 중쇄 또는 H 쇄로 지칭되고, 다른 2개의 폴리펩티드 쇄는 경쇄 또는 L 쇄로 지칭된다. 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄는 쇄간 디술피드 결합에 의해 연결된다. 이뮤노글로불린 중쇄는 다수의 쇄간 디술피드 결합에 의해 연결된다. 경쇄는 하나의 가변 영역 (도 1의 V_L) 및 하나의 불변 영역 (도 1의 C_L)으로 구성되는 반면, 중쇄는 하나의 가변 영역 (도 1의 V_H) 및 적어도 3개의 불변 영역 (도 1의 CH_1, CH_2 및 CH_3)으로 구성된다. 가변 영역은 항체의 특이성을 결정하고, 불변 영역은 다른 기능을 갖는다.

[0007] 아미노산 및 구조 정보는 각각의 가변 영역이 비교적 보존되어 있는 4개의 프레임워크 영역 또는 FR에 의해 측면에 위치하는 3개의 초가변 영역 (또한, 상보성 결정 영역 또는 CDR로 알려져 있음)을 포함하고 있음을 나타낸다. CDR_1, CDR_2 및 CDR_3으로 지칭되는 3개의 CDR은 개별 항체의 결합 특이성을 결정한다. 항체가 진단제 및 치료제로 사용되는 경우, 통상적으로는 표적 분자에 대해 최고의 결합 특이성 및 친화도를 갖는 항체를 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 가변 영역에서의 차이는 항체의 특이성 및 친화도에 큰 영향을 미칠 수 있을 것으로 여겨진다.

[0008] 미국 특허 제5,707,624호는 카포시 육종의 치료에 항-HGF 항체를 사용하는 것에 대해 기재하고 있다. 이와 유사하게, 미국 특허 제5,997,868호는 치료될 환자에게 항-HGF 항체를 투여하여 내생 HGF가 종양에서 혈관신생을 촉진하는 능력을 차단시킴으로써 종양을 치료하는 것에 대해 기재하고 있다. 보다 최근에, 연구원들은 HGF의 β-쇄에 결합하는 항체가 HGF-의존성 종양을 갖고 있는 환자의 치료제로서의 가능성을 가질 수 있다고 제안하고 있다 (Burgess (2006), 상기 문헌).

[0009] 그럼에도 불구하고, 치료제 및 진단제로 사용될 수 있는 추가의 HGF 조절제가 계속 요망되고 있다.

[0010] <발명의 요약>

[0011] 본 발명은 부분적으로 HGF, 특히 인간 HGF에 특이적으로 결합하는 결합 단백질 부류의 발견에 기초한다. 상기 결합 단백질은 HGF에 특이적으로 결합하는 항체 부류의 CDR에 기초한 항원 (즉, HGF) 결합 부위를 함유하는 한 항체-기재의 단백질이다. CDR은 HGF에 대한 결합 단백질의 결합 특이성을 부여한다. 상기 결합 단백질은 진단제 및 치료제로 사용될 수 있다. 상기 결합 단백질은 치료제로 사용되는 경우, 수혜자 (예를 들면, 인간)에게 투여되었을 때 결합 단백질에 대한 면역 반응이 유도될 위험을 감소 또는 제거하도록 조작 (예를 들면, 인간화)된다.

[0012] 상기 결합 단백질은 HGF의 활성을 무력화시키므로, 치료제로 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 HGF가 그의 동족 수용체 c-Met에 결합하지 못하도록 하여 HGF 활성을 무력화시킨다. 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 HGF에 결합하여, HGF가 c-Met 수용체에 결합하는 것을 방해하지는 않으면서 그의 생물학적 활성을 무력화시킨다. HGF는 암 세포의 성장 및 증식과 관련되어 있으므로, 상기 결합 단백질은 암 세포의 증식을 억제하는데 사용될 수 있다. 또한, 상기 결합 단백질은 포유동물에게 투여되었을 때 포유동물에서 종양 성장을 억제 또는 감소시킬 수 있다.

[0013] 본 발명의 상기 및 다른 측면 및 이점은 아래 도면, 발명의 상세한 설명 및 특허청구범위를 고려하여 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

[0024] 본 발명은 부분적으로 HGF, 특히 인간 HGF에 특이적으로 결합하여 그의 활성을 무력화시키는 결합 단백질 부류의 발견에 기초한다. 상기 결합 단백질은 다양한 진단적 및 치료적 적용에 사용될 수 있다. 상기 결합 단백질은 HGF에 결합하여 그의 활성을 무력화시키는 능력에 대해 선별된 특정 모노클로날 항체의 항원 결합 부위에 기

초한다. 특히, 상기 결합 단백질은 함께 HGF에 대한 결합 부위를 정하는 이뮤노글로불린 가변 영역 CDR 서열을 함유한다.

[0025] 이들 항체의 활성의 무력화 측면에서, 이들은 특히 HGF 반응성 세포, 예를 들면 암 세포의 성장 및/또는 증식을 조절하는데 유용하다. 상기 결합 단백질은 치료제로 사용되는 경우, 수혜자에게 투여되었을 때 결합 단백질에 대한 면역 반응이 유도될 위험을 최소화시키거나 제거하도록 조작될 수 있다. 또한, 특정한 적용에 있어, 상기 결합 단백질은 다른 잔기, 예를 들면 검출가능한 표지, 예를 들면 방사성표지, 및 이펙터 분자, 예를 들면 다른 단백질 및 소분자-기재의 치료제에 컨쥬게이션될 수 있는 것으로 여겨진다. 이러한 본 발명의 특징 및 측면은 각각 아래에서 보다 상세하게 논의된다.

[0026] I - HGF에 결합하는 결합 단백질

[0027] 한 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 상기 결합 단백질은 (i) 구조 CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하며, 이 때 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역은 함께 인간 HGF에 대한 결합을 위한 단일 결합 부위를 정한다. CDR_{L1}은 아미노산 서열 X_1 X_2 Ser X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15}를 포함하며, 이 때 아미노산 X_1은 Arg, Lys 또는 Ser이고, X_2는 Ala 또는 Thr이고, X_4는 Glu, Gln 또는 Ser이고, X_5는 Asn, Asp 또는 Ser이고, X_6은 Ile 또는 Val이고, X_7은 Asp, Lys, Ser, Val 또는 Tyr이고, X_8은 펩티드 결합 또는 Tyr이고, X_9는 펩티드 결합 또는 Asp이고, X_{10}은 펩티드 결합 또는 Gly이고, X_{11}은 펩티드 결합 또는 Asn이고, X_{12}는 펩티드 결합, Ile 또는 Ser이고, X_{13}은 Asn 또는 Tyr이고, X_{14}는 Ile, Leu, Met 또는 Val이고, X_{15}는 Ala, Asn, His 또는 Ser이다. CDR_{L2}는 아미노산 서열 X_{16} X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} X_{21} X_{22}를 포함하며, 이 때 아미노산 X_{16}은 Ala, Asp, Arg, Gly 또는 Val이고, X_{17}은 Ala, Thr 또는 Val이고, X_{18}은 Asn, Ser 또는 Thr이고, X_{19}는 Arg, Asn, Lys 또는 His이고, X_{20}은 Leu 또는 Arg이고, X_{21}은 Ala, Asn, Glu, Val 또는 Pro이고, X_{22}는 Asp, Ser 또는 Thr이다. CDR_{L3}은 아미노산 서열 X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} X_{28} Pro X_{30} Thr을 포함하며, 이 때 아미노산 X_{23}은 Leu, Gly 또는 Gln이고, X_{24}는 His 또는 Gln이고, X_{25}는 Phe, Ser, Trp 또는 Tyr이고, X_{26}은 Asp, Ile, Ser, Trp 또는 Tyr이고, X_{27}은 Gly, Glu, Asn 또는 Ser이고, X_{28}은 Asp, Asn, Phe, Thr 또는 Tyr이고, X_{30}은 Leu, Phe, Pro 또는 Tyr이다.

[0028] 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 구조 CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하며, 이 때 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역은 함께 인간 HGF에 대한 결합을 위한 단일 결합 부위를 정하는 것인, 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. CDR_{H1}은 아미노산 서열 X_1 Tyr X_3 X_4 X_5를 포함하며, 이 때 아미노산 X_1은 Asp, Asn, Ser 또는 Thr이고, X_3은 Phe, Ser, Trp 또는 Tyr이고, X_4는 Ile, Leu 또는 Met이고, X_5는 Asn, His 또는 Ser이다. CDR_{H2}는 아미노산 서열 X_6 Ile X_8 X_9 X_{10} X_{11} Gly X_{13} X_{14} X_{15} Tyr X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} X_{21} X_{22}를 포함하며, 이 때 아미노산 X_6은 Lys, Gln, Glu, Val 또는 Tyr이고, X_8은 Asn, Gly, Ser, Trp 또는 Tyr이고, X_9는 Ala, Pro 또는 Ser이고, X_{10}은 Gly 또는 Thr이고, X_{11}은 펩티드 결합, Asp, Asn, Gly 또는 Ser이고, X_{13}은 Asp, Asn, His 또는 Ser이고, X_{14}는 Ser 또는 Thr이고, X_{15}는 Asn 또는 Tyr이고, X_{17}은 Asn 또는 Pro이고, X_{18}은 Ala, Asp, Gly, Gln, Glu, Pro 또는 Ser이고, X_{19}는 Asn, Lys, Met 또는 Ser이고, X_{20}은 Leu, Phe 또는 Val이고, X_{21}은 Lys, Met 또는 Gln이고, X_{22}는 Asp, Gly 또는 Ser이다. CDR_{H3}은 아미노산 서열 X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} X_{28} X_{29} X_{30} X_{31} X_{32} X_{33} X_{34} Tyr을 포함하며, 이 때 아미노산 X_{23}은 Arg, Asn, Gln 또는 Glu이고, X_{24}는 Gly, Leu, Arg 또는 Tyr이고, X_{25}는 펩티드 결합, Asp 또는 Gly이고, X_{26}은 펩티드 결합 또는 Gly이고, X_{27}은 펩티드 결합 또는 Tyr이고, X_{28}은 펩티드 결합, Leu 또는 Tyr이고, X_{29}는 펩티드 결합, Gly, Leu, Arg 또는 Val이고, X_{30}은 펩티드 결합, Asp, Gly 또는 Glu이고, X_{31}은 펩티드 결합, Asn, Arg, Ser 또는 Tyr이고, X_{32}는 펩티드 결합, Ala, Gly, Ile 또는 Tyr이고, X_{33}은 Met 또는 Phe이고, X_{34}는 Ala 또는 Asp이다.

[0029] 상기 결합 단백질은 상기 언급된 이뮤노글로불린 경쇄 및 이뮤노글로불린 중쇄 서열 둘 모두 또는 이들의 단편

을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 상기 결합 단백질은 온전한 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 생합성 항체 부위일 수 있는 것으로 이해된다.

[0030] 특정 실시양태에서, 이뮤노글로불린 경쇄 및 이뮤노글로불린 중쇄의 CDR 서열은 프레임워크 영역 (FR)과 삽입된다.

[0031] 다른 특정 실시양태에서, 이뮤노글로불린 경쇄 및 이뮤노글로불린 중쇄의 CDR 서열은 인간 또는 인간화 프레임워크 영역 사이에 삽입된다.

[0032] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 특이적으로 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 상기 결합 단백질은 (a) 구조 CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (b) 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하며, 이 때 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역은 함께 인간 HGF에 대한 결합을 위한 단일 결합 부위를 정한다. CDR_{L1}은 서열 8 (1A3), 서열 18 (2B8), 서열 28 (2F8), 서열 38 (3B6), 서열 48 (3D11), 서열 58 (1D3), 서열 68 (1F3) 및 서열 78 (3A12)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. CDR_{L2}는 서열 9 (1A3), 서열 19 (2B8), 서열 29 (2F8), 서열 39 (3B6), 서열 49 (3D11), 서열 59 (1D3), 서열 69 (1F3), 서열 79 (3A12) 및 서열 206 (LRMR2B8LC)으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. CDR_{L3}은 서열 10 (1A3), 서열 20 (2B8), 서열 30 (2F8), 서열 40 (3B6), 서열 50 (3D11), 서열 60 (1D3), 서열 70 (1F3) 및 서열 80 (3A12)으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 명세서 및 특허청구범위 전반에 걸쳐, 특정 서열 번호로 표시된 서열은 그 뒤에 그 특정 서열의 기원이 되었는 항체를 괄호 안에 기재하여 표시한다. 예를 들면, 서열 8 (1A3)은 서열 8의 서열이 항체 1A3에 존재하는 서열에 기초하였음을 나타낸다.

[0033] 한 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 8 (1A3)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 9 (1A3)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 10 (1A3)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0034] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 18 (2B8)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 19 (2B8) 또는 서열 206 (LRMR2B8LC)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 20 (2B8)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0035] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 28 (2F8)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 29 (2F8)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 30 (2F8)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0036] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 38 (3B6)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 39 (3B6)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 40 (3B6)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0037] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 48 (3D11)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 49 (3D11)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 50 (3D11)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0038] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 58 (1D3)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 59 (1D3)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 60 (1D3)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0039] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 68 (1F3)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 69 (1F3)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 70 (1F3)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0040] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 78 (3A12)의 서열을 포함하는 CDR_{L1}, 서열 79 (3A12)의 서열을 포함하는 CDR_{L2}, 및 서열 80 (3A12)의 서열을 포함하는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0041] 상기 각각의 실시양태에서, CDR_{L1}, CDR_{L2} 및 CDR_{L3} 서열은 바람직하게는 인간 또는 인간화 이뮤노글로불린 FR 사이에 삽입된다. 상기 결합 단백질은 온전한 항체, 그의 항원 결합 단편, 또는 생합성 항체 부위일 수 있는 것으로 이해된다.

[0042] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 상기 결합 단백질은 (a) 구조 CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 (b) 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함하며, 이 때 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역은 함께 인간 HGF에 대한 결합을 위한 단일 결합 부위를 정한다. CDR_{H1}은 서열 5 (1A3), 서열 15 (2B8), 서열 25 (2F8), 서열 35 (3B6), 서열 45 (3D11), 서열 55 (1D3), 서열 65 (1F3) 및 서열 75 (3A12)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; CDR_{H2}는 서열 6 (1A3), 서열 16 (2B8), 서열 26 (2F8), 서열 36 (3B6), 서열 46 (3D11), 서열 56 (1D3), 서열 66 (1F3), 서열 76 (3A12), 서열 202 (Hu2B8 Hv1f.1), 서열 203 (Hu2B8 Hv5a.1 또는 Hu2B8 Hv5-51.1), 서열 204 (LR2B8HC) 및 서열 205 (LRMR2B8HC)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; CDR_{H3}은 서열 7 (1A3), 서열 17 (2B8), 서열 27 (2F8), 서열 37 (3B6), 서열 47 (3D11), 서열 57 (1D3), 서열 67 (1F3) 및 서열 77 (3A12)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0043] 한 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 5 (1A3)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 6 (1A3)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 7 (1A3)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0044] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 15 (2B8)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 16 (2B8), 서열 202 (Hu2B8 Hv1f.1), 서열 203 (Hu2B8 Hv5a.1 또는 Hu2B8 Hv5-51.1), 서열 204 (LR2B8HC) 또는 서열 205 (LRMR2B8HC)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 17 (2B8)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0045] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 25 (2F8)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 26 (2F8)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 27 (2F8)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0046] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 35 (3B6)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 36 (3B6)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 37 (3B6)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0047] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 45 (3D11)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 46 (3D11)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 47 (3D11)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0048] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 55 (1D3)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 56 (1D3)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 57 (1D3)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0049] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 65 (1F3)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 66 (1F3)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 67 (1F3)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0050] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 75 (3A12)의 서열을 포함하는 CDR_{H1}; 서열 76 (3A12)의 서열을 포함하는 CDR_{H2}; 및 서열 77 (3A12)의 서열을 포함하는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0051] 상기 각각의 실시양태에서, CDR_{H1}, CDR_{H2} 및 CDR_{H3} 서열은 바람직하게는 인간 또는 인간화 이뮤노글로불린 FR 사이에 삽입된다. 결합 단백질은 온전한 항체, 그의 항원 결합 단편, 또는 생합성 항체 부위일 수 있는 것으로 이해된다.

[0052] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 결합하는 결합 단백질을 제공한다. 상기 결합 단백질은 서열 2 (1A3)의 잔기 20-141, 서열 12 (2B8)의 잔기 20-137, 서열 22 (2F8)의 잔기 20-137, 서열 32 (3B6)의 잔기 20-139, 서열 42 (3D11)의 잔기 20-132, 서열 52 (1D3)의 잔기 20-141, 서열 62 (1F3)의 잔기 20-141 및 서열 72 (3A12)의 잔기 20-141로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하고, 서열 4 (1A3)의 잔기 21-127, 서열 14 (2B8)의 잔기 21-127, 서열 24 (2F8)의 잔기 20-131, 서열 34 (3B6)의 잔기 23-129, 서열 44 (3D11)의 잔기 23-128, 서열 54 (1D3)의 잔기 21-127, 서열 64 (1F3)의 잔기 21-127 및 서열 74 (3A12)의 잔기 21-127로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0053] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 2 (1A3)의 잔기 20-141의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 4 (1A3)의 잔기 21-127의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0054] 한 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 12 (2B8)의 잔기 20-137의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 14 (2B8)의 잔기 21-127의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0055] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 22 (2F8)의 잔기 20-137의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 24 (2F8)의 잔기 20-131의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0056] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 32 (3B6)의 잔기 20-139의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 34 (3B6)의 잔기 23-129의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0057] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 42 (3D11)의 잔기 20-132의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 44 (3D11)의 잔기 23-128의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0058] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 52 (1D3)의 잔기 20-141의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 54 (1D3)의 잔기 21-127의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0059] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 62 (1F3)의 잔기 20-141의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 64 (1F3)의 잔기 21-127의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0060] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 72 (3A12)의 잔기 20-141의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역, 및 서열 74 (3A12)의 잔기 21-127의 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0061] 상기 각각의 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 온전한 항체, 그의 항원 결합 단편, 또는 생합성 항체 부위일 수 있다.

[0062] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 상기 결합 단백질은 (i) 서열 173 (Hu2B8 Kv1-39.1 경쇄 가변 영역), 서열 179 (Hu2B8 Kv3-15.1 경쇄 가변 영역), 서열 193 (LR2B8LC 경쇄 가변 영역) 및 서열 199 (LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역)로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역; 및 (ii) 서열 159 (Hu2B8 Hv1f.1 중쇄 가변 영역), 서열 165 (Hu2B8 Hv5a.1 중쇄 가변 영역), 서열 169 (Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 영역), 서열 183 (LR2B8HC 중쇄 가변 영역) 및 서열 189 (LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역)로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 결합 단백질은 온전한 항체, 그의 항원 결합 단편, 또는 생합성 항체 부위일 수 있다.

[0063] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 상기 결합 단백질은 (i) 서열 177 (Hu2B8 Kv1-39.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 2)), 서열 181 (Hu2B8 Kv3-15.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 2)), 서열 197 (LR2B8LC + κ 불변 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 1)) 및 서열 201 (LRMR2B8LC + κ 불변 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 1))로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린 경쇄; 및 (ii) 서열 163 (Hu2B8 Hv1f.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1) 알로타입)), 서열 167 (Hu2B8 Hv5a.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1) 알로타입)), 서열 171 (Hu2B8 Hv5-51.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1) 알로타입)), 서열 187 (LR2B8HC + IgG1 불변 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1)) 및 서열 191 (LRMR2B8HC + IgG1 불변 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1))로 이루어진 군으로부터 선택된 이뮤노글로불린 중쇄를 포함한다. 상기 결합 단백질은 온전한 항체, 그의 항원 결합 단편, 또는 생합성 항체 부위일 수 있다.

[0064] 다른 측면에서, 본 발명은 환원된 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 상기 결합 단백질은 (i) 3개의 CDR을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 CDR을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 FR 사이에 삽입된다. 이뮤노글로불린 경쇄 및 이뮤노글로불린 중쇄의 CDR은 함께 환원된 인간 HGF, 예를 들면 환원된 HGF의 α-쇄에 결합하는 결합 부위를 정한다. 환원된 HGF는

α-쇄 및 β-쇄 사이의 디술피드 연결을 환원시키기에 충분한 양의 환원제, 예를 들면 디티오트레이톨 (DTT), 2-머캅토에탄올 또는 글루타티온으로 처리한 HGF를 나타낸다. 예시 농도는, 예를 들면 100 mM DTT 및 5% 2-머캅토에탄올을 포함한다.

[0065] 특정 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 CDR_{L1}, CDR_{L2} 및 CDR_{L3}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 CDR을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다. 임의로는, 상기 결합 단백질은 2개의 CDR, 예를 들면 CDR_{L1} 및 CDR_{L2}, 또는 CDR_{L1} 및 CDR_{L3}, 또는 CDR_{L1} 및 CDR_{L3}을 포함한다. 임의로는, 상기 결합 단백질은 3개의 CDR, 즉 CDR_{L1}, CDR_{L2} 및 CDR_{L3}을 모두 포함한다. CDR_{L1}은 아미노산 서열 X_1 X_2 Ser X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15}를 포함하며, 이 때 아미노산 X_1은 Arg 또는 Lys이고, X_2는 Ala 또는 Thr이고, X_4는 Glu 또는 Gln이고, X_5는 Asn, Ser 또는 Asp이고, X_6은 Ile 또는 Val이고, X_7은 Tyr, Asp 또는 Lys이고, X_8은 펩티드 결합 또는 Tyr이고, X_9는 펩티드 결합 또는 Asp이고, X_{10}은 펩티드 결합 또는 Gly이고, X_{11}은 펩티드 결합 또는 Asn이고, X_{12}는 펩티드 결합 또는 Ser이고, X_{13}은 Asn 또는 Tyr이고, X_{14}는 Ile 또는 Leu이고, X_{15}는 Ala, Asn 또는 Ser이다. CDR_{L2}는 아미노산 서열 X_{16} X_{17} X_{18} X_{19} Leu X_{21} X_{22}를 포함하며, 이 때 아미노산 X_{16}은 Ala, Asp, Val 또는 Arg이고, X_{17}은 Ala 또는 Val이고, X_{18}은 Asn, Ser 또는 Thr이고, X_{19}는 Arg, Asn 또는 His이고, X_{21}은 Ala, Glu, Val 또는 Pro이고, X_{22}는 Asp 또는 Ser이다. CDR_{L3}은 아미노산 서열 X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} X_{28} Pro X_{30} Thr을 포함하며, 이 때 아미노산 X_{23}은 Leu 또는 Gln이고, X_{24}는 His 또는 Gln이고, X_{25}는 Phe, Ser 또는 Tyr이고, X_{26}은 Asp, Ile 또는 Trp이고, X_{27}은 Gly 또는 Glu이고, X_{28}은 Asp, Phe 또는 Thr이고, X_{30}은 Phe, Pro 또는 Tyr이다.

[0066] 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 CDR_{H1}, CDR_{H2} 및 CDR_{H3}으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 CDR을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. 임의로는, 상기 결합 단백질은 2개의 CDR, 예를 들면 CDR_{H1} 및 CDR_{H2}, 또는 CDR_{H1} 및 CDR_{H3}, 또는 CDR_{H1} 및 CDR_{H3}을 포함한다. 임의로는, 상기 결합 단백질은 3개의 CDR, 즉 CDR_{H1}, CDR_{H2} 및 CDR_{H3}을 모두 포함한다. CDR_{H1}은 아미노산 서열 X_1 Tyr X_3 X_4 X_5를 포함하며, 이 때 아미노산 X_1은 Asp, Asn, Ser 또는 Thr이고, X_3은 Phe, Trp 또는 Tyr이고, X_4는 Ile 또는 Met이고, X_5는 Asn, His 또는 Ser이다. CDR_{H2}는 아미노산 서열 X_6 Ile X_8 X_9 Gly X_{11} Gly X_{13} X_{14} X_{15} Tyr X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} Lys X_{22}를 포함하며, 이 때 아미노산 X_6은 Lys, Gln 또는 Tyr이고, X_8은 Gly, Ser 또는 Tyr이고, X_9는 Pro 또는 Ser이고, X_{11}은 Asp, Gly 또는 Ser이고, X_{13}은 Asp 또는 Ser이고, X_{14}는 Ser 또는 Thr이고, X_{15}는 Asn 또는 Tyr이고, X_{17}은 Asn 또는 Pro이고, X_{18}은 Ala, Asp, Gly 또는 Glu이고, X_{19}는 Asn, Met 또는 Ser이고, X_{20}은 Phe 또는 Val이고, X_{22}는 Asp 또는 Gly이다. CDR_{H3}은 아미노산 서열 X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} X_{28} X_{29} X_{30} X_{31} X_{32} X_{33} Asp Tyr을 포함하며, 이 때 아미노산 X_{23}은 Arg 또는 Gln이고, X_{24}는 Gly 또는 Leu이고, X_{25}는 Asp, Gly 또는 펩티드 결합이고, X_{26}은 Gly 또는 펩티드 결합이고, X_{27}은 펩티드 결합 또는 Tyr이고, X_{28}은 Leu, 펩티드 결합 또는 Tyr이고, X_{29}는 Gly, Arg 또는 Leu이고, X_{30}은 Asp, Gly 또는 Glu이고, X_{31}은 Tyr, Arg 또는 Asn이고, X_{32}는 Ala, Gly 또는 Tyr이고, X_{33}은 Met 또는 Phe이다.

[0067] 상기 결합 단백질은 상기 언급된 이뮤노글로불린 중쇄 및 이뮤노글로불린 경쇄 서열 둘 모두 또는 이들의 단편을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 상기 결합 단백질은 온전한 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 또는 생합성 항체 부위일 수 있는 것으로 이해된다.

[0068] 특정 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 (i) 서열 8 (1A3), 서열 28 (2F8), 서열 38 (3B6), 서열 58 (1D3) 및 서열 68 (1F3)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 CDR_{L1}, (ii) 서열 9 (1A3), 서열 29 (2F8), 서열 39 (3B6), 서열 59 (1D3) 및 서열 69 (1F3)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 CDR_{L2}, 및 (iii) 서열 10 (1A3), 서열 30 (2F8), 서열 40 (3B6), 서열 60 (1D3) 및 서열 70 (1F3)으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 CDR_{L3}을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다. CDR 서열은 인간 또는 인간화 FR 사이에 삽입될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 서열 4 (1A3)의 잔기 21-127, 서열 24 (2F8)의 잔기 20-131, 서열 34 (3B6)의 잔기 23-129, 서열 54 (1D3)의 잔기 21-127 및 서열 64 (1F3)의 잔기 21-127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0069] 다른 특정 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 (i) 서열 5 (1A3), 서열 25 (2F8), 서열 35 (3B6), 서열 55 (1D3) 및 서열 65 (1F3)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 CDR_{H1}, (ii) 서열 6 (1A3), 서열 26 (2F8), 서열 36 (3B6), 서열 56 (1D3) 및 서열 66 (1F3)으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 CDR_{H2}, 및 (iii) 서열 7 (1A3), 서열 27 (2F8), 서열 37 (3B6), 서열 57 (1D3) 및 서열 67 (1F3)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는 CDR_{H3}을 포함하는 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. CDR 서열은 인간 또는 인간화 FR 사이에 삽입될 수 있다. 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역은 서열 2 (1A3)의 잔기 20-141, 서열 22 (2F8)의 잔기 20-137, 서열 32 (3B6)의 잔기 20-139, 서열 52 (1D3)의 잔기 20-141 및 서열 62 (1F3)의 잔기 20-141로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0070] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공하며, 이는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 단리된 결합 단백질은 (i) 서열 24 (2F8)의 잔기 20-131의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 서열 22 (2F8)의 잔기 20-137의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 갖는 항체, (ii) 서열 34 (3B6)의 잔기 23-129의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 서열 32 (3B6)의 잔기 20-139의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 갖는 항체, 및 (iii) 서열 44 (3D11)의 잔기 23-128의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 및 서열 42 (3D11)의 잔기 20-132의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 갖는 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 참조 항체와 HGF에 대한 결합에 대해 경쟁한다. 특정 상황 하에서, 상기 결합 단백질은 상기 참조 항체들 중 하나와 동일한 HGF의 에피토프에 결합한다.

[0071] 상기 논의된 결합 단백질은 각각 온전한 항체, 예를 들면 모노클로날 항체일 수 있는 것으로 이해된다. 다르게는, 상기 결합 단백질은 항체의 항원 결합 단편 또는 생합성 항체 결합 부위일 수 있다. 항체 단편은 Fab, Fab', $(Fab')_2$ 또는 Fv 단편을 포함한다. 이러한 항체 단편의 제조 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 다수의 생합성 항체 결합 부위는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 미국 특허 제5,476,786호에 기재된 단일 Fv 또는 sFv 분자를 포함한다. 다른 생합성 항체 결합 부위는 이중특이적 또는 이관능성 결합 단백질, 예를 들면 이중특이적 또는 이관능성 항체를 포함하며, 이들은 2개 이상의 상이한 항원에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 예를 들면, 이중특이적 결합 단백질은 HGF, 예를 들면 인간 HGF, 및 다른 관심있는 항원에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결에 의한 방법을 포함한다. 예를 들면, 문헌 [Songsivilai et al. (1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-325]; [Kostelny et al. (1992) J. Immunol. 148: 1547-1553]을 참조한다.

[0072] 본 발명의 결합 단백질은 위치 561에서의 시스테인의 아르기닌으로의 치환 또는 위치 555에서의 글리신의 글루타메이트로의 치환을 함유하는 hHGF에 결합할 수 있다.

[0073] 다른 측면에서, 본 발명은 4.0×10^{-5} s^{-1} 이하, 3.0×10^{-5} s^{-1} 이하, 또는 2.0×10^{-5} s^{-1} 이하의 k_d로 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 단리된 결합 단백질은 5.0×10^{-5} s^{-1} 내지 0.5×10^{-5} s^{-1}, 또는 4.0×10^{-5} s^{-1} 내지 1.0×10^{-5} s^{-1}, 또는 3.0×10^{-5} s^{-1} 내지 1.5×10^{-5} s^{-1}의 k_d로 인간 HGF에 결합할 수 있다. 다른 측면에서, 본 발명은 100 pM 이하, 또는 20 pM 이하, 또는 10 pM 이하, 또는 5 pM 이하의 K_D로 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공한다. 단리된 결합 단백질은 100 pM 내지 5 pM, 또는 20 pM 내지 5 pM, 또는 15 pM 내지 10 pM, 또는 20 pM 내지 10 pM, 또는 15 pM 내지 5 pM의 K_D로 인간 HGF에 결합할 수 있다. 달리 특정되지 않는 한, K_D 값은 실시예 6에 기재된 방법 및 조건으로 결정한다.

[0074] 다른 측면에서, 본 발명은 인간 HGF에 결합하는 단리된 결합 단백질을 제공하며, 여기서 항체는 25℃에서보다 낮은 K_D로 37℃에서 인간 HGF에 결합한다. 결합 단백질은 임의로는 37℃에서 5 pM 미만의 K_D로 인간 HGF에 결합한다.

[0075] 다른 측면 및 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 hHGF의 c-Met에 대한 결합을 억제할 수 있다. 예를 들면, 상기 결합 단백질은 실시예 7(a)에 기재된 프로토콜을 사용하여 분석된 경우, 적어도 약 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5 및 7.0 nM의 IC_{50} (최대 억제의 50%에서의 농도)을 가질 수 있다. 다른 특정 실시양태에서, 결합 단백질은 실시예 7(b)에 기재된 방법을 이용하여 4 MBr-5 세포 (ATCC, 카달로그 번호 CCL208)에서 HGF BrdU 혼입을 무력화시킬 수 있다.

[0076] 상기 결합 단백질은 실시예 7(b)에 기재된 프로토콜을 사용하여 분석된 경우, 50 nM 이하, 바람직하게는 45,

40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 1, 0.5 nM 이하의 IC_{50}을 갖는다. 다른 특정 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 실시예 9에 기재된 분석을 이용하여 PC-3 세포 (ATCC, 미국 버지니아주 매나서스 소재, 카달로그 번호 CRL-1435)에서 HGF 자극된 c-Met 인산화를 억제하는데 사용될 수 있다. 상기 결합 단백질은 실시예 9에 기재된 분석을 이용하여 PC-3 세포에서 HGF-자극된 (1.25 nM) c-Met 인산화를 2 nM 이하의 IC_{50} (표 8)으로 억제한다.

[0077] II - 결합 단백질의 생성

[0078] 본 발명의 결합 단백질은 당업계에 공지된 접근법을 이용하여 다양한 방식으로 생성될 수 있다. 예를 들면, 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 코딩하는 DNA 분자는 통상적인 합성 장치 및 본원에 제공된 서열 정보를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 이러한 합성 DNA 분자는 다른 적절한 뉴클레오티드 서열, 예를 들면 불변 영역 코딩 서열, 및 발현 제어 서열에 라이게이션되어 원하는 결합 단백질을 코딩하는 통상적인 유전자 발현 구축물을 생성할 수 있다. 지정된 유전자 구축물의 생성은 당업계의 통상적인 기술 범위에 속한다. 다르게는, 본원에 제공된 서열은 하이브리도마 세포에서 쥐과동물 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자와 관련된 선행 기술의 서열 정보 또는 본원에 제공된 서열 정보에 기초한 서열을 갖는 합성 핵산 프로브를 사용하여, 통상적인 혼성화 기술 또는 PCR 기술에 의해 하이브리도마에 클로닝될 수 있다. 이러한 프로브의 생성 및 용도는 당업계의 통상적인 기술 범위에 속한다.

[0079] 원하는 결합 단백질을 코딩하는 핵산은 발현 벡터에 도입 (라이게이션)될 수 있고, 이는 당업계에 공지된 표준 형질감염 또는 형질전환 기술을 통해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 숙주 세포의 예로는, 예를 들면 이. 콜라이 (*E. coli*) 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, HeLa 세포, 어린 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포 암종 세포 (예를 들면, Hep G2), 및 골수종 세포 (달리 이뮤노글로불린 단백질을 생성하지 않음)가 있다. 형질감염된 숙주 세포는 숙주 세포가 관심있는 유전자, 예를 들면 이뮤노글로불린 경쇄 또는 중쇄 가변 영역을 코딩하는 유전자를 발현하도록 하는 조건하에 성장시킬 수 있다. 생성된 발현 생성물은 당업계에 공지된 기술을 이용하여 회수할 수 있다.

[0080] 특정 발현 및 정제 조건은 어떤 발현 시스템이 이용되는지에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 유전자가 이. 콜라이에서 발현되는 경우, 이는 우선 발현 벡터에 클로닝한다. 이는 적합한 박테리아 프로모터, 예를 들면 Trp 또는 Tac, 및 신호 서열, 예를 들면 단백질 A의 단편 B (FB)를 코딩하는 서열로부터 하류에 조작된 유전자를 배치하여 달성된다. 생성된 발현된 융합 단백질은 통상적으로 세포의 세포질의 굴절소체 또는 봉입체에 축적되며, 프렌치 프레스(French press) 또는 초음파처리에 의해 세포를 파괴한 후에 회수할 수 있다. 이어서, 굴절소체를 가용화시키고, 다른 다수의 재조합 단백질에 대해 이미 확립된 방법으로 발현된 단백질을 폴딩시켜 절단하였다.

[0081] 조작된 유전자가 진핵생물 숙주 세포, 예를 들면 골수종 세포 또는 CHO 세포에서 발현되는 경우, 이는 우선 적합한 진핵생물 프로모터, 분비 신호, 이뮤노글로불린 인핸서 및 다양한 인트론을 함유하는 발현 벡터에 삽입된다. 상기 발현 벡터는 임의로는 중쇄 또는 경쇄의 전부 또는 일부를 발현시킬 수 있는 불변 영역의 전부 또는 일부를 코딩하는 서열을 함유할 수 있다. 유전자 구축물은 확립된 형질감염 프로토콜을 사용하여 골수종 세포 또는 CHO 세포를 형질감염시킬 수 있다. 이러한 형질감염된 세포는 V_L 또는 V_H 단편, V_L-V_H 이종이량체, V_H-V_L 또는 V_L-V_H 단일 쇄 폴리펩티드, 완전한 이뮤노글로불린 중쇄 또는 경쇄, 또는 이들의 일부를 발현시킬 수 있으며, 이들은 각각 다른 기능 (예를 들면, 세포독성)을 갖는 단백질 도메인에 부착될 수 있다.

[0082] III - 결합 단백질에 대한 변형

[0083] 결합 단백질은 결합 단백질의 목적하는 용도에 따라 성능을 최적화시키도록 변형될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 결합 단백질이 치료제로 사용되는 경우, 결합 단백질은 목적하는 수혜자에서 그의 면역원성이 감소되도록 변형될 수 있다. 다르게는, 또한, 결합 단백질은 다른 단백질 또는 펩티드, 예를 들면 성장 인자, 사이토킨 또는 세포독소에 융합 또는 커플링될 수 있다. 이러한 변형은 당업계에 공지된 통상적인 유전자 조작 기술을 이용하여 수행할 수 있다.

[0084] 항체 및 항체 단편의 항원성을 감소시키는 다양한 기술이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 기술은 본 발명의 결합 단백질의 항원성을 감소 또는 제거하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 결합 단백질이 인간에게 투여되는 경우, 결합 단백질은 바람직하게는 인간에서 그의 항원성이 감소되도록 조작된다. 이러한 과정이 인간화로 지칭되기도 한다. 바람직하게는, 인간화 결합 단백질은 항원에 대해 이것이 유래된 본래의 비-인간화 결합 단백질과 동일하거나 실질적으로 동일한 친화도를 갖는다.

[0085] 한 공지된 인간화 접근법에서, 하나의 종, 예를 들면, 마우스로부터의 항체의 이뮤노글로불린 불변 영역이 제2의 다른 종, 예를 들면 인간으로부터 이뮤노글로불린 불변 영역으로 대체된 키메라 단백질이 생성된다. 이러한 예에서, 생성된 항체는 인간 불변 영역 서열이 대체로 상대 쥐과동물 서열보다 낮은 면역원성을 갖는 마우스-인간 키메라이다. 이러한 유형의 항체 조작은, 예를 들면 문헌 [Morrison, et al. (1984) Proc. Nat. Acad. Sci. 81: 6851-6855], [Neuberger et al. (1984) Nature 312: 604-608]; 미국 특허 제6,893,625호 (로빈손; Robinson); 제5,500,362호 (로빈손); 및 제4,816,567호 (카빌리; Cabilly)에 기재되어 있다.

[0086] CDR 이식으로 공지된 다른 접근법에서, 관심있는 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR은 다른 종으로부터의 프레임워크 (FR)에 이식된다. 예를 들면, 쥐과동물 CDR은 인간 FR 서열에 이식될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 항-HGF 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR은 인간 FR 또는 컨센서스 인간 FR에 이식된다. 컨센서스 인간 FR을 생성하기 위해, 여러 인간 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열로부터의 FR을 정렬하여 컨센서스 아미노산 서열을 확인한다. CDR 이식은, 예를 들면 미국 특허 제7,022,500호 (퀸; Queen); 제6,982,321호 (윈터; Winter); 제6,180,370호 (퀸); 제6,054,297호 (카터; Carter); 제5,693,762호 (퀸); 제5,859,205호 (아데어; Adair); 제5,693,761호 (퀸); 제5,565,332호 (후겐붐; Hoogenboom); 제5,585,089호 (퀸); 제5,530,101호 (퀸); 문헌 [Jones et al. (1986) Nature 321: 522-525]; [Riechmann et al. (1988) Nature 332: 323-327]; [Verhoeyen et al. (1988) Science 239: 1534-1536]; 및 [Winter (1998) FEBS Lett 430: 92-94]에 기재되어 있다.

[0087] "초인간화"로 지칭되는 접근법에서, 인간 면역원성이 감소 또는 제거된 항체가 다른 형태의 이식에 의해 생성된다. 초인간화에서, 인간 FR 서열은 인간화된 마우스 항체의 CDR에 대한 인간 CDR의 구조적 유사성이 기초하여 인간 생식선 유전자 세트로부터 선택된다. 이 접근법은, 예를 들면 미국 특허 제6,881,557호 (푸테; Foote) 및 문헌 [Tan et al. (2002) J. IMMUNOL 169:1119-1125]에 기재되어 있다.

[0088] 면역원성을 감소시키는 다른 접근법은 인간화 항체를 생성하기 위한 "재형성(reshaping)", "초키메라화(hyperchimerization)" 및 "버니어링(veneering)/표면 개조(resurfacing)"로 공지된 기술을 포함한다. 예를 들면, 문헌 [Vaswami et al. (1998) Annals of Allergy, Asthma, & Immunol. 81: 105]; [Roguska et al. (1996) Prot. Engineer 9: 895-904]; 및 미국 특허 제6,072,035호 (하드만; Hardman)를 참조한다. 버니어링/표면 개조 접근법에서, 쥐과동물 항체의 표면 접근성 아미노산 잔기는 인간 항체의 동일한 위치에서 보다 빈번하게 나타나는 아미노산 잔기로 대체한다. 이러한 유형의 항체 표면 개조는, 예를 들면 미국 특허 제5,639,641호 (페더센; Pedersen)에 기재되어 있다.

[0089] 마우스 항체를 인간에서 의학적 용도에 적합한 형태로 전환시키는 접근법의 한 예는 ACTIVMAB(상표명) 기술 (백시넥스 인크.(Vaccinex, Inc.), 미국 뉴욕주 로체스터 소재)로 알려진 것으로, 포유동물 세포에서 항체를 발현시키는 백시니아 바이러스-기재의 벡터를 포함한다. 높은 수준의 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄의 조합 다양성이 생성되는 것으로 언급된다. 예를 들면, 미국 특허 제6,706,477호 (자우데러; Zauderer); 제6,800,442호 (자우데러); 및 제6,872,518호 (자우데러)를 참조한다.

[0090] 마우스 항체를 인간에서 사용하기 적합한 형태로 전환시키는 접근법의 다른 예는 칼로바이오스 파마슈티칼스 인크 (KaloBios Pharmaceuticals, Inc.; 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)에서 상업적으로 실시되는 기술이다. 이 기술은 항체 선별을 위한 "에피토프 포커싱" 라이브러리를 생성하기 위해 단독 인간 "수용자" 라이브러리를 사용하는 것을 포함한다.

[0091] 마우스 항체를 인간에서 의학적 용도에 적합한 형태로 변형시키는 접근법의 다른 예는 HUMAN ENGINEERING(상표명) (HE; 상표명) 기술로, XOMA (US) LLC에서 상업적으로 실시된다. 예를 들면, 국제 출원 공개공보 WO 93/11794 및 미국 특허 제5,766,886호; 제5,770,196호; 제5,821,123호; 및 제5,869,619호를 참조한다.

[0092] 임의의 상기 접근법을 비롯한 임의의 적합한 접근법을 이용하여 관심있는 결합 단백질의 인간 면역원성을 감소 또는 제거할 수 있다.

[0093] 또한, 마우스에서 완전한 인간 항체를 생성할 수 있다. 이 접근법에서, 인간 항체는 마우스의 항체-생성 유전자가 인간 항체 생성 유전자의 실재 부분으로 대체된 트랜스제닉 마우스를 사용하여 제조된다. 이러한 마우스는 쥐과동물 이뮤노글로불린 분자 대신 인간 이뮤노글로불린을 생성한다. 예를 들면, WO 98/24893 (자코보비츠 (Jacobovitz) 등) 및 문헌 [Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15: 146-156]을 참조한다. 완전한 인간 항-HGF 모노클로날 항체는 다음과 같은 접근법을 이용하여 생성할 수 있다. 인간 이뮤노글로불린 유전자를 함유하는 트랜스제닉 마우스를 관심있는 항원, 예를 들면 HGF로 면역화시킨다. 이어서, 마우스로부터의 림프 세포를 상기 마우스로부터 얻은 다음, 이를 골수형 세포주와 융합시켜 영구 하이브리도마 세포주를 제조한다. 이

하이브리도마 세포주를 스크리닝하고 선별하여, HGF에 특이적인 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주를 확인한다.

[0094] 본 발명의 결합 단백질은 이들의 목적하는 용도에 따라 다른 분자와 컨쥬게이션시킬 수 있다. 예를 들면, 결합 단백질이 치료제로 사용되는 경우, 결합 단백질은 다른 제제, 예를 들면 치료를 조절하거나 또 다르게는 촉진하는 이펙터 분자와 컨쥬게이션될 수 있다. 이펙터가 비-단백질 기재의 제제, 예를 들어 소분자 약물, 방사성표지 또는 독소인 경우에, 상기 제제는 표준 시험관내 커플링 화학을 이용하여 결합 단백질에 화학적으로 커플링시킬 수 있다. 반면, 이펙터 분자가 단백질 또는 펩티드, 예를 들어 효소, 수용체, 독소, 성장 인자, 사이토킨 또는 다른 면역조절제인 경우, 결합 단백질은 시험관내 커플링 화학을 이용하여 이펙터에 화학적으로 커플링시키거나 또는 융합 단백질로서 이펙터에 커플링시킬 수 있다. 융합 단백질은 섹션 II에 논의된 것과 유사한 기술을 이용하여 구축 및 발현시킬 수 있다.

[0095] IV - 결합 단백질의 사용

[0096] 본원에 기재된 결합 단백질은 진단제 또는 치료제로 사용될 수 있다.

[0097] (1) 치료적 적용

[0098] 본 발명의 결합 단백질은 HGF의 활성을 무력화시키므로, 이들은 다양한 치료적 적용에 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 특정 결합 단백질은 과다증식성 질환 또는 장애, 예를 들면 다양한 형태의 암의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0099] 상기 결합 단백질은 종양 세포의 증식을 억제 또는 감소시키는데 사용될 수 있다. 이러한 접근법에서는, 종양 세포를 치료상 유효량의 결합 단백질에 노출시켜 종양 세포의 증식을 억제 또는 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 상기 결합 단백질은 종양 세포 증식을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 억제한다.

[0100] 특정 실시양태에서, 결합 단백질은 종양 세포의 증식을 억제 또는 감소시키는데 사용되며, 이 때 상기 결합 단백질은 hHGF가 c-Met에 결합하는 능력을 감소시킨다. 다른 실시양태에서, 결합 단백질은 표 5 및 6의 항체 3B6에 의해 밝혀진 바와 같이, 결합 단백질이 hHGF에 결합하지만 hHGF가 c-Met에 결합하는 것을 실질적으로 억제하지는 않는 경우에도 종양 세포의 증식을 억제 또는 감소시키는데 사용된다.

[0101] 또한, 결합 단백질은 포유동물에서 종양 성장 또는 발생을 억제 또는 지연시키는데 사용될 수 있다. 이러한 방법에서는, 유효량의 결합 단백질을 포유동물에게 투여하여 포유동물에서 종양 성장을 억제 또는 지연시킨다. 따라서, 결합 단백질은, 예를 들면 포유동물에서, 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 이 방법은 포유동물에게 치료상 유효량의 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 결합 단백질은 종양을 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 제약상 활성인 분자와 함께 투여될 수 있다.

[0102] 본 발명의 결합 단백질은 다양한 HGF 반응성 장애, 예를 들면 폐암, 유방암, 결장암, 전립선암, 난소암, 두경부암, 난소암, 다발성 골수종, 간암, 위암, 식도암, 신장암, 비인두암, 췌장암, 중피종, 흑색종 및 교아세포종에서의 HGF 반응성 종양 세포의 치료에 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0103] 본원에 사용된 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서 질환-상태를 치료하는 것을 나타내며, (a) 포유동물에서, 특히 이 포유동물이 질환-상태에 걸리기 쉬운 상태이나 아직 질환-상태를 나타내는 것으로 진단되지 않은 경우에, 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 중단시키는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태를 퇴화시키는 것을 포함한다.

[0104] 일반적으로, 활성 성분의 치료상 유효량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 임의로는 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 임의로는 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 범위일 것이다. 투여되는 양은 치료되는 질환 또는 징후의 유형 및 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 전달되는 결합 단백질의 상대적인 생물학적 효능, 결합 단백질의 제제, 제제 내의 부형제의 존재 여부 및 유형, 및 투여 경로와 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 투여되는 초기 투여량은 원하는 혈중 수준 또는 조직 수준에 빨리 도달하기 위해 상한 수준을 넘어 증가시킬 수 있거나, 또는 초기 투여량은 최적의 투여량보다 적을 수 있고, 일일 투여량은 특정 상황에 따라 치료 과정 동안 점진적으로 증가시킬 수 있다. 인간 투여량은, 예를 들면 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg에서 진행되도록 설계된 통상적인 제I단계 투여량 상승 연구에서 최적화될 수 있다. 투여 횟수는 투여 경로, 투여량 및 치료되는 질환 증상과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 투여 횟수의 예는 하루에 1회, 1주일에 1회 및 2주일에 1회이다. 바람직한 투여 경로는 비경구 투여 경로, 예를 들면 정맥내 주입 경로이다. 모노클로날 항체-기재의 약물의 제제화는 당업계의 통상적인 기술 범위에 속한다. 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 결합 단백질, 예를 들면 모노클로날 항체는

동결건조되고, 투여 시점에 완충 염수로 재구성된다.

[0105] 결합 단백질은 단독으로 또는 다른 제약상 활성 성분과 함께 투여될 수 있다. 다른 활성 성분, 예를 들면 면역조절제는 결합 단백질과 함께 투여될 수 있거나, 또는 결합 단백질 투여 이전 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0106] 치료적 용도를 위한 결합 단백질을 함유하는 제제는 통상적으로 제약상 허용되는 담체와 조합된 결합 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 완충제, 담체 및 부형제를 의미하며, 이들은 음파 의학적 판단의 범위에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시키는데 사용하기 적합하고, 합당한 이점/위험 비율을 갖는다. 담체(들)은 제제의 다른 성분과 상용성이어야 하고 수혜자에게 유해하지 않아야 한다는 점에서 "허용되는" 것이어야 한다. 이와 관련하여, 제약상 허용되는 담체는 제약 투여와 상용성인 임의의 모든 완충제, 용매, 분산 매질, 코팅제, 등장성 및 흡수 지연 제제 등을 포함한다. 제약상 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 공지되어 있다.

[0107] 제제는 편리하게 투여량 단위 형태로 존재할 수 있고, 제약 업계에 공지된 임의의 방법을 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 목적하는 투여 경로와 상용성이 되도록 제제화되어야 한다. 투여 경로의 예로는 비경구 투여 또는 비-비경구 투여 경로, 예를 들면 정맥내, 피내, 흡입, 경피(국소), 경점막 및 직장 투여 경로가 있다. 경구 또는 비경구 투여에 유용한 용액은, 예를 들면 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)]에 기재된 바와 같은, 제약 업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0108] 경구 투여에 적합한 제제는 별도의 유닛, 예컨대 주사제, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 샤세, 정제, 트로키 또는 로젠지(이들은 각각 이미 정해진 양의 결합 단백질을 함유함); 분말 또는 과립 조성물; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 에멀젼 또는 유중수 에멀젼의 형태일 수 있다.

[0109] 비경구 투여에 적합한 제제는, 예를 들면 다음과 같은 성분을 포함한다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정된 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이팅제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성 조정에 사용되는 제제, 예컨대 염화나트륨 또는 덱스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정할 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰풀, 1회용 주사기 또는 다중 투여 바이알에 포함시킬 수 있다.

[0110] 일반적으로, 주사용 용도에 적합한 조성물은 수성 용액 (수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉각적인 제조에 사용되는 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체는 생리 식염수, 정균수, 크레모포르 ELTM (바스프(BASF), 미국 뉴저지주 파시파니 소재) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 이는 제조 및 보관 조건하에 안정해야 하며, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 맞서 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 분산 매질 또는 용매일 수 있다.

[0111] 제약 제제는 바람직하게는 멸균된다. 멸균은, 예를 들면 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 수행될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 상기 방법을 이용하는 멸균은 동결건조 및 재구성 이전에 또는 이후에 수행될 수 있다. 제약 조성물이 제제화되면, 이는 예를 들면 용액, 현탁액, 겔, 에멀젼 또는 고체로, 또는 탈수 또는 동결건조된 분말로 바이알에 보관할 수 있다.

[0112] (2) 진단적 적용

[0113] 결합 단백질이 시험관내 또는 생체내에서 진단 목적으로 사용되는 경우, 결합 단백질은 통상적으로 검출가능한 잔기로 직접 또는 간접적으로 표지한다. 검출가능한 잔기는 직접 또는 간접적으로 검출가능한 신호를 생성할 수 있는 임의의 잔기일 수 있다. 예를 들면, 검출가능한 잔기는 방사성동위원소, 예컨대 ^{3}수소 (^{3}H), ^{14}탄소 (^{14}C), ^{32}인 (^{32}P), ^{35}황 (^{35}S), 또는 ^{125}요오드 (^{125}I); 형광 또는 화학발광 화합물, 예컨대 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민 또는 루시페린; 효소, 예컨대 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다제 또는 양고추냉이 퍼록시다제; 스핀 프로브, 예컨대 스핀 표지; 또는 착색 입자, 예를 들면 라텍스 또는 금 입자일 수 있다. 결합 단백질은, 예를 들면 문헌 [Hunter et al. (1962) Nature 144: 945]; [David et al. (1974) Biochemistry 13: 1014]; [Pain et al. (1981) J. Immunol. Meth. 40: 219]; 및 [Nygren (1982) J. Histochem. and Cytochem. 30: 407]에 기재된 바와 같은, 당업계에 공지된 다수의 접근법을 이용하여 검출가능한 잔기에 컨쥬게이션시킬

수 있는 것으로 이해된다. 표지는, 예를 들면 육안으로 또는 분광광도계 또는 다른 검출기의 도움으로 검출될 수 있다.

[0114] 결합 단백질은 당업계에서 이용가능한 광범위한 면역검정 기술에 사용될 수 있다. 면역검정의 예로는, 예를 들면 샌드위치 면역검정, 경쟁 면역검정, 면역조직화학 절차가 있다.

[0115] 샌드위치 면역검정에서, 분석물질 또는 관심있는 항원에 결합하는 2가지 항체가 사용되며, 예를 들면 하나의 항체는 고체 지지체이 고정되어 있고, 다른 하나는 용액 중에 유리되어 있으며 검출가능한 잔기로 표지되어 있다. 항원을 함유하는 샘플이 이 시스템에 도입되면, 항원은 고정된 항체 및 표지된 항체 둘 모두에 결합하여 지지체의 표면 상에 "샌드위치" 면역 복합체를 형성한다. 복합체화된 단백질은 결합되지 않은 샘플 성분 및 잉여량의 표지된 항체를 세척하여 제거하고, 고체의 표면 상에서 단백질에 복합체화된 표지된 항체의 양을 측정하여 검출한다. 다르게는, 용액 중에 유리된 항체를 유리 항체에 결합하는 검출가능한 잔기로 표지된 제3의 항체로 검출할 수 있다. 면역학적 검정 설계, 이론 및 프로토콜에 대한 상세한 검토는 다수의 문헌, 예컨대 문헌 [Butt, ed., (1984) Practical Immunology, Marcel Dekker, New York]; [Harlow et al. eds. (1988) Antibodies, A Laboratory Approach, Cold Spring Harbor Laboratory]; 및 [Diamandis et al., eds. (1996) Immunoassay, Academic Press, Boston]에서 찾아볼 수 있다.

[0116] 표지된 결합 단백질은 수혜자에서 관심있는 특정 조직에 영상화제를 표적화시킬 수 있어 생체내 영상화제로서 유용한 것으로 여겨진다. 생체내 영상화에 바람직한 원거리 검출가능한 잔기는 방사성 원자 테크네튬$^{-99m}$ (^{99m}Tc) (약 6시간의 반감기를 갖는 감마 방출체)을 포함한다. 또한 생체내 영상화에 유용한 비-방사성 잔기는 니트록시드 스핀 표지 뿐만 아니라 란탄족 및 전이 금속 이온을 포함하며, 이들은 모두 계내에서 양자 이완을 유도한다. 면역영상화 이외에도, 복합체화된 방사성 잔기는 표적화된 세포를 파괴하는 표준 방사선면역요법 프로토콜에 사용될 수 있다. 고투여량 방사선면역요법에 바람직한 뉴클레오티드는 방사성 원자 ^{90}이트륨 (^{90}Yt), ^{131}요오드 (^{131}I) 및 ^{111}인듐 (^{111}In)을 포함한다. 결합 단백질은 영상화 분야에 공지된 커플링 기술을 이용하여 ^{131}I, ^{111}In 및 ^{99m}TC로 표지할 수 있다. 이와 유사하게, 영상화제의 제조 및 투여 절차 뿐만 아니라 영상의 포착 및 처리 절차가 영상화 분야에 공지되어 있으며, 이에 따라 본원에서는 상세하게 논의하지 않는다. 이와 유사하게, 항체-기재의 면역요법의 수행 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,534,254호를 참조한다.

[0117] 명세서 전반에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 함유하거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우, 조성물은 또한 본질적으로 언급된 성분으로 구성되거나 또는 이들로 구성되는 것으로 여겨진다. 이와 유사하게, 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 함유하거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우, 공정은 또한 본질적으로 언급된 공정 단계로 구성되거나 또는 이들로 구성된다. 달리 지시된 경우를 제외하고, 단계의 순서 또는 특정 활동을 수행하는 순서는 본 발명이 실시가능한 경우라면 중요하지 않다. 또한, 달리 언급되지 않는 한, 둘 이상의 단계 또는 활동이 동시에 수행될 수 있다.

실 시 예

[0118] 하기 실시예에서는 다수의 항-hHGF 모노클로날 항체의 생성 및 특성화에 대해 논의한다.

[0119] **실시예 1 - 항-hHGF 모노클로날 항체의 생성**

[0120] 본 실시예는 다수의 항-hHGF 모노클로날 항체의 생성에 대해 기재하고 있다.

[0121] 반복적 면역화 다중 부위 (RIMMS) 프로토콜에 따라 MBS사(MBS Inc., 미국 메인주 포틀랜드 소재)에서 면역화, 융합 및 일차 스크리닝을 수행하였다. 5마리의 AJ 마우스 및 5마리의 Balb/c 마우스를 재조합 인간 HGF (R&D 시스템즈(R&D Systems), 미국 미네소타주 미네아폴리스 소재; 카달로그 번호 294-HGN-025)로 면역화시켰다. 효소 연결 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 최고 항-HGF 활성을 나타내는 혈청을 갖는 2마리의 마우스를 선택하여 이후의 융합에 사용하였다. 적절한 마우스로부터 비장 및 림프절을 회수하였다. 이어서, B-세포를 회수하고, 골수종 종과 융합시켰다. 융합 생성물을 하나 이상의 플레이트 상에서 연속적으로 클론형성 농도에 가까이 희석하였다. 생성된 융합물로부터의 상층액을 이들의 hHGF로의 결합에 대해 ELISA로 스크리닝하였다. HGF에 대한 항체를 함유하는 것으로 확인된 상층액을 아래 실시예에 논의된 바와 같은 시험관내 기능 시험에 의해 추가로 특성화하였다. 하이브리도마의 패널을 선별하고, 하이브리도마를 서브클로닝하여 증식시켰다. 이어서, 모노클로날 항체를 단백질 A/G 수지 상에서 표준 조건하에 친화도 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0122] **실시예 2 - 항-hHGF 모노클로날 항체의 서열 분석**

[0123] 본 실시예는 실시예 1에서 생성된 항-hHGF 모노클로날 항체의 이소타입 및 서열 분석에 대해 기재하고 있다.

[0124] a. HGF 쥐과동물 모노클로날 항체 이소타입의 결정

[0125] 이소스트립(IsoStrip) 마우스 모노클로날 항체 이소타이핑(Isotyping) 키트를 제조자 (로쉐 어플라이드 사이언스; Roche Applied Science)의 지시에 따라 사용하여 각각의 모노클로날 항체의 경쇄 유형 및 중쇄 이소타입을 결정하였다.

[0126] 모든 항체는 κ 이뮤노글로불린 경쇄 및 IgG1 이뮤노글로불린 중쇄를 함유하는 것으로 결정되었다.

[0127] b. 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 결정

[0128] RNeasy 미니프렙(Miniprep) 키트를 제조자 (키아젠 벤로(Qiagen Venlo), 네덜란드 소재)의 지시에 따라 사용하여 각각의 모노클로날 하이브리도마 세포주로부터 총 RNA를 추출하였다. 5' RACE (cDNA 말단의 고속 증폭)의 목적을 위해 올리고뉴클레오티드 프라이머 BD SMART II A (5' aagcagtggtatcaacgcagagtacgcggg 3' (서열 85) 및 5' RACE CDS 프라이머 (5' ttttttttttttttttttttttttttvn 3', 여기서 v = a, g 또는 c 및 n = a, g, c 또는 t) (서열 86)를 사용하고, BD SMART(상표명) RACE cDNA 증폭 키트를 제조자 (클론텍; Clontech)의 지시에 따라 사용하여 전장 제1 가닥 cDNA를 생성하였다.

[0129] 확장 고성능 PCR 시스템 (로쉐 어플라이드 사이언스)을 제조자의 지시에 따라 사용하여 PCR (중합효소 연쇄 반응)에 의해 이뮤노글로불린 κ쇄 및 중쇄 (IgG1)의 가변 영역을 증폭시켰다. 중쇄 가변 영역은 5' 올리고뉴클레오티드 프라이머 믹스인 유니버셜 프라이머 믹스 A (5' ctaatacgactcactatagggcaagcagtggtatcaacgcagagt 3' (서열 87) 및 5' ctaatacgactcactatagggc 3' (서열 88)의 믹스) 및 3' IgG1 불변 영역 특이적 프라이머인 5' tatgcaaggcttacaaccaca 3' (서열 89) 또는 5' gccagtggatagacagatgggggtgtcg 3' (서열 90)를 사용하여 증폭시켰다. κ 쇄 가변 영역은 5' 올리고뉴클레오티드 프라이머 믹스인 유니버셜 프라이머 믹스 A 및 3' κ 불변 영역 특이적 프라이머인 5' ctcattcctgttgaagctcttgacaat 3' (서열 91) 또는 5' cgactgaggcacctccagatgtt 3' (서열 92)를 사용하여 증폭시켰다.

[0130] 개별 PCR 생성물을 아가로스 겔 전기영동에 의해 분획화하고, 키아퀵(Qiaquick) 겔 정제 키트를 제조자 (키아젠; Qiagen)의 지시에 따라 사용하여 정제하였다. 이후에 토포이소머라제 기재의 클로닝 키트 TOPO TA 클로닝(등록상표) 키트 (pCR(등록상표)2.1-TOPO(등록상표) 벡터 포함)를 제조자 (인비트로젠(Invitrogen), 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)의 지시에 따라 사용하여 PCR 생성물을 pCR2.1 TOPO 플라스미드에 클로닝하고, 표준 형질전환 기술을 이용하여 DH5 박테리아에 형질전환시켰다. 아젠커트 바이오사이언스(Agencourt Bioscience)에서 T7 (5' TAATACGACTCACTATAGGG 3') (서열 93), M13 정방향 프라이머 (5' GTAAAACGACGGCCAGT 3') (서열 94) 및 M13 역방향 프라이머 (5'CAGGAAACAGCTATGACC 3') (서열 95)를 사용하여 표준 디데옥시 DNA 서열분석 방법에 의해 형질전환된 박테리아 클론으로부터 단리된 플라스미드 DNA의 서열을 분석하여 가변 영역 서열의 서열을 확인하였다. 서열을 벡터 NTI 소프트웨어 (인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재) 및 IMGT/V-Quest 웹서버 (http://imgt.cines.fr/textes/vquest)를 사용하여 분석하여 가변 영역 서열을 확인 및 확정하였다.

[0131] c. 1A3, 1D3, 1F3 및 2B8 κ 및 IgG1 쇄에 대한 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄 불변 영역 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 결정

[0132] 1A3, 1D3 및 1F3 IgG1 쇄에 대한 전장 cDNA는 정방향 프라이머 5' ggggacaagtttgtacaaaaaagcaggctgccaccatgaactttgggctcagattgattttcc 3' (출발 코돈 - 밑줄) (서열 96) 및 역방향 프라이머 5' ggggaccactttgtacaagaaagctgggttcatttaccaggagagtgggagagg 3' (정지 코돈 - 밑줄) (서열 97)를 사용하여 상기 생성된 cDNA로부터 PCR로 증폭시켰다. 2B8 IgG1 쇄에 대한 전장 cDNA는 정방향 프라이머 5' ggggacaagtttgtacaaaaaagcaggctgccaccatgggatggagctatatcatcctcttt 3' (출발 코돈 - 밑줄) (서열 98) 및 역방향 프라이머 5' ggggaccactttgtacaagaaagctgggttcatttaccaggagagtgggagag 3' (정지 코돈 - 밑줄) (서열 99)를 사용하여 상기 생성된 cDNA로부터 증폭시켰다.

[0133] 2B8 κ 쇄에 대한 전장 cDNA는 정방향 프라이머 5' ggggacaagtttgtacaaaaaagcaggctgccaccatggaatcacagactctggtcttcata 3' (출발 코돈 - 밑줄) (서열 100) 및 역방향 프라이머 5' ggggaccactttgtacaagaaagctgggtctaacactcattcctgttgaagctc 3' (정지 코돈 - 밑줄) (서열 101)를 사용하여 증폭시켰다. PCR 단편을 게이트웨이(Gateway) BP 재조합 반응 (인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼

스배드 소재)에 의해 pDONR221 (인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)에 서브클로닝하고, 아젠커트 바이오사이언스에서 표준 디데옥시 DNA 서열분석 방법에 의해 서열을 분석하여 불변 영역의 서열을 확인하고, 가변 영역 서열을 추가로 확정하였다.

[0134] d. 서열 분석

[0135] IMGT/V-QUEST 웹서버 소프트웨어 (http://imgt.cines.fr/textes/vquest/)를 사용하여 가변 영역 (정상 텍스트)을 확인하였다. 신호 펩티드 서열은 확인된 가변 영역의 상류에 위치한 인-프레임(in frame) 출발 코돈(ATG)의 확인에 기초하여 예측하였다. 신호 펩티드 서열을 확인하고, 밑줄로 표시하였다.

[0136] 각각의 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드는 가변/불변 영역 연결에 의해 생성된 다음 코돈의 제1 염기이다. 이 뉴클레오티드는 그 엑손의 일부이므로 가변 영역에 포함된다. 아래 열거된 불변 영역의 아미노산 서열은 상기 연결 코돈의 번역물을 포함한다.

[0137] 완전한 중쇄 또는 κ쇄 항체 서열을 생성하기 위해, 아래 언급된 가변 영역 서열을 이들의 각 불변 영역 서열과 합하였다 (신호 서열 - 밑줄).

[0138] (1) 1A3 중쇄 가변 영역 (서열 1)

```
1    atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa
61   gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc
121  tgtgcagcct ctgaattcac tttcagtaac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca
181  gagaagaggc tgcagtgggt cgcatacatt agtcctggtg gtggtagctc ctactatcca
241  gccagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
301  caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acaaggggat
361  ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc
421  tcag
```

[0139]

[0140] (2) 1A3 κ 경쇄 가변 영역 (서열 3)

```
1    atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt
61   gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgttt ctgtgggaga aactgtcacc
121  atcacatgtc gagcaagtga gaatatttat agtaatttag catggtatca gcagaaacag
181  ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca
241  aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca agatcaacag cctgcagtct
301  gaagattttg ggacttatta ctgtcaacat ttttgggggta ctccgtacac gttcggaggg
361  gggaccaagc tggaaataaa ac
```

[0141]

[0142] (3) 2B8 중쇄 가변 영역 (서열 11)

```
1    atgggatgga gctatatcat cctcttttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag
61   gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaagctgtcc
121  tgcaaggctt ctggctacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgaa tcagaggcct
181  ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
241  gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg
301  caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactatgtt
361  ggtagcatct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag
```

[0143]

[0144] (4) 2B8 κ 경쇄 가변 영역 (서열 13)

```
1    atggaatcac agactctggt cttcatatcc atactgctct ggttatatgg tgctgatggg
61   aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc
121  ttgagctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtatca acagaaacca
181  gcgcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggaacactgg ggtccccgat
241  cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcgggct
301  gaagaccttg cagattatca ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gttcggaggg
361  gggaccaggc tggaaataaa ac
```

[0145]

[0146] (5) 2F8 중쇄 가변 영역 (서열 21)

1 atggaatgga gctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactgccag
61 gtccagctga agcagtctgg agctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagatgtcc
121 tgcaaggctt ctggctacac cttcactacc tactatatac actgggtgaa tcagaggcct
181 ggacagggcc ttgagtggat tggaaagatt ggtcctggaa gtggtagtac ttactacaat
241 gagatgttca aagacaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg
301 cagctcagca gcctgacatc tgacgactct gcggtctatt tctgtgcaag aaggggactg
[0147] 361 ggacgtggct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag

[0148] (6) 2F8 κ 경쇄 가변 영역 (서열 23)

1 atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt
61 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc
121 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta atagttatat caactggtac
181 caacagaaac caggacagcc acccaaagtc ctcatctatg ttgcatccaa tctagaatct
241 gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat
301 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtattga ggatcctccc
[0149] 361 acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac

[0150] (7) 3B6 중쇄 가변 영역 (서열 31)

1 atggaatggc cttgtatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgaaggtgt ccactcccag
61 gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggtcctcagt gaagatttcc
121 tgcaaggctt ctggctatgt attcagtagc tactggatga actgggtgaa gcagaggcct
181 ggacagggtc ttgagtggat tggacagatt tatcctggag atggtgatag taactacaat
241 ggaaacttca agggtaaagc cacactgact gcagacaaat cctccagtac agcctacatg
301 cagctcagca gcctaacatc tgaggactct gcggtctatt tctgtgcatc ccagctcggg
[0151] 361 ctacgtgaga actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcag

[0152] (8) 3B6 κ 경쇄 가변 영역 (2개의 가능한 ATG 출발 코돈 (대문자)) (서열 33)

1 ATGgacATGa ggacccctgc tcagtttctt ggaatcttgt tgctctggtt tccaggtatc
61 aaatgtgaca tcaagatgac ccagtctcca tcttccatgt atgcatctct aggagagaga
121 gtcacaatca cttgcaaggc gagtcaggac attaaaagct atttaagctg gttccagcag
181 aaaccaggga aatctcctaa gaccctgatc tatcgtgtaa acagattggt agatggggtc
241 ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg caagattctt ctctcaccat caccagcctg
301 gagaatgaag atatgggaat ttattattgt ctacagtatg atgagtttcc gttcacgttc
[0153] 361 ggaggggga ccaagctgga aataaagc

[0154] (9) 3D11 중쇄 가변 영역 (서열 41)

1 atggctgtcc cggtgctgtt cctctgcctg gttgcatttc caagctgtgt cctgtccag
61 gtacagctga aggagtcagg acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact
121 tgcactgtct ctgggttttc attaaccagc tatagtttac actgggttcg ccagcctcca
181 ggaaagggtc tggaatggct gggagtaata tgggctggtg gaaacacaaa ttataattcg
241 tctctcatgt ccagactgac catcaggaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa
301 atgaacagtc tgcaaactga tgacacagcc atgtactact gtgccagaga gaggtttgct
[0155] 361 tactggggcc aagggactct ggtcactgtc tctgcag

[0156] (10) 3D11 κ 경쇄 가변 영역 (서열 43)

1 atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcctcagt caaaatatcc
61 agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatatcc aggggagaag
121 gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgcactggta ccagcagaag
181 tcaggcacct cccccaaaag atggatttat gacacatcca aactggcttc tggagtccct
241 gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactccc tcacaatcag tagtatggag
301 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtaacccact cacgttcggt
[0157] 361 gctgggacca agctggagct gaaac

[0158] (11) 1D3 중쇄 가변 영역 (서열 51)

```
1    atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa
61   gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc
121  tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca
181  gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca
241  gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc cgagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
301  caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatatatt actgtgtgag acaaggggat
361  ggttattacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt catcgtctcc
421  tcag
```

[0159]

[0160] (12) 1D3 κ 경쇄 가변 영역 (서열 53)

```
1    atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgtcagatgt
61   gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc
121  atcacatgtc gaacaagtga gaatatttac agtaatttag cgtggtatca gcagaaacag
181  ggaaaatctc ctcagctcct aatctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca
241  aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca ggatcaacag cctgcagtct
301  gaagattttg ggaggtatta ctgtcaacat ttttgggggga ctccgtacac gttcggaggg
361  gggaccaaac tggaaataaa ac
```

[0161]

[0162] (13) 1F3 중쇄 가변 영역 (서열 61)

```
1    atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgag
61   gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagtctg gagggtccct gaaactctcc
121  tgtgcggcct ctggattcac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca
181  gagaagaggc tggagtgggt cgcatatatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca
241  gacagtgtga agggtcgatt caccatctct agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
301  caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggggat
361  ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc
421  tcag
```

[0163]

[0164] (14) 1F3 κ 경쇄 가변 영역 (서열 63)

```
1    atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt
61   gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc
121  atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag
181  ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgat gcaacacact taccagatgg tgtgccatca
241  aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca gatcaacag cctgcagtct
301  gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgggggta ctccgtacac gtttggaggg
361  gggaccagac tggaaattaa ac
```

[0165]

[0166] (15) 3A12 중쇄 가변 영역 (서열 71)

```
1    atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa
61   gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaaatctcc
121  tgtgcagcct ctggatttac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca
181  gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca
241  gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
301  caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggagat
361  ggttactatg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc
421  tcag
```

[0167]

[0168] (16) 3A12 κ 경쇄 가변 영역 (서열 73)

```
1   atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt
61  gacatccaga tgactcagtc gccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc
121 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac attaatttag catggtatca gcagaaacag
181 ggaaaatctc ctcagctcct ggtccatgct gcaacaaagt tagcagatgg tgtgccatca
241 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct
301 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat tttggggta ctccgtacac gttcggaggg
361 gggaccaaac tagaaataaa ac
```

[0169]

[0170] (17) 참조 마우스 IgG1 중쇄 불변 영역 (J00453) (서열 81)

```
1   ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc caaactaact
61  ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg acagtgacct
121 ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg gagtctgacc
181 tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagccc tcggcccagc gagaccgtca
241 cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt gtgcccaggg
301 attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc ttcatcttcc
361 ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg tgtgttgtgg
```

[0171]

```
421 tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat gatgtggagg
481 tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc cgctcagtca
541 gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa tgcagggtca
601 acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa ggcagaccga
661 aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag gataaagtca
721 gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag tggcagtgga
781 atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catgaacacg aatggctctt
841 acttcgtcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga aatactttca
901 cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc ctctcccact
961 ctcctggtaa atga
```

[0172]

[0173] (18) 1A3, 1D3, 1F3 및 2B8에 대해 결정된 마우스 IgG1 중쇄 불변 영역 (AJ 종 마우스로부터 유래됨) (서열 82)

```
1   ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc caaactaact
61  ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg acagtgacct
121 ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg cagtctgacc
181 tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc gagaccgtca
241 cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt gtgcccaggg
301 attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc ttcatcttcc
361 ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg tgtgttgtgg
421 tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat gatgtggagg
481 tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc cgctcagtca
541 gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa tgcagggtca
601 acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa ggcagaccga
661 aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag gataaagtca
721 gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag tggcagtgga
781 atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca gatggctctt
841 acttcgtcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga aatactttca
901 cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc ctctcccact
961 ctcctggtaa atga
```

[0174]

[0175] (19) 1D3, 1F3 및 2B8에 대해 결정된 참조 마우스 κ 경쇄 불변 영역 (V00807) 및 마우스 κ 경쇄 불변 영역 (AJ 종 마우스로부터 유래됨) (서열 83)

```
1    gggctgatgc tgcaccaact gtatccatct tcccaccatc cagtgagcag ttaacatctg
61   gaggtgcctc agtcgtgtgc ttcttgaaca acttctaccc caaagacatc aatgtcaagt
121  ggaagattga tggcagtgaa cgacaaaatg gcgtcctgaa cagttggact gatcaggaca
181  gcaaagacag cacctacagc atgagcagca ccctcacgtt gaccaaggac gagtatgaac
241  gacataacag ctatacctgt gaggccactc acaagacatc aacttcaccc attgtcaaga
301  gcttcaacag gaatgagtgt tag
```

[0176]

[0177] (20) 1D3, 1F3 및 2B8에 비해 하나의 변형된 뉴클레오티드 (밑줄)를 함유하는 1A3에 대해 결정된 마우스 κ 경쇄 불변 영역 (서열 84)

```
1    gggctgatgc tgcaccaact gtatccatct tcccaccatc cagtgagcag ttaacatctg
61   gaggtgcctc agtcgtgtgc ttcttgaaca acttctaccc caaagacatc aatgtcaagt
121  ggaagattga tggcagtgaa cgacaaaatg gcgtcctgaa cagttggact gatcaggaca
181  gcaaagacag cacctacagc atgagcagca ccctcatgtt gaccaaggac gagtatgaac
241  gacataacag ctatacctgt gaggccactc acaagacatc aacttcaccc attgtcaaga
301  gcttcaacag gaatgagtgt tag
```

[0178]

[0179] 실시예 1에서 생성된 항체에 대한 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 정하는 아미노산 서열은 각각 도 2에 열거되어 있다. 이들 서열은 각각 서로 정렬되어 있으며, 신호 펩티드, CDR_1, CDR_2 및 CDR_3을 정하는 서열은 상자 기호로 구분한다. 도 3은 각 항체에 대한 별도의 CDR_1, CDR_2 및 CDR_3 서열의 정렬을 보여준다.

[0180] 실시예 1에서 생성된 각각의 항체에 대한 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 정하는 아미노산 서열은 각각 도 4에 열거되어 있다. 이들 서열은 각각 서로 정렬되어 있으며, 신호 펩티드, CDR_1, CDR_2 및 CDR_3을 정하는 서열은 상자 기호로 구분한다. 도 5는 각 항체에 대한 별도의 CDR_1, CDR_2 및 CDR_3 서열의 정렬을 보여준다.

[0181] 편의상, 표 1은 상기 본 실시예에서 논의된 항체 서열과 서열 목록에 제시된 것 사이의 대응을 보여주는 색인 차트를 제공한다.

표 1

[0182]

서열	단백질 또는 핵산
1	중쇄 가변 영역 1A3 – 핵산
2	중쇄 가변 영역 1A3 – 단백질
3	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 1A3 – 핵산
4	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 1A3 – 단백질
5	중쇄 CDR_1 1A3
6	중쇄 CDR_2 1A3
7	중쇄 CDR_3 1A3
8	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 1A3
9	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 1A3
10	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 1A3
11	중쇄 가변 영역 2B8 – 핵산
12	중쇄 가변 영역 2B8 – 단백질
13	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 2B8 – 핵산
14	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 2B8 – 단백질
15	중쇄 CDR_1 2B8
16	중쇄 CDR_2 2B8
17	중쇄 CDR_3 2B8
18	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 2B8
19	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 2B8
20	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 2B8
21	중쇄 가변 영역 2F8 – 핵산
22	중쇄 가변 영역 2F8 – 단백질
23	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 2F8 – 핵산
24	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 2F8 – 단백질
25	중쇄 CDR_1 2F8
26	중쇄 CDR_2 2F8
27	중쇄 CDR_3 2F8
28	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 2F8
29	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 2F8
30	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 2F8
31	중쇄 가변 영역 3B6 – 핵산
32	중쇄 가변 영역 3B6 – 단백질
33	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 3B6 – 핵산
34	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 3B6 – 단백질
35	중쇄 CDR_1 3B6
36	중쇄 CDR_2 3B6
37	중쇄 CDR_3 3B6
38	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 3B6
39	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 3B6
40	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 3B6

서열	단백질 또는 핵산
41	중쇄 가변 영역 3D11 – 핵산
42	중쇄 가변 영역 3D11 – 단백질
43	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 3D11 – 핵산
44	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 3D11 – 단백질
45	중쇄 CDR_1 3D11
46	중쇄 CDR_2 3D11
47	중쇄 CDR_3 3D11
48	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 3D11
49	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 3D11
50	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 3D11
51	중쇄 가변 영역 1D3 – 핵산
52	중쇄 가변 영역 1D3 – 단백질
53	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 1D3 – 핵산
54	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 1D3 – 단백질
55	중쇄 CDR_1 1D3
56	중쇄 CDR_2 1D3
57	중쇄 CDR_3 1D3
58	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 1D3
59	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 1D3
60	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 1D3
61	중쇄 가변 영역 1F3 – 핵산
62	중쇄 가변 영역 1F3 – 단백질
63	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 1F3 – 핵산
64	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 1F3 – 단백질
65	중쇄 CDR_1 1F3
66	중쇄 CDR_2 1F3
67	중쇄 CDR_3 1F3
68	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 1F3
69	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 1F3
70	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 1F3
71	중쇄 가변 영역 3A12 – 핵산
72	중쇄 가변 영역 3A12 – 단백질
73	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 3A12 – 핵산
74	경쇄 (κ 쇄) 가변 영역 3A12 – 단백질
75	중쇄 CDR_1 3A12
76	중쇄 CDR_2 3A12
77	중쇄 CDR_3 3A12
78	경쇄 (κ 쇄) CDR_1 3A12
79	경쇄 (κ 쇄) CDR_2 3A12
80	경쇄 (κ 쇄) CDR_3 3A12

[0183]

[0184] 또한, 편의상, 하기 서열은 본 실시예에 기재된 각 항체에 대해 실재 또는 고려되는 전장 중쇄 및 경쇄 서열 (즉, 가변 및 불변 영역 서열을 모두 함유)을 나타낸다. 쥐과동물 항체 2F8, 3A12, 3B6 및 3D11의 불변 영역의 서열은 분석되어 있지 않으나, 이들은 모두 AJ 종 마우스로부터 유래되었으므로 1D3, 1F3 및 2B8 항체와 동일한 불변 영역 서열 (서열 분석되어 있음)을 가질 것으로 가정함을 유의한다. 그러나, 본원에 기재된 가변 영역 서열은 당업자에게 공지된 다수의 다른 불변 영역 서열에 각각 라이게이션되어 활성 전장 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄를 생성할 수 있을 것으로 이해된다.

[0185] (1) 전장 1A3 중쇄 서열 (1A3 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 122)

```
   1 atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa
  61 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc
 121 tgtgcagcct ctgaattcac tttcagtaac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca
 181 gagaagaggc tgcagtgggt cgcatacatt agtcctggtg gtggtagctc ctactatcca
 241 gccagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
 301 caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acaaggggat
 361 ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc
 421 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact
 481 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg
 541 acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct
 601 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccccctcca gcacctggcc cagcgagacc
 661 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc
 721 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc
 781 ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt
 841 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg
 901 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca
 961 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg
1021 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga
1081 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa
1141 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag
1201 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc
1261 tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact
1321 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc
1381 cactctcctg gtaaatga
```

[0186]

[0187] (2) 전장 1A3 중쇄 서열 (1A3 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 123)

```
  1 evqlvesggg lvqpggslkl scaaseftfs nyymswvrqt pekrlqwvay ispgggssyy
 61 pasvkgrfti srdnakntly lqmsslksed tamyycargg dgyygdyamd ywgqgtsvtv
121 ssakttppsv yplapgsaaq tnsmvtlgcl vkgyfpepvt vtwnsgslss gvhtfpavlq
181 sdlytlsssv tvpsstwpse tvtcnvahpa sstkvdkkiv prdcgckpci ctvpevssvf
241 ifppkpkdvl titltpkvtc vvvdiskddp evqfswfvdd vevhtaqtqp reeqfnstfr
301 svselpimhq dwlngkefkc rvnsaafpap iektisktkg rpkapqvyti pppkeqmakd
361 kvsltcmitd ffpeditvew qwngqpaeny kntqpimdtd gsyfvyskln vqksnweagn
421 tftcsvlheg lhnhhteksl shspgk
```

[0188]

[0189] (3) 전장 1A3 경쇄 서열 (1A3 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 124)

```
   1 atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt
  61 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgttt ctgtgggaga aactgtcacc
 121 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttat agtaatttag catggtatca gcagaaacag
 181 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca
 241 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca agatcaacag cctgcagtct
 301 gaagattttg ggacttatta ctgtcaacat ttttgggta ctccgtacac gttcggaggg
 361 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
 421 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
 481 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcatg
 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag
```

[0190]

[0191] (4) 전장 1A3 경쇄 서열 (1A3 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 125)

```
  1 diqmtqspas lsvsvgetvt itcraseniy snlawyqqkq gkspqllvya atnladgvps
 61 rfsgsgsgtq fslkinslqs edfgtyyycqh fwgtpytfgg gtkleikrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlm
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec
```

[0192]

[0193] (5) 전장 2B8 중쇄 서열 (2B8 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 126)

```
   1 atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag
  61 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaagctgtcc
 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgaa tcagaggcct
 181 ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
 241 gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg
 301 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactatgtt
 361 ggtagcatct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agccaaaacg
 421 acaccccat ctgtctatcc actggccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg
 481 accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct
 541 ggatccctgt ccagcggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact
 601 ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac
 661 gttgcccacc cggccagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt
 721 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt ccccccaaag
 781 cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggtca cgtgtgttgt ggtagacatc
 841 agcaaggatg atcccgaggt ccagttcagc tggtttgtag atgatgtgga ggtgcacaca
 901 gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt
 961 cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca
1021 gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca
1081 caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc
1141 tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag
1201 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcgtc
1261 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct
1321 gtgttacatg agggcctgca caaccaccat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt
1381 aaatga
```

[0194]

[0195] (6) 전장 2B8 중쇄 서열 (2B8 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 127)

```
  1 qvqlqqpgae lvkpgtsvkl sckasgytft tywmhwvnqr pgqglewige inptnghtny
 61 nekfkskatl tvdkssstay mqlssltsed savyycarny vgsifdywgq gttltvssak
121 ttppsvypla pgsaaqtnsm vtlgclvkgy fpepvtvtwn sgslssgvht fpavlqsdly
181 tlsssvtvps stwpsetvtc nvahpasstk vdkkivprdc gckpcictvp evssvfifpp
241 kpkdvltitl tpkvtcvvvd iskddpevqf swfvddvevh taqtqpreeq fnstfrsvse
301 lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka pqvytipppk eqmakdkvsl
361 tcmitdffpe ditvewqwng qpaenyknтq pimdtdgsyf vysklnvqks nweagntftc
421 svlheglhnh htekslshsp gk
```

[0196]

[0197] (7) 전장 2B8 경쇄 서열 (2B8 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 128)

```
   1 atggaatcac agactctggt cttcatatcc atactgctct ggttatatgg tgctgatggg
  61 aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc
 121 ttgagctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtatca acagaaacca
 181 gcgcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggaacactgg ggtccccgat
 241 cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcgggct
 301 gaagaccttg cagattatca ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gttcggaggg
 361 gggaccaggc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
 421 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
 481 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag
```

[0198]

[0199] (8) 전장 2B8 경쇄 서열 (2B8 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 129)

[0200]
```
  1 nivmtqspks msmsvgervt lsckasenvv syvswyqqkp agspklliyg asnrntgvpd
 61 rftgsgsatd ftltissvra edladyhcgq synypytfgg gtrleikrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec
```

[0201] (9) 전장 2F8 중쇄 서열 (2F8 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 130)

[0202]
```
   1 atggaatgga gctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactgccag
  61 gtccagctga agcagtctgg agctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagatgtcc
 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcactacc tactatatac actgggtgaa tcagaggcct
 181 ggacagggcc ttgagtggat tggaaagatt ggtcctggaa gtggtagtac ttactacaat
 241 gagatgttca aagacaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg
 301 cagctcagca gcctgacatc tgacgactct gcggtctatt tctgtgcaag aagggactg
 361 ggacgtggct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agccaaaacg
 421 acaccccat ctgtctatcc actggccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg
 481 accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct
 541 ggatccctgt ccagcggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact
 601 ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac
 661 gttgcccacc cggccagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt
 721 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag
 781 cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggtca cgtgtgttgt ggtagacatc
 841 agcaaggatg atcccgaggt ccagttcagc tggtttgtag atgatgtgga ggtgcacaca
 901 gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt
 961 cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca
1021 gctttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca
1081 caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc
1141 tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag
1201 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcgtc
1261 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct
1321 gtgttacatg agggcctgca caaccaccat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt
1381 aaatga
```

[0203] (10) 전장 2F8 중쇄 서열 (2F8 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 131)

[0204]
```
   1 qvqlkqsgae lvrpgtsvkm sckasgytft tyyihwvnqr pgqglewigk igpgsgstyy
  61 nemfkdkatl tvdtssstay mqlssltsdd savyfcarrg lgrgfdywgq gttltvssak
 121 ttppsvypla pgsaaqtnsm vtlgclvkgy fpepvtvtwn sgslssgvht fpavlqsdly
 181 tlsssvtvps stwpsetvtc nvahpasstk vdkkivprdc gckpcictvp evssvfifpp
 241 kpkdvltitl tpkvtcvvvd iskddpevqf swfvddvevh taqtqpreeq fnstfrsvse
 301 lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka pqvytipppk eqmakdkvsl
 361 tcmitdffpe ditvewqwng qpaenyktq pimdtdgsyf vysklnvqks nweagntftc
 421 svlheglhnh hteksls hsp gk
```

[0205] (11) 전장 2F8 경쇄 서열 (2F8 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 132)

[0206]
```
   1 atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt
  61 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc
 121 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta atagttatat caactggtac
 181 caacagaaac caggacagcc acccaaagtc ctcatctatg ttgcatccaa tctagaatct
 241 gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat
 301 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtattga ggatcctccc
 361 acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
 421 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg
 481 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa
 541 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
 601 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag
```

[0207] (12) 전장 2F8 경쇄 서열 (2F8 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 133)

[0208]
```
  1 divltqspas lavslgqrat isckasqsvd ydgnsyinwy qqkpgqppkv liyvasnles
 61 giparfsgsg sgtdftlnih pveeedaaty ycqqsiedpp tfgagtklel kradaaptvs
121 ifppsseqlt sggasvvcfl nnfypkdinv kwkidgserq ngvlnswtdq dskdstysms
181 stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec
```

[0209] (13) 전장 3B6 중쇄 서열 (3B6 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 134)

```
   1 atggaatggc cttgtatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgaaggtgt ccactcccag
  61 gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggtcctcagt gaagatttcc
 121 tgcaaggctt ctggctatgt attcagtagc tactggatga actgggtgaa gcagaggcct
 181 ggacagggtc ttgagtggat tggacagatt tatcctggag atggtgatag taactacaat
 241 ggaaacttca agggtaaagc cacactgact gcagacaaat cctccagtac agcctacatg
 301 cagctcagca gcctaacatc tgaggactct gcggtctatt tctgtgcatc ccagctcggg
 361 ctacgtgaga actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcagcc
 421 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccca aactaactcc
 481 atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg
 541 aactctggat ccctgtccag cggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc
 601 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc
 661 tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat
 721 tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc
 781 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta
 841 gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg
 901 cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt
 961 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac
1021 agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag
1081 gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt
1141 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat
1201 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac
1261 ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc
1321 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct
1381 cctggtaaat ga
```

[0210]

[0211] (14) 전장 3B6 중쇄 서열 (3B6 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 135)

```
   1 qvqlqqsgae lvrpgssvki sckasgyvfs sywmnwvkqr pgqglewigq iypgdgdsny
  61 ngnfkgkatl tadkssstay mqlssltsed savyfcasql glrenyfdyw gqgttltvss
 121 akttppsvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt wnsgslssgv htfpavlqsd
 181 lytlsssvtv psstwpsetv tcnvahpass tkvdkkivpr dcgckpcict vpevssvfif
 241 ppkpkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve vhtaqtqpre eqfnstfrsv
 301 selpimhqdw lngkefkcrv nsaafpapie ktisktkgrp kapqvytipp pkeqmakdkv
 361 sltcmitdff peditvewqw ngqpaenykn tqpimdtdgs yfvysklnvq ksnweagntf
 421 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk
```

[0212]

[0213] (15) 전장 3B6 경쇄 서열 (3B6 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 136)

```
   1 ATGgacATGa ggaccctgc tcagtttctt ggaatcttgt tgctctggtt tccaggtatc
  61 aaatgtgaca tcaagatgac ccagtctcca tcttccatgt atgcatctct aggagagaga
 121 gtcacaatca cttgcaaggc gagtcaggac attaaaagct atttaagctg gttccagcag
 181 aaaccaggga aatctcctaa gaccctgatc tatcgtgtaa acagattggt agatggggtc
 241 ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg caagattctt ctctcaccat caccagcctg
 301 gagaatgaag atatgggaat ttattattgt ctacagtatg atgagtttcc gttcacgttc
 361 ggaggggga ccaagctgga aataaagcgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc
 421 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac
 481 ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc
 541 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc
 601 ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac
 661 aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g
```

[0214]

[0215] (16) 전장 3B6 경쇄 서열 (3B6 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 137)

```
   1 dikmtqspss myaslgervt itckasqdik sylswfqqkp gkspktliyr vnrlvdgvps
  61 rfsgsgsgqd ssltitslen edmgiyyclq ydefpftfgg gtkleikrad aaptvsifpp
 121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
 181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec
```

[0216]

[0217] (17) 전장 3D11 중쇄 서열 (3D11 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 138)

```
   1 atggctgtcc cggtgctgtt cctctgcctg gttgcatttc caagctgtgt cctgtcccag
  61 gtacagctga aggagtcagg acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact
 121 tgcactgtct ctgggttttc attaaccagc tatagtttac actgggttcg ccagcctcca
 181 ggaaagggtc tggaatggct gggagtaata tgggctggtg gaaacacaaa ttataattcg
 241 tctctcatgt ccagactgac catcaggaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa
 301 atgaacagtc tgcaaactga tgacacagcc atgtactact gtgccagaga gaggtttgct
 361 tactggggcc aagggactct ggtcactgtc tctgcagcca aaacgacacc cccatctgtc
 421 tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa actaactcca tggtgaccct gggatgcctg
 481 gtcaagggct atttccctga gccagtgaca gtgacctgga actctggatc cctgtccagc
 541 ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag tctgacctct acactctgag cagctcagtg
 601 actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc
 661 agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata
 721 tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc
 781 accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc
 841 gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc
 901 cgggaggagc agttcaacag cactttccgc tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag
 961 gactggctca atggcaagga gttcaaatgc agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc
1021 atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt
1081 ccacctcccg aggagcagat ggccaaggat aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac
1141 ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac
1201 aagaacactc agcccatcat ggacacagat ggctcttact tcgtctacag caagctcaat
1261 gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat actttcacct gctctgtgtt acatgagggc
1321 ctgcacaacc accatactga gaagagcctc tcccactctc ctggtaaatg a
```

[0218]

[0219] (18) 전장 3D11 중쇄 서열 (3D11 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 139)

```
  1 qvqlkesgpg lvapsqslsi tctvsgfslt syslhwvrqp pgkglewlgv iwaggntnyn
 61 sslmsrltir kdnsksqvfl kmnslqtddt amyycarerf aywgggtlvt vsaakttpps
121 vyplapgsaa qtnsmvtlgc lvkgyfpepv tvtwnsgsls sgvhtfpavl qsdlytlsss
181 vtvpsstwps etvtcnvahp asstkvdkki vprdcgckpc ictvpevssv fifppkpkdv
241 ltitltpkvt cvvvdiskdd pevqfswfvd dvevhtaqtq preeqfnstf rsvselpimh
301 qdwlngkefk crvnsaafpa piektisktk grpkapqvyt ipppkeqmak dkvsltcmit
361 dffpeditve wqwngqpaen ykntqpimdt dgsyfvyskl nvqksnweag ntftcsvlhe
421 glhnhhteks lshspgk
```

[0220]

[0221] (19) 전장 3D11 경쇄 서열 (3D11 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 140)

```
   1 atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcctcagt caaaatatcc
  61 agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatatcc aggggagaag
 121 gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgcactggta ccagcagaag
 181 tcaggcacct ccccaaaag atggatttat gacacatcca aactggcttc tggagtccct
 241 gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactccc tcacaatcag tagtatggag
 301 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtaacccact cacgttcggt
 361 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca
 421 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc
 481 taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc
 541 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc
 601 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag
 661 acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag
```

[0222]

[0223] (20) 전장 3D11 경쇄 서열 (3D11 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 141)

```
  1 givltqspai msaypgekvt mtcsasssvs ymhwyqqksg tspkrwiydt sklasgvpar
 61 fsgsgsgtsy sltissmeae daatyycqqw ssnpltfgag tklelkrada aptvsifpps
121 seqltsggas vvcflnnfyp kdinvkwkid gserqngvln swtdqdskds tysmsstltl
181 tkdeyerhns ytceathkts tspivksfnr nec
```

[0224]

[0225] (21) 전장 1D3 중쇄 서열 (1D3 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 142)

```
   1 atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa
  61 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc
 121 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca
 181 gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca
 241 gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc cgagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
 301 caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatatatt actgtgtgag acaaggggat
 361 ggttattacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt catcgtctcc
 421 tcagccaaaa cgacacccca atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact
 481 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg
 541 acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct
 601 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccctccca gcacctggcc cagcgagacc
 661 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc
 721 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc
 781 ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt
 841 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg
 901 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca
 961 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg
1021 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga
1081 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa
1141 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag
1201 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc
1261 tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact
1321 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc
1381 cactctcctg gtaaatga
```

[0226]

[0227] (22) 전장 1D3 중쇄 서열 (1D3 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 143)

```
  1 evqlvesggg lvqpggslkl scaasgftfs dyymswvrqt pekrlewvay issgggstyy
 61 pdsvkgrfti srdnaktnly lqmsslksed taiyycvrqg dgyygdyamd ywgqgtsviv
121 ssakttppsv yplapgsaaq tnsmvtlgcl vkgyfpepvt vtwnsgslss gvhtfpavlq
181 sdlytlsssv tvpsstwpse tvtcnvahpa sstkvdkkiv prdcgckpci ctvpevssvf
241 ifppkpkdvl titltpkvtc vvvdiskddp evqfswfvdd vevhtaqtqp reeqfnstfr
301 svselpimhq dwlngkefkc rvnsaafpap iektisktkg rpkapqvyti pppkeqmakd
361 kvsltcmitd ffpeditvew qwngqpaeny kntqpimdtd gsyfvyskln vqksnweagn
421 tftcsvlheg lhnhhteksl shspgk
```

[0228]

[0229] (23) 전장 1D3 경쇄 서열 (1D3 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 144)

```
   1 atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgtcagatgt
  61 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc
 121 atcacatgtc gaacaagtga gaatatttac agtaatttag cgtggtatca gcagaaacag
 181 ggaaaatctc ctcagctcct aatctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca
 241 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca ggatcaacag cctgcagtct
 301 gaagattttg ggaggtatta ctgtcaacat ttttgggggga ctccgtacac gttcggaggg
 361 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
 421 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
 481 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag
```

[0230]

[0231] (24) 전장 1D3 경쇄 서열 (1D3 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열

145)

```
  1 diqmtqspas lsvsvgetvt itcrtseniy snlawyqqkq gkspqlliya atnladgvps
 61 rfsgsgsgtq fslrinslqs edfgryycqh fwgtpytfgg gtkleikrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec
```

[0232]

[0233] (25) 전장 1F3 중쇄 서열 (1F3 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 146)

```
   1 atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgag
  61 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagtctg gagggtccct gaaactctcc
 121 tgtgcggcct ctggattcac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca
 181 gagaagaggc tggagtgggt cgcatatatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca
 241 gacagtgtga agggtcgatt caccatctct agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
 301 caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggggat
 361 ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc
 421 tcagccaaaa cgacacccca atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact
 481 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg
 541 acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct
 601 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc
 661 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc
 721 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc
 781 ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt
 841 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg
 901 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca
 961 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg
1021 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga
1081 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa
1141 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag
1201 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc
1261 tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact
1321 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc
1381 cactctcctg gtaaatga
```

[0234]

[0235] (26) 전장 1F3 중쇄 서열 (1F3 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 147)

```
  1 evqlvesggg lvqsggslkl scaasgftfs nyfmswvrqt pekrlewvay issgggstyy
 61 pdsvkgrfti srdnakntly lqmsslksed tamyycvrqg dgyygdyamd ywgqgtsvtv
121 ssakttppsv yplapgsaaq tnsmvtlgcl vkgyfpepvt vtwnsgslss gvhtfpavlq
181 sdlytlsssv tvpsstwpse tvtcnvahpa sstkvdkkiv prdcgckpci ctvpevssvf
241 ifppkpkdvl titltpkvtc vvvdiskddp evqfswfvdd vevhtaqtqp reeqfnstfr
301 svselpimhq dwlngkefkc rvnsaafpap iektisktkg rpkapqvyti pppkeqmakd
361 kvsltcmitd ffpeditvew qwngqpaeny kntqpimdtd gsyfvyskln vqksnweagn
421 tftcsvlheg lhnhhteksl shspgk
```

[0236]

[0237] (27) 전장 1F3 경쇄 서열 (1F3 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 148)

```
   1 atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt
  61 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc
 121 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag
 181 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgat gcaacacact taccagatgg tgtgccatca
 241 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca agatcaacag cctgcagtct
 301 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gtttggaggg
 361 gggaccagac tggaaattaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
 421 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
 481 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacatàac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag
```

[0238]

[0239] (28) 전장 1F3 경쇄 서열 (1F3 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 149)

```
  1 diqmtqspas lsvsvgetvt itcraseniy snlawyqqkq gkspqllvyd athlpdgvps
 61 rfsgsgsgtq fslkinslqs edfgsyycqh fwgtpytfgg gtrleikrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec
```

[0240]

[0241] (29) 전장 3A12 중쇄 서열 (3A12 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 150)

```
   1 atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa
  61 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaaatctcc
 121 tgtgcagcct ctggatttac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca
 181 gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca
 241 gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg
 301 caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggagat
 361 ggttactatg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc
 421 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact
 481 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg
 541 acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct
 601 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc
 661 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc
 721 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc
 781 ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt
 841 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg
 901 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca
 961 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg
1021 gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga
1081 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa
1141 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag
1201 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc
1261 tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact
1321 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc
1381 cactctcctg gtaaatga
```

[0242]

[0243] (30) 전장 3A12 중쇄 서열 (3A12 중쇄 가변 영역 및 IgG1 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 151)

```
   1 evqlvesggg lvqpggslki scaasgftfs nyfmswvrqt pekrlewvay issgggstyy
  61 pdsvkgrfti srdnakntly lqmnslksed tamyycvrqg dgyygdyamd ywgqgtsvtv
 121 ssakttppsv yplapgsaaq tnsmvtlgcl vkgyfpepvt vtwnsgslss gvhtfpavlq
 181 sdlytlsssv tvpsstwpse tvtcnvahpa sstkvdkkiv prdcgckpci ctvpevssvf
 241 ifppkpkdvl titltpkvtc vvvdiskddp evqfswfvdd vevhtaqtqp reeqfnstfr
 301 svselpimhq dwlngkefkc rvnsaafpap iektisktkg rpkapqvyti pppkeqmakd
 361 kvsltcmitd ffpeditvew qwngqpaeny kntqpimdtd gsyfvyskln vqksnweagn
 421 tftcsvlheg lhnhhteksl shspgk
```

[0244]

[0245] (31) 전장 3A12 경쇄 서열 (3A12 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 152)

```
   1 atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt
  61 gacatccaga tgactcagtc gccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc
 121 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac attaatttag catggtatca gcagaaacag
 181 ggaaaatctc ctcagctcct ggtccatgct gcaacaaagt tagcagatgg tgtgccatca
 241 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct
 301 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gttcggaggg
 361 gggaccaaac tagaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
 421 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
 481 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag
```

[0246]

[0247] (32) 전장 3A12 경쇄 서열 (3A12 κ 가변 영역 및 불변 영역)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 153)

```
   1 diqmtqspas lsvsvgetvt itcraseniy inlawyqqkq gkspqllvha atkladgvps
  61 rfsgsgsgtq yslkinslqs edfgsyycqh fwgtpytfgg gtkleikrad aaptvsifpp
 121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
 181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec
```

[0248]

[0249] 편의상, 표 2는 본 실시예에 논의된 항체의 전장 서열과 서열 목록에 제시된 것 사이의 대응을 보여주는 색인 차트를 제공한다.

표 2

[0250]

서열	단백질 또는 핵산
122	1A3 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
123	1A3 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
124	1A3 경쇄 가변 + 불변 – 핵산
125	1A3 경쇄 가변 + 불변 – 단백질
126	2B8 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
127	2B8 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
128	2B8 경쇄 가변 + 불변 – 핵산
129	2B8 경쇄 가변 + 불변 – 단백질
130	2F8 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
131	2F8 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
132	2F8 경쇄 가변 + 불변 – 핵산
133	2F8 경쇄 가변 + 불변 – 단백질
134	3B6 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
135	3B6 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
136	3B6 경쇄 가변 + 불변 – 핵산
137	3B6 경쇄 가변 + 불변 – 단백질
138	3D11 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
139	3D11 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
140	3D11 경쇄 가변 + 불변 – 핵산

[0251]

서열	단백질 또는 핵산
141	3D11 경쇄 가변 + 불변 – 단백질
142	1D3 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
143	1D3 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
144	1D3 경쇄 가변 + 불변 – 핵산
145	1D3 경쇄 가변 + 불변 – 단백질
146	1F3 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
147	1F3 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
148	1F3 경쇄 가변 + 불변 – 핵산
149	1F3 경쇄 가변 + 불변 – 단백질
150	3A12 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 핵산
151	3A12 중쇄 가변 + IgG1 불변 – 단백질
152	3A12 경쇄 가변 + 불변 – 핵산
153	3A12 경쇄 가변 + 불변 – 단백질

[0252] **실시예 3 - 다양한 재조합 hHGF 단백질의 생성**

[0253] 본 실시예는 다수의 재조합 단백질의 클로닝 및 발현을 이용하여 실시예 1 및 실시예 14에서 생성된 항체를 특성화하는 것에 대해 기재하고 있다. 특히, 본 실시예는 재조합 hHGF 단백질, 위치 555에서의 글리신의 글루타메이트로의 치환 (G555E)을 함유하는 재조합 hHGF 단백질, 위치 561에서의 시스테인의 아르기닌으로의 치환 (C561R)을 함유하는 재조합 hHGF 단백질, 마우스 HGF 서열 내에 배치된 인간 V495-L585 HGF 서열을 함유하는 재조합 마우스-인간-마우스 (mhm) 키메라 HGF 단백질, 마우스 HGF 서열 내에 배치된 인간 I499-R566 HGF 서열을 함유하는 재조합 mhm 키메라 HGF 단백질, 및 마우스 HGF 서열 내에 배치된 인간 W507-L585 HGF 서열을 함유하는 재조합 mhm 키메라 HGF 단백질의 클로닝 및 발현에 대해 기재하고 있다.

[0254] 아래 발현 구축물은 표준 분자 기술을 이용하여 생성하고, 생성된 cDNA 서열은 DNA 서열분석으로 확인한다.

[0255] a. hHGF-Fc

[0256] 일차 PCR에서, Not I 부위를 도입하고, hHGF 및 hIgFc 사이에 6xHis 태그를 코딩하여 2개의 중복되는 PCR 단편을 생성하였다. 이차 PCR에서 이 중복되는 PCR 단편을 주형으로 사용하여 hHGF-his-IgFc를 증폭시켰다. 생성된 단편을 NheI 및 BamHI으로 분해하고, pcDNA5/FRT (인비트로젠, #35-3014)에 클로닝하였다. 이어서, hHGF를 인비트로젠 클론 ID: IOH29794 (인간 HGF cDNA)로부터 증폭시켰다. 이 서열은 등록 번호 NM_000601.4로 NCBI에 기탁된 서열에 상응하는 것으로 밝혀졌다.

[0257] (1) 5'hHGF NheI 프라이머

[0258] ACTGGCTAGCATGTGGGTGACCAAACTCCT (서열 102)

[0259] (2) 3'hHGF NotI His 태그 프라이머

GTGATGGTGATGGTGATGGCGGCCGCATGACTGTGGTACCTTATATG

[0260] (서열 103)

[0261] (3) 5'HisIgFc 프라이머

[0262] ACTGGCGGCCGCCATCACCATCACCATCAC (서열 104)

[0263] (4) 3'IgFc BamHI 프라이머

[0264] ACTGGGATCCTCACTATTTACCCGGGGACAG (서열 105)

[0265] b. hHGF-Fc G555E 및 hHGF-Fc C561R

[0266] hHGF-Fc 돌연변이 G555E 및 C561R은 퀵체인지(QuikChange) II XL 부위-지정 돌연변이유발 키트 (스트라타진; Stratagene)를 제조자의 지시에 따라 사용하는 부위 지정 돌연변이유발에 의해 생성되었다 .

[0267] (1) hHGF-Fc (G555E) 센스 프라이머

[0268] CATGATGTCCACGAAAGAGGAGATGAG (서열 106)

[0269] (2) hHGF-Fc (G555E) 안티센스 프라이머

[0270] CTCATCTCCTCTTTCGTGGACATCATG (서열 107)

[0271] (3) hHGF-Fc (C561R) 센스 프라이머

[0272] GGAAGAGGAGATGAGAAACGCAAACAGGTTCTCAATG (서열 108)

[0273] (4) hHGF-Fc (C561R) 안티센스 프라이머

[0274] CATTGAGAACCTGTTTGCGTTTCTCATCTCCTCTTCC (서열 109)

[0275] c. 마우스-인간-마우스 키메라 Fc

[0276] 마우스-인간-마우스 키메라 IgFc 구축물은 mHGF α 쇄-hHGF, 인간 HGF의 β 쇄 아미노산 Val 495-Leu 585, 및 6xHis 태그 및 IgG-Fc가 연결되어 있는 mHGF C-말단 β 쇄를 함유한다.

[0277] 아미노산 V495-L585를 코딩하는 인간 HGF cDNA를 인비트로젠 클론 ID: IOH29794 (인간 HGF cDNA)로부터 증폭시켰다. 이 서열은 등록 번호 NM_000601.4로 NCBI에 기탁된 서열에 상응한다. 마우스 HGF 서열은 수퍼 스크립트 1 단계 (Super Script One Step) RT-PCR 키트 (인비트로젠, #10928-034)를 제조자의 지시에 따라 사용하여 마우스 간의 총 RNA (클론텍, #636603)로부터 RT-PCR로 증폭시켰다. mHGF cDNA 서열은 등록 번호 D10213.1로 NCBI에 기탁된 서열에 상응한다.

[0278] 단편 1, 2 및 3으로 지칭되는 3개의 단편을 중복되는 PCR 프라이머를 사용하여 생성하고, 연속되는 PCR 증폭에서 어닐링시켰다. 최종 생성물을 NheI 및 NotI으로 절단하고, pcDNA5/FRT IgGFc에 클로닝하였다.

[0279] (1) 단편 1 mHGF α 쇄 5'NheI에 대한 프라이머

5'ATCGGCTAGCATGATGTGGGGGACCAAAC (서열 110)

[0280] 3' GAATCCCATTTACAACCCGCAGTTGTTTTGTTTTGG (서열 111)

[0281] (2) 단편 2 hHGF β 쇄 aa V495-L585에 대한 프라이머

5' CCAAAACAAAACAACTGCGGGTTGTAAATGGGATTC (서열 112)

[0282] 3' CAGGATTGCAGGTCGAGCAAGCTTCATTAAAACCAGATCT (서열 113)

[0283] (3) 단편 3 mHGF β 쇄 C-말단 3'NotI에 대한 프라이머

5' AGATCTGGTTTTAATGAAGCTTGCTCGACCTGCAATCCTG (서열 114)

3' GTAATTTTGACATACAAGTTGTGCGGCCGCCATCACCATCACCATCAC (서열 115)

[0284]

[0285] d. hHGF 및 mhm 키메라의 구축

[0286] hHGF 및 mhm 키메라 (V495-L585), pcDNA5/FRT hHGF 및 pcDNA5/FRT-mhm 키메라 (V495-L585) (Fc-태그 없음)를 코딩하는 벡터를 부위 지정 돌연변이유발에 의해 생성하였다. 퀵체인지 II XL 부위-지정 돌연변이유발 키트 (스트라타진)를 제조자의 지시에 따라 사용하여 정지 코돈을 6xHis 태그의 3'에 도입하였다. 돌연변이유발 프라이머는

[0287] 프라이머 1: CATCACCATCACCATCACTAAGCGGGTCTGGTGCCACG (서열 116), 및

[0288] 프라이머 2: CGTGGCACCAGACCCGCTTAGTGATGGTGATGGTGATG (서열 117)

[0289] 를 포함한다.

[0290] 또한, pcDNA5/FRT-mhm (V495-L585) 구축물로부터 퀵체인지 II XL 부위-지정 돌연변이유발 키트 (스트라타진)를 제조자의 지시에 따라 사용하는 부위 지정 돌연변이유발에 의해 2개의 mhm 키메라를 더 생성하였다. 하나의 mhm 구축물은 쥐과동물 서열 사이에 배치된 hHGF의 I499-R556의 영역을 함유한다. 다른 mhm 구축물은 쥐과동물 서열 사이에 배치된 hHGF의 W507-L585의 영역을 함유한다.

[0291] mhm 키메라 (I499-R556)의 경우, 적절한 올리고뉴클레오티드 서열을 사용하여 주형 pcDNA5/FRT-mhm 키메라 (V495-L585) 구축물에서 다음과 같은 점 돌연변이를 순서대로 만들었다: D558E, C561R, V564I, V567I 및 M583L. mhm 키메라 (W507-L585)의 경우, 적절한 올리고뉴클레오티드 서열을 사용하여 주형 pcDNA5/FRT-mhm 키메라 (V495-L585) 구축물에 다음과 같은 점 돌연변이를 한 단계로 도입시켰다: Q502R, N504T 및 I505V.

[0292] 신호 서열 (뉴클레오티드 1-93) 및 프로도메인 (뉴클레오티드 94-162)을 포함하는, 생성된 hHGF-Fc 단백질의 뉴클레오티드 서열이 서열 118로 열거되어 있다. hHGF-Fc 단백질의 아미노산 서열은 서열 119로 열거되어 있다.

[0293] 신호 서열 (뉴클레오티드 1-96) 및 프로도메인 (뉴클레오티드 97-165)을 포함하는, mhm (V495-L585)-Fc 키메라 단백질을 코딩하는 생성된 뉴클레오티드 서열은 서열 120에 열거되어 있다. mhm (V495-L585)-Fc 키메라 단백질의 아미노산 서열은 서열 121에 열거되어 있다.

[0294] mhm (V495-L585) 구축물을 코딩하는 생성된 뉴클레오티드 서열 및 mhm (V495-L585) 구축물을 정하는 단백질 서열은 각각 서열 211 및 212에 열거되어 있다. 서열 211에 열거된 핵산 서열은 신호 서열 (뉴클레오티드 1-96) 및 프로도메인 (뉴클레오티드 97-165)을 포함하고, 서열 212에 열거된 단백질 서열은 활성 단백질 서열 (신호 서열 또는 프로도메인이 없음)을 포함한다. mhm (I499-R556) 구축물을 코딩하는 생성된 뉴클레오티드 서열 및 mhm (I499-R556) 구축물을 정하는 단백질 서열은 각각 서열 213 및 214에 열거되어 있다. 서열 213에 열거된 핵산 서열은 신호 서열 (뉴클레오티드 1-96) 및 프로도메인 (뉴클레오티드 97-165)을 함유하고, 서열 214에 열거된 단백질 서열은 활성 단백질 서열 (신호 서열 또는 프로도메인이 없음)을 포함한다. mhm (W507-L585)을 코딩하는 생성된 뉴클레오티드 서열 및 mhm (W507-L585)을 정하는 단백질 서열은 각각 서열 215 및 216에 열거되어 있다. 서열 215에 열거된 핵산 서열은 신호 서열 (뉴클레오티드 1-96) 및 프로도메인 (뉴클레오티드 97-165)을 포함하고, 서열 216에 열거된 단백질 서열은 활성 단백질 서열 (신호 서열 또는 프로도메인이 없음)을 포함한다.

[0295] e. 단백질 발현

[0296] (1) 세포 배양

[0297] CHO FlpIn 세포 (인비트로젠, 카달로그 번호 R758-07))를 F12K 배지 (ATCC, 카달로그 번호 30-2004), 10% FCS (인비트로젠, 카달로그 번호 10438026), 1% 페니실린 (10000 유닛/mL) /스트렙토마이신 (10,000 mg/mL) (인비트로젠, 카달로그 번호 15140-122) 중에서 37℃, 5% CO_2, 100 mg/mL 제오신 (인비트로젠, 카달로그 번호 R250-01)에서 성장시켰다.

[0298] (2) 안정한 CHO FlpIn 세포주의 생성

[0299] 리포펙타민 2000 (인비트로젠, 카달로그 번호 11668-027)을 제조자의 지시에 따라 사용하여 9:1 비의 pOG44:pcDNA5/FRT 발현 플라스미드 DNA로 CHO FlpIn 숙주 세포를 형질감염시켰다. 대조군으로, 세포를 pcDNA5/FRT 공벡터/pOG44 및 pOG44 플라스미드 (인비트로젠, 카달로그 번호 35-3018) 단독으로 형질감염시켰다. 형질감염시키고 24시간 후에, 세포를 분리하고, 48시간 후에 0.5 mg/mL 하이그로마이신 B (시그마(Sigma), 카달로그 번호 H0654-SPEC)를 세포에 첨가하였다. 안정한 세포의 폴리클로날 선별은 F12K, 10% FCS, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 0.5 mg/mL 하이그로마이신 B에서 수행하였다.

[0300] (3) 안정한 CHO FlpIn 세포주에서의 단백질 발현

[0301] 대략 2×10^6개의 세포를 15 cm 플레이트에 시딩하고, F12K (ATCC, 카달로그 번호 30-2004)/DMEM 고글루코스 (인비트로젠, 카달로그 번호 11995065) (1:1), 5% 초저 IgG FCS (인비트로젠, #16250-78) 중에서 5 내지 6일 동안 37℃, 5% CO_2에서 성장시켰다. 상층액을 회수하고, 생성된 단백질을 ELISA 및 표면 플라스몬 공명으로 분석하였다.

[0302] **실시예 4 - 항-hHGF 모노클로날 항체의 결합 특성**

[0303] 실시예 1에서 생성된 모노클로날 항체를 이들이 hHGF에 결합하는 능력, 및 실시예 3에서 생성된 특정 재조합 HGF 단백질에 결합하는 능력으로 특성화하였다.

[0304] 항체를 비아코어(BIAcore) T100 기기를 사용하는 표면-플라스몬 공명에 의해 분석하여 이들이 HGF 및 실시예 3에서 논의된 특정 융합 단백질에 결합하는 능력을 평가하였다. 제조자의 지시에 따라 표준 커플링 프로토콜을 사용하는 아민 커플링 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-50)에 의해 각각의 항체를 카르복시메틸화된 덱스트란 CM5 센서칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1006-68) 상에 고정시켰다.

[0305] 0.05% 계면활성제 P20 (비아코어, 카달로그 번호 R-1000-54), 2 mg/mL BSA (EMD, 카달로그 번호 2930) 및 10 mg/mL CM-덱스트란 나트륨 염 (플루카(Fluka), 카달로그 번호 86524)을 함유하는 PBS (깁코, 카달로그 번호 14040-133)를 러닝 완충액으로 사용하여 25℃에서 분석을 수행하였다. 상이한 HGF 융합 단백질을 함유하는 상층액 또는 공벡터로 형질감염된 세포로부터의 상층액을 각각의 항체 상에 30 ㎕/분의 유속으로 3분 동안 주사하였다. 주사가 종결되고 30초 후에 생성된 결합을 기저선 상의 공명 유닛 (RU)으로 결정하였다. 결합을 러닝 완충액에 희석시킨 인간 HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025)와 비교하였다. 비-특이적 결합은 동일한 아민 커플링 절차를 사용하여 마우스 IgG (로클랜드(Rockland), 카달로그 번호 010-0102)를 고정시킨 대조군 표면에 대한 결합과 비교하여 모니터링하였다.

[0306] 그 결과를 표 3에 요약하였다.

표 3

항체	rhHGF (R&D 시스템즈)	rmHGF (R&D 시스템즈)	mhm 키메라 (V495-L585)	인간 HGF	G555E	C561R
1A3	네	아니오	아니오	네	네	네
1D3	네	아니오	네	네	네	네
1F3	네	네	네	네	네	네
2B8	네	아니오	네	네	네	네
2F8	네	네	아니오	네	네	네
3A12	네	아니오	아니오	네	네	네
3B6	네	아니오	아니오	네	네	네
3D11	네	아니오	아니오	네	네	네

[0307]

[0308] 표 3의 결과는 각각의 항체가 rHGF 및 정제된 인간 HGF에 결합한다는 것을 입증한다. 또한, 모든 항체는 점 돌연변이 G555E 및 C561R을 함유하는 hHGF에 결합하였다. 일반적으로, 1F3 및 2F8을 제외한 항체는 모두 쥐과동물 HGF에 결합하지 않으며, 이는 항체 1A3, 1D3, 2B8, 3A12, 3B6 및 3D11이 인간 HGF에 특이적으로 결합한다는 것을 입증한다. 항체 1D3, 1F3 및 2B8은 마우스-인간-마우스 키메라에 결합하는 반면, 나머지 항체는 결합하지 않았다. 이러한 결과는 항체 1D3 및 2B8이 적어도 부분적으로 인간 HGF의 잔기 495-585에 결합한다는 것을 시사한다. 항체 1A3, 3A12, 3B6 및 3D11은 잔기 495-585 이외의 인간 hHGF의 일부에 결합하는 것으로 나타났다. 현재, 2F8은 hHGF 및 mHGF 둘 모두에 결합하는 것으로 나타났으나 2F8이 mhm 키메라에 결합하지 않는 이유는 확실하지 않다.

[0309] **실시예 5 - 항-hHGF 모노클로날 항체가 환원된 HGF 및 환원되지 않은 HGF에 결합하는 능력**

[0310] 본 실시예에서는, 실시예 1에서 생성된 항-hHGF 모노클로날 항체를 이들이 환원된 HGF 및 환원되지 않은 HGF에 결합하는 능력에 대해 분석하였다.

[0311] 항-HGF 혈청의 재조합 hHGF와의 반응성은 이뮤노블랏팅으로 평가하였다. NuPAGE 샘플 환원 완충액(인비트로젠)이 포함되거나 포함되지 않은 NuPAGE MOPS SDS 러닝 완충액 (인비트로젠) 중 재조합 hHGF 단백질 8 ㎍을 4-12% Bis-Tris 1.0mmX2D 웰 겔 (인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재) 상에서 분획화하였다. 이어서, 분획화된 단백질을 표준 절차를 이용하여 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 이 니트로셀룰로스 막을 0.1% Tween-20(등록상표)이 포함된 Tris 완충 염수 (TBST) 중 5% 탈지 분유 용액으로 차단한 후에, 추가의 차단을 위해 미니 프로틴 II 다중-스크리닝(Mini Protean II Multi-Screen) 장치 (바이오라드; BioRad)에 올렸다.

[0312] 생성된 막을 다중-스크리닝 장치 상에서 정제된 항체로 프로빙하였다. 정제된 항체를 차단 완충액으로 5 ㎍/mL로 희석하였다. 이어서, 니트로세룰로스 막을 장치로부터 분리하고, 양고추냉이 퍼록시다제-표지된 항-마우스 IgG 항체와 인큐베이션하였다. 그 결과를 표 4에 요약하였으며, 여기서 숫자는 결합의 정도를 반영한 것으로, "-" 는 최소 결합 (결합이 거의 없거나 완전히 없음)을 나타내고, "3+"는 최대 결합을 나타낸다.

표 4

[0313]

항체	환원됨 (노출: 3-5 분)	환원되지 않음 (노출: 20 초)
1A3	2+	2+
1D3	2+	2+
1F3	2+	2+
2B8	-	1+
2F8	2+	2+
3A12	-	2+
3B6	3+	2+
3D11	-	3+

[0314] 표 4의 데이타는 모든 항체가 환원되지 않은 rhHGF에 결합한다는 것을 입증한다. 이에 반해, 모노클로날 항체 1A3, 1D3, 1F3, 2F8, 3B6은 환원된 rhHGF에 결합하였으나, 항체 2B8, 3A12 및 3D11은 환원에 rhHGF에 결합하지 않았다.

[0315] **실시예 6 - 결합 친화도**

[0316] hHGF에 대해 실시예 1에서 생성된 각 항체의 상호작용의 동역학 및 결합 친화도를 표면 플라스몬 공명으로 측정하였다.

[0317] 제조자의 지시에 따라 표준 커플링 프로토콜을 사용하는 아민 커플링 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-50)에 의해 토끼 항-마우스 이뮤노글로불린 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1005-14)을 카르복시메틸화된 덱스트란 CM5 센서칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1006-68) 상에 고정시켰다. 0.05% 계면활성제 P20 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-54), 2 mg/mL BSA (EMD, 카달로그 번호 2930) 및 10 mg/mL CM-덱스트란 나트륨 염 (플루카, 카달로그 번호 86524)을 함유하는 PBS (깁코, 카달로그 번호 14040-133)를 러닝 완충액으로 사용하여 25℃에서 분석을 수행하였다.

[0318] 항체를 10 ㎕/분의 유속으로 유동하는 개별 세포에 포획시켰다. 주사 시간은 각각의 항체에 대해 각각의 주기 동안 대략 20 RU의 항체가 포획되도록 변화시킬 수 있다. 러닝 완충액으로 희석시킨 완충액 또는 HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025)를 참조 표면 (항체가 포획되지 않음) 및 활성 표면 (시험될 항체) 상에 60 ㎕/분으로 2분 동안 순차적으로 주사하였다. 해리 단계는 농도에 따라 15분 또는 90분 동안 모니터링하였다. 이어서, 다른 주기가 시작되기 전에 10 mM 글리신-HCl (pH 1.7) (비아코어, 카달로그 번호 BR-1003-54)을 60 ㎕/분의 유속으로 3분 동안 주사하여 표면을 재생시켰다. 시험된 HGF 농도는 0.46 nM 내지 7.5 nM였다.

[0319] 동역학 파라미터는 참조값을 감하고 BIA평가 소프트웨어의 동역학 함수를 사용하여 결정하였다. 각각의 항체에 대한 동역학 파라미터, k_a (결합 속도 상수), k_d (해리 속도 상수) 및 K_D (평형 해리 상수)를 아래 표 5에 요약하였다.

표 5

항체	ka (1/Ms)	SE (ka)	kd (1/s)	SE (kd)	K_D (pM)	SD
1A3	$1.7x10^6$	$7.3x10^4$	$5.2x10^{-5}$	$8.4x10^{-7}$	30.1	5.6
1D3	$1.7x10^6$	$3.1x10^4$	$8.2x10^{-5}$	$1.7x10^{-6}$	54.2	27.4
1F3	$1.5x10^6$	$5.0x10^4$	$2.6x10^{-5}$	$6.6x10^{-7}$	18.1	8.2
2B8	$1.6x10^6$	$2.9x10^4$	$2.1x10^{-5}$	$1.4x10^{-7}$	13.5	4.4
3A12	$1.6x10^6$	$3.7x10^4$	$1.6x10^{-4}$	$1.6x10^{-6}$	103.0	10.4
3B6	$2.0x10^6$	$6.5x10^4$	$3.9x10^{-5}$	$3.2x10^{-7}$	17.0	3.4

[0320]

[0321] 표 5의 데이타는 항체가 약 100 pM 이하, 약 50 pM 이하 또는 20 pM 이하의 K_D로 hHGF에 결합한다는 것을 입증한다.

[0322] **실시예 7 - 항-hHGF 항체의 무력화 활성**

[0323] 본 실시예에서는, 실시예 1에서 생성된 항체를 이들이 (a) c-Met에 대한 hHGF의 결합을 억제하는 능력, 및 (b) 4MBr-5 세포에서 HGF 자극된 BrdU 혼입을 억제하는 능력에 대해 특성화하였다.

[0324] a. HGF-Met 결합 억제 검정 (무력화 검정)

[0325] 항체를 이들이 c-Met에 대한 hHGF의 결합을 억제하는 능력에 대해 ELISA로 시험하였다.

[0326] 특히, 발락(Wallac) 96-웰 DELFIA 검정 플레이트 (발락 인크., 카달로그 번호 AAAND-0001)를 카르보네이트 코팅 완충액 (15 mM Na_2CO_3 및 34 mM $NaHCO_3$, pH 9.0) 중 6.25 ㎍/mL HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025) 100 ㎕로 4 ℃에서 16시간 동안 코팅하였다. 이어서, 플레이트를 PBS 중 5% 무지방 분유 200 ㎕로 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 조사 대상 항체를 PBS 중 5% 무지방 분유 중에서 2nM c-Met (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 358-MT/CF)에 그의 농도를 증가시키면서 첨가 (0.033 내지 667 nM, 3-배-연속 희석)하여, 항체를 별도의 플레이트에서 준비하였다. 각각의 웰의 샘플 100 ㎕를 검정 플레이트로 옮기고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어서, 검정 플레이트를 PBS-0.1% Tween 20으로 3회 세척하고, PBS 중 5% 무지방 분유로 제조한 2 mg/mL 비오티닐화된 항-인간 c-Met 항체 (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 BAF358) 100 mL/웰과 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다.

[0327] 이어서, 생성된 플레이트를 PBS-0.1% Tween 20으로 3회 세척하고, DELFIA 검정 완충액 (발락, 카달로그 번호 4002-0010)으로 1:1000 희석시킨 Eu-표지된 스트렙타비딘 (발락, 카달로그 번호 1244-360)과 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 생성된 플레이트를 DELFIA 세척 용액 (발락, 카달로그 번호 4010-0010)으로 3회 세척하고, DELFIA 증강 용액 (발락 #4001-0010) 100 ㎕/웰과 실온에서 15분 동안 교반하면서 인큐베이션하였다.

[0328] 플레이트를 유로퓸 방법을 이용하여 Victor^{3}V 기기 (퍼킨 엘머; Perkin Elmer) 상에서 판독하였다. IC_{50} 값을 계산하여, 표 6에 요약하였다.

표 6

항체	IC_{50} (nM)	SD
1A3	5.65	0.91
1D3	4.43	2.27
1F3	6.57	0.28
2B8	5.57	1.19
2F8	5.36	0.88
3A12	5.26	2.11
3B6	-	-
3D11	5.66	2.75

[0329]

[0330] 상기 결과는 3B6 이외의 모든 항체 (즉, 1D3, 1A3, 2B8, 3A12, 1F3, 3D11 및 2F8)가 c-Met에 대한 HGF의 결합을 효율적으로 무력화시킨다는 것을 입증한다.

[0331] b. 4MBr-5 세포에서 HGF 자극된 BrdU 혼입의 무력화

[0332] 12.5 nM의 hHGF 10 ㎕를 96-웰 조직 배양 미세역가 플레이트 (코스타(Costar) 카달로그 번호 3903)의 각각의 웰에 분배하였다. 6667, 2222, 740, 247, 82, 27, 9.1, 3.0, 1.0, 0.33 nM 농도에서 희석된 일련의 항체 10 ㎕

를 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, HGF 항체 혼합물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. F-12K (ATCC, 30-2004), 15% FBS (깁코 10438-026), 30 ng/mL EGF (시그마 E9644), 1% 페니실린/스트렙토마이신 (PS, 깁코 카달로그 번호 15140-122)에서 배양한 원숭이 기관지 상피 세포 4MBr-5 (ATCC, CCL208)를 트립신 (깁코 카달로그 번호 25200-056)으로 해리시키고, 다시 검정 배지 (F-12K, 2.5% FBS, 1% PS)에서 75,000개 세포/mL로 현탁시키고, 세포 현탁액 80 ㎕를 HGF 항체 혼합물에 분배하였다.

[0333] 생성된 세포를 37℃, 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. 48시간 후에, 100 μM BrdU (로쉐 카달로그 번호 1669915) 10 ㎕를 첨가하였다. 72시간 후에, 배지를 제거하고, 플레이트를 헤어 드라이기로 건조시키고, 제조자의 지시에 따라 BrdU ELISA (로쉐 카달로그 번호 1669915)로 처리하였다.

[0334] 발광 신호를 시너지 HT 플레이트 (Synergy HT plate) 판독기 (바이오텍; Bio-Tek)로 정량화하였다. 데이타를 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) (그래프패드 소프트웨어)으로 방정식 y = 하부 + (상부-하부)/(1+10^(log(EC50-x)*힐(hill) 기울기))을 사용하여 가변 기울기를 갖는 S자형 투여량 곡선으로 피팅하였다. 각각의 실험은 2벌씩 적어도 3회 반복하였으며, 평균 EC_{50} 값을 표 7에 나타내었다.

표 7

[0335]

항체	IC_{50} (nM)
1A3	4.69
1D3	4.99
1F3	1.94
2B8	1.41
2F8	19.24
3A12	30.30
3B6	36.08
3D11	51.12

[0336] 표 7의 결과는 항체 1A3, 1D3, 1F3, 2B8, 2F8, 3A12, 3B6 및 3D11이 모두 4MBr-5 세포에서 HGF 유도된 증식을 억제한다는 것을 입증한다.

[0337] **실시예 8 - 항-hHGF 항체의 항-산란 활성**

[0338] 본 실시예는 실시예 1에서 생성된 항체를 이들이 HGF 유도된 산란 활성을 억제하는 능력에 대해 특성화하는 것에 대해 기재하고 있다. HGF는 MDCK 세포 (ATCC, 미국 버지니아주 매나서스 소재, 카달로그 번호 CCL-34)에서 클러스터의 "산란" (운동성)을 유도한다.

[0339] MDCK 세포를 96-웰 코스타 조직 배양 플레이트 (코닝 인코포레이티드(Corning Incorporated), 미국 뉴욕주 코닝 소재, 카달로그 번호 3595)에, 10% 태아 소 혈청 (인비트로젠 카달로그 번호 10438026) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 (인비트로젠 카달로그 번호 15140122)을 함유하는 MEM (ATCC, 미국 버지니아주 매나서스 소재, 카달로그 번호 30-2003) 80 ㎕ 중 웰 당 4×10^3개 세포의 농도로 시딩하였다. 각각의 조사 대상 항체를 10% 태아 소 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 MEM에서 6,667 nM으로 희석하였다. 이어서, 각각의 상이한 항체 희석액 뿐만 아니라, 항체 없이 10% 태아 소 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 MEM을 10% 태아 소 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 100 ng/ml HGF (R&D 시스템즈 카달로그 번호 294-HGN-025)를 함유하는 동등한 부피의 MEM과 개별적으로 합하였다. 항체/HGF 희석액을 25℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 각각의 항체/HGF 희석액 20 ㎕를 각각의 웰에 개별적으로 첨가하여 666.7 nM의 최종 항체 농도 및 10 ng/ml의 최종 HGF 농도가 형성되었다. 이어서, MDCK 세포를 37℃, 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0340] 24시간 인큐베이션한 후에, MDCK 세포를 빙냉 PBS (인비트로젠 카달로그 번호 14190144) 100 ㎕/웰로 1회 조심스럽게 세척하고, 25℃에서 10분 동안 진동시키면서 빙냉 메탄올 100 ㎕/웰로 고정시켰다. 이어서, 플레이트를 증류수로 1회 조심스럽게 세척하였다. 100 ㎕ 부피의 크리스탈 바이올렛 용액 (0.5%의 크리스탈 바이올렛 (시그마, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 카달로그 번호 C3886) 및 증류수 중 50% 에탄올로 구성됨)을 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 진동시키면서 25℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다.

[0341] 크리스탈 바이올렛 용액으로 염색한 후에, 세포를 증류수로 3회 조심스럽게 세척하였다. 이어서, PBS를 각각의 웰에 첨가하여 샘플이 건조되지 않도록 하였다. 레이카(Leica) DMIRB 현미경 (레이카 마이크로시스템즈 게엠베하(Leica Microsystems GmbH), 독일 베즐러 소재), DC500 카메라 (레이카 마이크로시스템즈 게엠베하, 독일 베

즐러 소재), 및 MagnaFire 2.1C 소프트웨어 (옵트로닉스(Optronics), 미국 캘리포니아주 골레타 소재)를 이용하여 세포를 영상화하고, 샘플을 산란 수준에 대해 평가하였다. 그 결과를 표 8에 요약하였다.

표 8

HGF-유도된 MDCK 세포 산란의 억제		
항체	시험 1	시험 2
1A3	++	+
1D3	++	++
1F3	+	+
2B8	+++	+++
2F8	+	+
3A12	-	-/+
3B6	++	++
3D11	-	-

- 억제되지 않음
+++ 매우 강하게 거의 완전히 억제됨
++ 강하게 억제됨
+ 검출가능하게 억제됨

[0342]

[0343] 표 8의 결과는 항체 2B8이 다른 항체 보다 더 많이 HGF-유도된 산란을 억제한다는 것을 입증한다. 항체 1D3 및 3B6은 중간 수준의 억제를 나타내었고, 항체 1A3은 낮은 수준에서 중간 수준의 억제르 나타내었고, 항체 1F3 및 2F8은 낮은 수준의 억제를 나타내었으며; 항체 3A12 및 3D11은 검출가능한 억제를 거의 또는 전혀 나타내지 않았다.

[0344] **실시예 9 - HGF-자극된 c-Met 인산화의 억제**

[0345] 본 실시예는 실시예 1에서 생성된 항체를 이들이 PC-3 세포에서 HGF-자극된 c-Met 인산화를 억제하는 능력에 대해 특성화하는 것에 대해 기재하고 있다. HGF는 PC-3 세포 (ATCC No. CRL-1435)에서 Met의 인산화를 유도한다.

[0346] PC-3 세포를 96-웰 코스타 조직 배양 플레이트 (코닝 카달로그 번호 3595)의 각각의 웰에, 10% 태아 소 혈청 (인비트로젠 카달로그 번호 10438026) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 (인비트로젠 카달로그 번호 15140122)을 함유하는 F-12K (ATCC, 미국 버지니아주 매나서스 소재, 카달로그 번호 30-2004) 100 ㎕ 중 웰 당 4.5×10^4개 세포의 농도로 시딩하였다. 37℃, 5% CO_2에서 24시간 후에, 배지를 제거하고, 세포를 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 무혈청 F-12K로 1회 세정하였다. 이어서, 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 무혈청 F-12K 100 ㎕ 중에서 세포를 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0347] 각각의 조사 대상 항체의 하기 10가지 상이한 농도의 희석액을 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 무혈청 F-12K로 제조하였다: 6667 nM, 2222 nM, 741 nM, 247 nM, 82.3 nM, 27.4 nM, 9.1 nM, 3.0 nM, 1.0 nM 및 0.3 nM. 각각의 항체 희석액, 및 항체 없이 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 무혈청 F-12K를 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 500 ng/mL HGF (R&D 시스템즈 카달로그 번호 294-HGN-025)를 함유하는 동일한 부피의 무혈청 F-12K와 개별적으로 합하였다. 이들 항체/HGF 희석액을 25℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이로부터 최종 농도 1.25 nM의 HGF가 생성되었다.

[0348] 이어서, 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 무혈청 F-12K로 PC-3 세포를 1회 세정하였다. 이어서, 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 무혈청 F-12K 70 ㎕를 세포에 첨가한 후에, 1% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 무혈청 F-12K 중 10 mM Na_3VO_4 (시그마 카달로그 번호 S6508) 10 ㎕를 첨가하였다. 이어서, 세포를 37℃, 5% CO_2에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 상기 인큐베이션 이후에, 각각의 항체/HGF 희석액 20 ㎕를 별도의 웰에 개별적으로 첨가하여 50 ng/mL의 최종 HGF 농도가 형성되었으며, 각각의 항체의 경우 666.7 nM, 222.2 nM, 74.1 nM, 24.7 nM, 8.23 nM, 2.74 nM, 0.91 nM, 0.30 nM, 0.10 nM, 0.03 nM의 최종 농도가 형성되었다. 이어서, 세포를 37℃, 5% CO_2에서 10분 동안 인큐베이션하고, 그 후에 배지/항체/HGF 혼합물을 제거하고, 플레이트를 얼음에 올려 놓았다. 이어서, 1 mM Na_3VO_4를 함유하는 빙냉 PBS (인비트로젠 카달로그 번호 14190144)를 웰 당 100 ㎕씩 사용하여 세포를 1회 세정하였다. 이어서, 세포를 1% OmniPur Triton X-100 (MERCK KGaA, 독일 다름슈타트 소재, 카달로그 번호 9410), 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 100 mM NaCl, 0.3 mM Na_3VO_4, 1× 프로테아제 억제제 칵테일 (시그마 카달로그 번호 P8340) 및 1× 포스파타제 억제제 칵테일 2 (시그

마 카달로그 번호 5726)로 구성된 빙냉 용해 완충액 100 ㎕/웰 중에서 30분 동안 4℃에서 인큐베이션하였다.

[0349] 비오티닐화된 항-인간 HGF-R (c-met) 항체 (R&D 시스템즈 카달로그 번호 BAF358)를 1% 소 혈청 알부민 (시그마 카달로그 번호 A2153)을 함유하는 DELFIA 검정 완충액 (퍼킨 엘머, 핀란드 투르크 소재, 카달로그 번호 4002-0010)으로 2 ㎍/mL의 농도로 희석하고, 상기 희석액 50 ㎕를 황색 스트렙타비딘 미세적정 플레이트 (퍼킨 엘머 카달로그 번호 AAAND-0005)의 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 진동시키면서 25℃에서 30분 동안 항체와 인큐베이션하였다. 인큐베이션 이후에, 플레이트를 DELFIA 세척 용액 (퍼킨 엘머 카달로그 번호 4010-0010)으로 세척하고, 각각의 상이한 PC-3 세포 용해물 80 ㎕를 세척된 스트렙타비딘 미세적정 플레이트의 각 웰에 개별적으로 첨가하였다.

[0350] PC-3 세포 용해물을 함유하는 스트렙타비딘 미세적정 플레이트를 진탕시키면서 25℃에서 60분 동안 인큐베이션한 후에, DELFIA 세척 용액으로 세척하였다. 1% 소 혈청 알부민을 함유하는 DELFIA 검정 완충액으로 희석된 600 ng/mL DELFIA Eu-N1 P-Tyr-100 항체 (퍼킨 엘머 카달로그 번호 AD0159) 100 ㎕를 세척된 스트렙타비딘 미세적정 플레이트의 각 웰에 첨가한 다음, PC-3 세포 용해물과 인큐베이션하였다. 플레이트를 진동시키면서 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 DELFIA 세척 용액으로 마지막으로 세척하였다. 이어서, DELFIA 증강 용액 (퍼킨 엘머 카달로그 번호 4001-0010) 200 ㎕를 세척된 스트렙타비딘 미세적정 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 진탕시키면서 25℃에서 5분 동안 어두운 곳에서 인큐베이션하였다.

[0351] 이어서, Victor3V 판독기 (퍼킨 엘머) 상에서 유로품 프로토콜을 사용하여 신호를 측정하였다. 윈도우용 프리즘 4 (그래프패드 소프트웨어 인크., 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재) 및 S자형 투여량-반응 방정식을 이용하여 EC_{50} 값을 계산하였다.

[0352] EC_{50} (nM)으로 요약된 결과를 표 9에 열거하였다.

표 9

[0353]

항체	2 회 시험의 평균	표준 편차
1A3	0.684	0.242
1D3	0.984	0.129
1F3	1.19	1.01
2B8	0.287	0.104
2F8	1.39	2.12
3A12	2.00	0.553
3B6	1.01	1.11
3D11	2.28	N/A

[0354] 표 9의 데이타는 8개의 항체가 모두 PC-3 세포에서 HGF-유도된 c-Met 인산화의 강력한 억제제라는 것을 입증한다.

[0355] **실시예 10 - U87MG 이종이식 모델에서의 종양 억제**

[0356] 본 발명의 쥐과동물 모노클로날 항체가 종양 성장을 억제하는 능력을 U87MG 이종이식 모델에서 시험하였다. U87MG 세포 (ATCC)는 10% 태아 소 혈청, 100 유닛/mL의 페니실린 및 100 ㎍/mL의 스트렙토마이신이 포함된 둘베코 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM))를 포함하는 배지를 사용하여, 5% CO_2 및 95% 공기를 함유하는 분위기하에 37℃에서 배양하여 증식시켰다. 세포를 계대배양하고, 트립신-EDTA를 사용하여 배양 접시의 벽에서 세포를 분리시켜 유지시켰다.

[0357] 전면 성장에 근접한 세포를 트립신처리하여 수집한 후에, 50% 마트리겔 (BD 바이오사이언스(BD Biosciences); 카달로그 번호 356237) 중 5×10^6개의 세포를 7주령 암컷 ICR SCID 마우스 (타코닉 랩스; Taconic Labs)의 견갑골 사이의 상부 등쪽 부위에 피하 주사하였다. 종양의 길고 (L) 짧은 (W) 직경 (mm)을 캘리퍼로 측정하였다. 종양 부피 (vol.)를 다음과 같이 계산하였다: 부피 (mm^3) = $L\times W^2/2$. 종양이 대략 200 mm^3로 성장하였을 때, 종양-보유 마우스를 각각 10마리씩 5개의 군으로 무작위적으로 분류하였다. 하나의 군은 PBS로 처치하였다. 다른 4개의 군은 각각 항체 1A3, 1D3, 1F3 또는 2B8 중 하나로 처치하였다. 모든 항체는 복막내 주사 (5 투여)에 의해 일주일에 2회 1 mg/kg(체중)으로 투여하였다. 종양 부피 및 마우스 체중을 일주일에 2회 기록하였다. 종양 성장 억제를 스튜던트 t-검정을 이용하여 분석하였다. 그 결과를 도 6 및 표 10에 요약하였다.

표 10

[0358]

억제 백분율		
2B8 대 PBS	93%	p=0.001
1A3 대 PBS	73%	p=0.0075
1D3 대 PBS	51%	p=0.075
1F3 대 PBS	60%	p=0.027

[0359] 부분적인 퇴화가 2B8 처치군에서 달성되었다 (도 6). 통계학적으로 유의한 성장 억제가 1A3-처치군 및 1F3-처치군에서 관찰되었다 (표 10). 1D3의 경우 0.075의 p 값에서 종양 성장이 51% 억제되었다. 유의한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

[0360] **실시예 11 - U118 이종이식 모델에서의 종양 억제**

[0361] 항체 1A3, 1D3, 1F3 및 2B8이 종양 성장을 억제하는 능력을 U118 이종이식 모델에서 시험하였다. U118 세포 (ATCC)는 U87MG 세포에 대해 상기 실시예 10에 기재된 바와 같이 증식시켰다.

[0362] 피하 종양은 사용된 마우스가 7주령 암컷 NCr 누드 마우스 (타코닉)라는 것을 제외하고는 상기 실시예 10에 기재된 바와 같이 확립하고, 종양이 대략 80 mm^3까지 성장하였을 때 처치를 시작하였다. U87MG 모델에서와 같이, 모든 항체는 복막내 주사 (4 투여)에 의해 일주일에 2회 1 mg/kg(체중)으로 투여하였다. 종양 부피 및 마우스의 체중을 일주일에 2회 기록하였다. 종양 성장 억제를 스튜던트 t-검정을 이용하여 분석하였다. 그 결과를 도 7 및 표 11에 요약하였다.

표 11

[0363]

억제 백분율		
2B8 대 IgG	75%	p=0.007
1A3 대 IgG	57%	p=0.01
1D3 대 IgG	47%	p=0.12
1F3 대 IgG	30%	p=0.39

[0364] 통계학상 유의한 종양 성장 억제가 2B8 및 1A3 처치군에서 관찰되었다 (도 7). 1F3 및 1D3 군에서 0.05 미만의 p 값에서 적당한 종양 성장 억제가 나타났으며, 이를 본 연구에서 통계학상 유의한 것으로 정의하였다 (표 11). 유의한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

[0365] **실시예 12 - 쥐과동물 모노클로날 항체의 인간화**

[0366] 본 실시예는 쥐과동물 2B8 항체의 인간화 및 생성된 인간화 항체의 특성화에 대해 기재하고 있다. 쥐과동물 2B8 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 2 가지 방법에 의해 "인간화"되었다.

[0367] A. 인간화 절차 1

[0368] 첫번째 방법에서, 3개의 인간화 중쇄 가변 영역 및 2개의 인간화 κ 경쇄 가변 영역은 문헌 [Hwang et al. (2005) Methods 36:35-42]; [Tan et al. (2002) J. Immunol. 169:1119-1125]; 미국 특허 제6,881,557호에 기재된 "초인간화" 방법에 기초하여 설계하였다.

[0369] CDR 길이 및 아미노산 조성에 기초하여 각각의 마우스 2B8 CDR에 대해 코티아(Chothia) 정규 구조군을 결정하였다. 동일한 코티아 정규 구조군 경쇄 및 중쇄 가변 영역으로 이루어진 인간 생식선 가변 영역은 국제 면역학 정보 시스템 (IMGT) 웹사이트 (imgt.cines.fr and biochem.unizh.ch/antibody/sequences/index.html의 월드 와이드 웹 상에서 이용가능함)에 기재된 공지의 인간 생식선 가변 영역 참조 대립유전자에 기초하여 확인하였다. 동일한 구조군의 이들 인간 생식선 가변 영역은 CDR 아미노산 잔기 사이의 동일성 또는 유사성 비율을 계산함으로써 쥐과동물 2B8 가변 영역과 비교하였다. 마우스 2B8 CDR 잔기와 최고의 동일성 및/또는 유사성을 갖는 인간 생식선 가변 영역을 CDR 이식을 위해 선택하였다. 마우스 2B8 CDR 잔기를 사용하여 마우스 2B8 CDR과 인간 생식선 CDR 사이에서 상이한 상응하는 인간 생식선 가변 영역 잔기를 대체하여 인간 생식선 가변 영역의 프레임워크 잔기를 보존하였다. 이어서, 2B8 마우스 J 영역과 가장 유사한 인간 J 영역을 "초인간화" 가변 영역의 카르복실 말단에 첨가하였다. 이어서, 신호 서열을 "초인간화" 가변 영역의 아미노 말단에 첨가하고, 이들 아미노산 서열을 핵산 서열로 전환시켰다.

[0370] 완전한 가변 영역 핵산 서열을 유전자 합성 PCR 방법 (문헌 [Young et al. (2004) NUCL. ACIDS RES. 32:e59])

을 이용하여 구축하고, 표준 분자 생물학 기술을 이용하여 인간 불변 IgG1 (G1m(17,1) 알로타입) 또는 κ (Km(3) 알로타입 (대립유전자 2)) 영역 (가변 영역의 하류)을 함유하는 포유동물 발현 벡터 (pcDNA3.2 DEST (인비트로젠)에 기초함)에 클로닝하였다. 4개의 모든 중쇄 IgG1 항체 (키메라 2B8 및 3개의 인간화 중쇄 (Hu2B8 Hv1-f.1, Hu2B8 Hv5-a.1, Hu2B8 Hv5-51.1)를 3개의 모든 κ쇄 항체 (키메라 2B8 및 2개의 인간화 경쇄 (Hu2B8 Kv1-39.1 및 Hu2B8 Kv3-15.1))와 가능한 조합으로 발현시켜 12개의 상이한 항체 단백질을 생성하였다. 이어서, 키메라, 키메라/인간화 및 인간화 항체의 인간 HGF에 대한 결합을 아래 기재된 바와 같이 측정하고, 그 결과를 표 8에 요약하였다. 이뮤노글로불린 중쇄 및 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역의 가능한 조합을 각각 아래 표 12A에 열거하였다.

표 12A

중쇄 가변 영역	경쇄 가변 영역
키메라 2B8 (서열 12)	키메라 2B8 (서열 14)
키메라 2B8 (서열 12)	Hu2B8 Kv1-39.1 (서열 173)
키메라 2B8 (서열 12)	Hu2B8 Kv3-15.1 (서열 179)
Hu2B8 Hv1-f.1 (서열 159)	키메라 2B8 (서열 14)
Hu2B8 Hv1-f.1 (서열 159)	Hu2B8 Kv1-39.1 (서열 173)
Hu2B8 Hv1-f.1 (서열 159)	Hu2B8 Kv3-15.1 (서열 179)
Hu2B8 Hv5-a.1 (서열 165)	키메라 2B8 (서열 14)
Hu2B8 Hv5-a.1 (서열 165)	Hu2B8 Kv1-39.1 (서열 173)
Hu2B8 Hv5-a.1 (서열 165)	Hu2B8 Kv3-15.1 (서열 179)
Hu2B8 Hv5-51.1 (서열 169)	키메라 2B8 (서열 14)
Hu2B8 Hv5-51.1 (서열 169)	Hu2B8 Kv1-39.1 (서열 173)
Hu2B8 Hv5-51.1 (서열 169)	Hu2B8 Kv3-15.1 (서열 179)

[0371]

[0372] 이뮤노글로불린 중쇄 및 이뮤노글로불린 경쇄의 가능한 조합을 각각 아래 표 12B에 열거하였다.

표 12B

이뮤노글로불린 중쇄	이뮤노글로불린 경쇄
키메라 2B8 IgG1 (서열 155)	키메라 2B8 κ (Km(3)) (서열 157)
키메라 2B8 IgG1 (서열 155)	Hu2B8 Kv1-39.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 177)
키메라 2B8 IgG1 (서열 155)	Hu2B8 Kv3-15.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 181)
Hu2B8 Hv1-f.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 163)	키메라 2B8 κ (Km(3)) (서열 157)
Hu2B8 Hv1-f.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 163)	Hu2B8 Kv1-39.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 177)
Hu2B8 Hv1-f.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 163)	Hu2B8 Kv3-15.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 181)
Hu2B8 Hv5-a.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 167)	키메라 2B8 κ (Km(3)) (서열 157)
Hu2B8 Hv5-a.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 167)	Hu2B8 Kv1-39.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 177)
Hu2B8 Hv5-a.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 167)	Hu2B8 Kv3-15.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 181)
Hu2B8 Hv5-51.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 171)	키메라 2B8 κ (Km(3)) (서열 157)
Hu2B8 Hv5-51.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 171)	Hu2B8 Kv1-39.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 177)
Hu2B8 Hv5-51.1 + IgG1 불변 (G1M(17,1)) 알로타입 (서열 171)	Hu2B8 Kv3-15.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) (서열 181)

[0373]

[0374] 인간화 가변 영역을 함유하는 전장 이뮤노글로불린 경쇄 및 중쇄를 함유하는 2개의 가능한 항체 구축물을 다음과 같이 설계하였다.

[0375] sh2B8-9 (G1m(17,1)) = hu2B8 Hv5-51.1 (+ IgG1 불변 영역 (G1m(17,1) 알로타입) (서열 171) + hu2B8 Kv 1-39.1 (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 2))) (서열 177)

[0376] sh2B8-12 (G1m(17,1)) = hu2B8 Hv5-51.1 (+ IgG1 불변 영역 (G1m(17,1) 알로타입)) (서열 171) + hu2B8 Kv 3-15.1 (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 2))) (서열 181).

[0377] 각각의 인간화 항체를 코딩하는 핵산 서열 및 각각의 인간화 항체를 정하는 단백질 서열을 아래 요약하였다. 본 섹션에서, 각각의 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드는 가변/불변 영역 연결에 의해 생성된 다음 코돈의 첫번째 염기이다. 이 뉴클레오티드는 그 엑손의 일부이므로 가변 영역에 포함된다. 아래 열거된 불변 영역의 아미노산 서열은 상기 연결 코돈의 번역물을 포함한다.

[0378] (1) 전장 키메라 2B8 중쇄 (마우스 가변 영역 및 인간 IgG1 불변 영역) (알로타입 G1m(17,1))를 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 154)

```
   1 atgggatgga gctatatcat cctcttttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag
  61 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaagctgtcc
 121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgaa tcagaggcct
 181 ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
 241 gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg
 301 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactatgtt
 361 ggtagcatct ttgactactg gggccaaggc accactctca ccgtctcctc agcctccacc
 421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
 481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
 541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
 601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
 661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt
 721 gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
 781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ctccgggtaa atga
```

[0379]

[0380] (2) 전장 키메라 2B8 중쇄 (키메라 2B8 IgG1 (G1m(17,1) 알로타입)를 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 155)

```
   1 qvqlqqpgae lvkpgtsvkl sckasgytft tywmhwvnqr pgqglewige inptnghtny
  61 nekfkskatl tvdkssstay mqlssltsed savyycarny vgsifdywgq gttltvssas
 121 tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn sgaltsgvht fpavlqssgl
 181 yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkkvepks cdkthtcppc papellggps
 241 vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv dgvevhnakt kpreeqynst
 301 yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska kgqprepqvy tlppsrdelt
 361 knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld sdgsfflysk ltvdksrwqq
 421 gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk
```

[0381]

[0382] (3) 전장 키메라 2B8 경쇄 (마우스 가변 영역 및 인간 불변 영역) (키메라 2B8 κ (Km(3)))를 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 156)

```
   1 atggaatcac agactctggt cttcatatcc atactgctct ggttatatgg tgctgatggg
  61 aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc
 121 ttgagctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtatca acagaaacca
 181 gcgcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggaacactgg ggtccccgat
 241 cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcgggct
 301 gaagaccttg cagattatca ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gttcggaggg
 361 gggaccaggc tggaaataaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca
 421 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat
 481 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag
 541 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg
 601 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc
 661 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga
```

[0383]

[0384] (4) 전장 키메라 2B8 경쇄 (키메라 2B8 κ (Km(3)))를 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 157)

```
   1 nivmtqspks msmsvgervt lsckasenvv syvswyqqkp aqspklliyg asnrntgvpd
  61 rftgsgsatd ftltissvra edladyhcgq synypytfgg gtrleikrtv aapsvfifpp
 121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwkv dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
 181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec
```

[0385]

[0386] (5) 인간화 Hu2B8 Hv1-f.1 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 158)

```
   1 atggactgca cctggaggat cctcctcttg gtggcagcag ctacaggcac ccacgccgag
  61 gtccagctgg tacagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggctacagt gaaaatctcc
 121 tgcaaggttt ctggatacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgca acaggccgct
 181 ggaaaagggc ttgagtggat gggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
 241 gagaagttcc agggcagagt caccataacc gcggacacgt ctacagacac agcctacatg
 301 gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcaac aaactatgtt
 361 ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc ag
```

[0387]

[0388] (6) 인간화 Hu2B8 Hv1-f.1 중쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 159)

[0389]
```
  1 evqlvqsgae vkkpgatvki sckvsgytft tywmhwvqqa pgkglewmge inptnghtny
 61 nekfqgrvti tadtstdtay melsslrsed tavyycatny vgsifdywgq gtlvtvss
```

[0390] (7) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(17,1) 알로타입)을 코딩하는 핵산 서열 (서열 160)

```
  1 cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg
 61 gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt
121 ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag
181 gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct
241 acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa gttgagccca
301 aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac
361 cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg
421 aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt
481 acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca
541 gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg
601 agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca
661 aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggatgagc
721 tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg
781 ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc
841 tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc
901 agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc
961 agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga
```

[0391]

[0392] (8) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(17,1) 알로타입)을 정하는 단백질 서열 (서열 161). 첫번째 아미노산은 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드 및 IgG1 중쇄 서열의 처음 2개의 뉴클레오티드의 번역으로부터 유래된다.

```
  1 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss
 61 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkkvep kscdkthtcp pcpapellgg
121 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
181 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsrde
241 ltknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
301 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk
```

[0393]

[0394] (9) 전장 중쇄 인간화 Hu2B8 Hv1f.1 가변 영역 및 인간 IgG1 (G1m(17,1) 알로타입) 중쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 162)

```
   1 atggactgca cctggaggat cctcctcttg gtggcagcag ctacaggcac ccacgccgag
  61 gtccagctgg tacagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggctacagt gaaaatctcc
 121 tgcaaggttt ctggatacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgca acaggcccct
 181 ggaaaagggc ttgagtggat gggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
 241 gagaagttcc agggcagagt caccataacc gcggacacgt ctacagacac agcctacatg
 301 gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcaac aaactatgtt
 361 ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc
 421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
 481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
 541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
 601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
 661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt
 721 gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
 781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ctccgggtaa atga
```

[0395]

[0396] (10) 전장 중쇄 인간화 Hu2B8 Hv1f.1 가변 영역 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(17,1) 알로타입)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 163)

```
  1 evqlvqsgae vkkpgatvki sckvsgytft tywmhwvqqa pgkglewmge inptnghtny
 61 nekfqgrvti tadtstdtay melsslrsed tavyycatny vgsifdywgq gtlvtvssas
121 tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn sgaltsgvht fpavlqssgl
181 yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkkvepks cdkthtcppc papellggps
241 vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv dgvevhnakt kpreeqynst
301 yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska kgqprepqvy tlppsrdelt
361 knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld sdgsfflysk ltvdksrwqq
421 gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk
```

[0397]

[0398] (11) 인간화 Hu2B8 Hv5a.1 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 164)

```
  1 atgggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa
 61 gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaggatctcc
121 tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc
181 gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
241 ccgtccttcc aaggccacgt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg
301 cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt
361 ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc ag
```

[0399]

[0400] (12) 인간화 Hu2B8 Hv5a.1 중쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 165)

```
  1 evqlvqsgae vkkpgeslri sckgsgysft tywmhwvrqm pgkglewmge inptnghtny
 61 npsfqghvti sadksistay lqwsslkasd tamyycarny vgsifdywgq gtlvtvss
```

[0401]

[0402] (13) 전장 인간화 Hu2B8 Hv5a.1 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 (G1m(17,1) 알로타입) 중쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 166)

```
   1 atgggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa
  61 gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaggatctcc
 121 tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc
 181 gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
 241 ccgtccttcc aaggccacgt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg
 301 cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt
 361 ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc
 421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
 481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
 541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
 601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
 661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt
 721 gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
 781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccca cccgggatga gctgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ctccgggtaa atga
```

[0403]

[0404] (14) 전장 인간화 Hu2B8 Hv5a.1 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 (G1m(17,1) 알로타입) 중쇄 불변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 167)

```
  1 evqlvqsgae vkkpgeslri sckgsgysft tywmhwvrqm pgkglewmge inptnghtny
 61 npsfqghvti sadksistay lqwsslkasd tamyycarny vgsifdywgq gtlvtvssas
121 tkgpsvfpla pskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn sgaltsgvht fpavlqssgl
181 yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkkvepks cdkthtcppc papellggps
241 vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv dgvevhnakt kpreeqynst
301 yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska kgqprepqvy tlppsrdelt
361 knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld sdgsfflysk ltvdksrwqq
421 gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk
```

[0405]

[0406] (15) 인간화 Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 168)

```
  1 atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa
 61 gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc
121 tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc
181 gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
241 ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg
301 cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt
361 ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc ag
```

[0407]

[0408] (16) 인간화 Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 서열을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 169)

```
  1 evqlvqsgae vkkpgeslki sckgsgysft tywmhwvrqm pgkglewmge inptnghtny
 61 npsfqgqvti sadksistay lqwsslkasd tamyycarny vgsifdywgq gtlvtvss
```

[0409]

[0410] (17) 전장 인간화 Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 (G1m(17,1) 알로타입) 중쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 170)

```
   1 atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa
  61 gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc
 121 tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc
 181 gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
 241 ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg
 301 cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt
 361 ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc
 421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
 481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
 541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
 601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
 661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt
 721 gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
 781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggatga gctgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ctccgggtaa atga
```

[0411]

[0412] (18) 전장 인간화 Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 (G1m(17,1) 알로타입) 중쇄 불변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 171)

```
  1 evqlvqsgae vkkpgeslki sckgsgysft tywmhwvrqm pgkglewmge inptnghtny
 61 npsfqgqvti sadksistay lqwsslkasd tamyycarny vgsifdywgq gtlvtvssas
121 tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn sgaltsgvht fpavlqssgl
181 yslssvvtvp sselgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkkvepks cdkthtcppc papellggps
241 vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv dgvevhnakt kpreeqynst
301 yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska kgqprepqvy tlppsrdelt
361 knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld sdgsfflysk ltvdksrwqq
421 gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk
```

[0413]

[0414] (19) 인간화 Hu2B8 Kv1-39.1 κ 쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 172). 2개의 가능한 출발 ATG를 대문자로 나타내었다.

```
  1 ATGgacATGa gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc
 61 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga
121 gtcaccatca cttgcaaggc cagtgagaat gtggtttctt atgtatcctg gtatcagcag
181 aaaccaggga aagccctaa gctcctgatc tatggggcat ccaaccggaa cactggggtc
241 ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg
301 caacctgaag attttgcaac ttactactgt gggcagagtt acaactatcc gtacacgttt
361 ggccagggga ccaagctgga gatcaaac
```

[0415]

[0416] (20) 인간화 Hu2B8 Kv1-39.1 κ 쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 173)

```
  1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasenvv syvswyqqkp gkapklliyg asnrntgvps
 61 rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyycgq synypytfgq gtkleik
```

[0417]

[0418] (21) 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2)을 코딩하는 핵산 서열 (서열 174)

```
  1 gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg
 61 gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt
121 ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca
181 gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga
241 aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga
301 gcttcaacag gggagagtgt tga
```

[0419]

[0420] (22) 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2)을 정하는 단백질 서열 (서열 175). 첫번째 아미노산은 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드 및 κ 경쇄 서열의 처음 2개의 뉴클레오티드의 번역으로부터 유래된다.

```
  1 rtvaapsvfi fppsdeqlks gtasvvclln nfypreakvq wkvdnalqsg nsqesvteqd
 61 skdstyslss tltlskadye khkvyacevt hqglsspvtk sfnrgec
```

[0421]

[0422] (23) 전장 인간화 Hu2B8 Kv1-39.1 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 176)

```
  1 atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc
 61 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga
121 gtcaccatca cttgcaaggc cagtgagaat gtggtttctt atgtatcctg gtatcagcag
181 aaaccaggga aagccctaa gctcctgatc tatggggcat ccaaccggaa cactggggtc
241 ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg
301 caacctgaag attttgcaac ttactactgt gggcagagtt acaactatcc gtacacgttt
361 ggccaggggа ccaagctgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc
421 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac
481 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac
541 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc
601 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat
661 cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgttg a
```

[0423]

[0424] (24) 전장 인간화 Hu2B8 Kv1-39.1 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 정하는 단백질 서열 (서열 177)

```
  1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasenvv syvswyqqkp gkapklliyg asnrntgvps
 61 rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyycgq synypytfgq gtkleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwkv dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec
```

[0425]

[0426] (25) 인간화 Hu2B8 Kv3-15.1 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 178)

```
  1 atggaagccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga
 61 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc
121 ctctcctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtacca gcagaaacct
181 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccaacc ggaacactgg tatcccagcc
241 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct
301 gaagattttg cagtttatta ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gtttggccag
361 gggaccaagc tggagatcaa ac
```

[0427]

[0428] (26) 인간화 Hu2B8 Kv3-15.1 경쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 179)

```
  1 eivmtqspat lsvspgerat lsckasenvv syvswyqqkp gqaprlliyg asnrntgipa
 61 rfsgsgsgte ftltisslqs edfavyycgq synypytfgq gtkleik
```

[0429]

[0430] (27) 전장 인간화 Hu2B8 Kv3-15.1 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2)을 코딩하는 핵산 (신호 서열 - 밑줄) (서열 180)

```
  1 atggaagccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga
 61 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc
121 ctctcctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtacca gcagaaacct
181 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccaacc ggaacactgg tatcccagcc
241 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct
301 gaagattttg cagtttatta ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gtttggccag
361 gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca
421 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat
481 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag
541 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg
601 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc
661 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga
```

[0431]

[0432] (28) 인간화 Hu2B8 Kv3-15.1 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 181)

```
  1 eivmtqspat lsvspgerat lsckasenvv syvswyqqkp gqaprlliyg asnrntgipa
 61 rfsgsgsgte ftltisslqs edfavyycgq synypytfgq gtkleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwkv dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec
```

[0433]

[0434] 편의상, 표 13은 본 섹션에 논의된 항체의 전장 서열과 서열 목록에 제시된 것 사이의 대응을 보여주는 색인 차트를 제공한다.

표 13

서열	단백질 또는 핵산
154	키메라 2B8 IgG1 (G1m(17,1)) – 핵산
155	키메라 2B8 IgG1 (G1m(17,1)) – 단백질
156	키메라 2B8 κ (Km(3)) – 핵산
157	키메라 2B8 κ (Km(3)) – 단백질
158	Hu2B8 Hv1f.1 중쇄 가변 영역 – 핵산
159	Hu2B8 Hv1f.1 중쇄 가변 영역 – 단백질
160	인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(17,1)) 알로타입 – 핵산
161	인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(17,1)) 알로타입 – 단백질
162	Hu2B8 Hv1f.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1) 알로타입) – 핵산
163	Hu2B8 Hv1f.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1) 알로타입) – 단백질
164	Hu2B8 Hv5a.1 중쇄 가변 영역 – 핵산
165	Hu2B8 Hv5a.1 중쇄 가변 영역 – 단백질
166	Hu2B8 Hv5a.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1) 알로타입) – 핵산
167	Hu2B8 Hv5a.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1) 알로타입) – 단백질
168	Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 영역 – 핵산
169	Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 영역 – 단백질
170	Hu2B8 Hv5-51.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1 알로타입) – 핵산
171	Hu2B8 Hv5-51.1 + IgG1 불변 (G1m(17,1 알로타입) – 단백질
172	Hu2B8 Kv1-39.1 κ 쇄 가변 영역 – 핵산
173	Hu2B8 Kv1-39.1 κ 쇄 가변 영역 – 단백질
174	인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) – 핵산
175	인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) – 단백질
176	Hu2B8 Kv1-39.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) – 핵산
177	Hu2B8 Kv1-39.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) – 단백질
178	Hu2B8 Kv3-15.1 κ 쇄 가변 영역 – 핵산
179	Hu2B8 Kv3-15.1 κ 쇄 가변 영역 – 단백질
180	Hu2B8 Kv3-15.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) – 핵산
181	Hu2B8 Kv3-15.1 + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 2) – 단백질

[0435]

[0436] B. 인간화 절차 2

[0437] 마우스 2B8 항체의 면역원성 감소에 이용되는 두번째 인간화 방법은 문헌 [Studnicka et al. (1994) PROTEIN ENG. 7:805-814]에 기재된 방법에 기초한다. 마우스 2B8과 (아미노산 수준에서) 거의 동일한 중쇄 및 κ 인간 생식선 가변 영역이 확인되었다. 마우스와 인간 사이에서 상이한 잔기는 그 변화가 결합 또는 면역원성에 영향을 미칠 수 있는 위험도에 따라 인간 서열로 전환시켰다. 낮은 위험도의 잔기 (즉, 변화되었을 때 항원 결합에 영향을 미치지 않을 수 있으며, 또한 잠재적인 면역원성을 감소시키는 잔기)를 중쇄 가변 영역 (LR2B8HC 생성) 및 κ가변 영역 (LR2B8LC 생성)에서 인간 아미노산으로 변화시켰다. 또한, 작은 위험도 및 중간 위험도의 (즉, 변화되었을 때 항원 결합에 어느 정도 영향을 미칠 수 있으며, 또한 잠재적인 면역원성을 감소시키는 잔기)를 중쇄 가변 영역 (LRMR2B8HC 생성) 및 κ가변 영역 (LRMR2B8LC 생성)에서 인간 아미노산으로 변화시켰다. 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입 (대립유전자 1))을 2개의 조작된 인간 중쇄 가변 영역의 카르복실 말단에 첨가하고, 인간 κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 1))을 2개의 조작된 인간 경쇄 가변 영역의 카르복실 말단에 첨가하여, 4개의 조작된 인간 항체 쇄를 생성하였다. 가변 영역 핵산 서열을 우선 유전자 합성 방법에 의해 합성한 후에 인간 불변 영역 서열에 첨가하였다. 이들 조작된 인간 항체를 포유동물 단백질 발현 벡터에 클로닝하고, 단백질을 4가지 가능한 중쇄 및 경쇄의 조합으로 발현시켰다. 키메라, 키메라/인간화, 또는 인간화 항체의 인간 HGF에 대한 결합을 아래 기재된 통상적인 기술을 이용하여 측정하였다.

[0438] 각각의 인간화 항체를 코딩하는 핵산 서열 및 각각의 인간화 항체를 정하는 단백질 서열을 아래 요약하였다. 본 섹션에서, 각각의 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드는 가변/불변 영역 연결에 의해 생성된 다음 코돈의 첫번째 염기이다. 이 뉴클레오티드는 그 엑손의 일부이므로 가변 영역에 포함된다. 아래 열거된 불변 영역의 아미노산 서열은 상기 연결 코돈의 번역물을 포함한다.

[0439] (1) 인간화 LR2B8HC 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 182)

```
1 atgggctggt catatattat tctctttctt gttgctaccg ctaccgatgt gcactctcaa
61 gtccaactcg tacaaccagg cgctgaagtc gtaaaacccg gaacatctgt taaactctca
121 tgcaaagcct caggatacac tttcacaact tactggatgc attgggtcaa tcaagccccc
181 ggacaaggcc tcgaatggat tggcgaaatt aacccaacta acggacatac taattataat
241 gaaaaattta agggcaaagc tacactcacc gtcgataaat caacctctac agcttatatg
301 gaactttcat ccctgagatc agaagataca gccgtctact attgcgccag aaactacgta
361 ggatcaatat tcgattactg gggtcaaggc actctcctca cagtcagctc ag
```

[0440]

[0441] (2) 인간화 LR2B8HC 중쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 183)

```
1 qvqlvqpgae vvkpgtsvkl sckasgytft tywmhwvnqa pgqglewige inptnghtny
61 nekfkgkatl tvdkststay melsslrsed tavyycarny vgsifdywgq gtlltvss
```

[0442]

[0443] (3) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 코딩하는 핵산 서열 (서열 184)

```
1 ccagcacaaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg
61 gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt
121 ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag
181 gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct
241 acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca
301 aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac
361 cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg
421 aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt
481 acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca
541 gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg
601 agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca
661 aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga
721 tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg
781 ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc
841 tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc
901 agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc
961 agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga
```

[0444]

[0445] (4) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1 또는 2)을 정하는 단백질 서열 (서열 185). 첫번째 아미노산은 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드 및 IgG1 중쇄 서열의 처음 2개의 뉴클레오티드의 번역으로부터 유래된다.

```
1 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss
61 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
121 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
181 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
241 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
301 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk
```

[0446]

[0447] (5) 전장 중쇄 인간화 LR2B8HC 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 186)

```
   1 atgggctggt catatattat tctctttctt gttgctaccg ctaccgatgt gcactctcaa
  61 gtccaactcg tacaaccagg cgctgaagtc gtaaaacccg gaacatctgt taaactctca
 121 tgcaaagcct caggatacac tttcacaact tactggatgc attgggtcaa tcaagccccc
 181 ggacaaggcc tcgaatggat tggcgaaatt aacccaacta acggacatac taattataat
 241 gaaaaattta agggcaaagc tacactcacc gtcgataaat caacctctac agcttatatg
 301 gaactttcat ccctgagatc agaagataca gccgtctact attgcgccag aaactacgta
 361 ggatcaatat tcgattactg gggtcaaggc actctcctca cagtcagctc agccagcaca
 421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
 481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
 541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
 601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
 661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt
 721 gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
 781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ccccgggtaa atga
```

[0448]

[0449] (6) 전장 중쇄 인간화 LR2B8HC 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 187)

```
   1 qvqlvqpgae vvkpgtsvkl sckasgytft tywmhwvnqa pgqglewige inptnghtny
  61 nekfkgkatl tvdkststay melsslrsed tavyycarny vgsifdywgq gtlltvssas
 121 tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn sgaltsgvht fpavlqssgl
 181 yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkrvepks cdkthtcppc papellggps
 241 vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv dgvevhnakt kpreeqynst
 301 yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska kgqprepqvy tlppsreemt
 361 knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld sdgsfflysk ltvdksrwqq
 421 gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk
```

[0450]

[0451] (7) 인간화 LRMR2B8HC 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 188)

```
  1 atgggttggt catatattat actctttctc gtagccaccg ccaccgacgt acactctcag
 61 gttcaactcg tacaacccgg cgccgaagtc aagaaaccag gaacatcagt caaactctca
121 tgtaaagcaa gcggatacac ctttactact tattggatgc attgggtaag acaagccccc
181 ggacaaggac tcgaatggat aggcgaaata aatcccacta atggacatac aaattataat
241 caaaaatttc aaggacgcgc tacactcacc gtcgataaat caacctcaac cgcatacatg
301 gaactcagct ccctccgatc cgaagacact gccgtttatt attgtgccag aaactatgta
361 ggatctattt tcgattactg gggacaagga acacttctca ccgtaagctc agccagcaca
421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt
721 gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ccccgggtaa atga
```

[0452]

[0453] (8) 인간화 LRMR2B8HC 중쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 189)

```
 1 qvqlvqpgae vkkpgtsvkl sckasgytft tywmhwvrqa pgqglewige inptnghtny
61 nqkfqgratl tvdkststay melsslrsed tavyycarny vgsifdywgq gtlltvss
```

[0454]

[0455] (9) 전장 중쇄 인간화 LRMR2B8HC 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 190)

```
   1 atgggttggt catatattat actctttctc gtagccaccg ccaccgacgt acactctcag
  61 gttcaactcg tacaacccgg cgccgaagtc aagaaaccag gaacatcagt caaactctca
 121 tgtaaagcaa gcggatacac ctttactact tattggatgc attgggtaag acaagccccc
 181 ggacaaggac tcgaatggat aggcgaaata aatcccacta atggacatac aaattataat
 241 caaaaatttc aaggacgcgc tacactcacc gtcgataaat caacctcaac cgcatacatg
 301 gaactcagct ccctccgatc cgaagacact gccgtttatt attgtgccag aaactatgta
 361 ggatctattt tcgattactg gggacaagga acacttctca ccgtaagctc agccagcaca
 421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
 481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
 541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
 601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
 661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt
 721 gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
 781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ccccgggtaa atga
```

[0456]

[0457] (10) 전장 중쇄 인간화 LRMR2B8HC 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 191)

```
   1 qvqlvqpgae vkkpgtsvkl sckasgytft tywmhwvrqa pgqglewige inptnghtny
  61 nqkfqgratl tvdkststay melsslrsed tavyycarny vgsifdywgq gtlltvssas
 121 tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn sgaltsgvht fpavlqssgl
 181 yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkrvepks cdkthtcppc papellggps
 241 vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv dgvevhnakt kpreeqynst
 301 yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska kgqprepqvy tlppsreemt
 361 knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld sdgsfflysk ltvdksrwqq
 421 gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk
```

[0458]

[0459] (11) 인간화 LR2B8LC 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 192)

```
   1 atggaaagtc agacccttgt attcatctct attcttcttt ggttgtatgg agcagacggc
  61 gacattgtga tgacccaatc ccccgatagt atggccatga gtgtaggaga aagagtcacc
 121 cttaattgca aagcctccga aaatgtcgtt tcatatgtgt cttggtatca acaaaaaccc
 181 ggccaatcac ccaaacttct catatacggc gcttcaaaca gaaacacagg cgttcccgac
 241 agatttagtg gatccggatc agctacagat ttcaccctta ccatcagttc agttcaagca
 301 gaagacgttg cagactatca ttgcggacaa tcttataact acccttacac attcggacaa
```

[0460]

[0461] (12) 인간화 LR2B8LC 경쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 193)

```
   1 divmtqspds mamsvgervt lnckasenvv syvswyqqkp gqspklliyg asnrntgvpd
  61 rfsgsgsatd ftltissvqa edvadyhcgq synypytfgq gtkleik
```

[0462]

[0463] (13) 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 코딩하는 핵산 서열 (서열 194)

```
   1 gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg
  61 gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt
 121 ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca
 181 gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga
 241 aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga
 301 gcttcaacag gggagagtgt tag
```

[0464]

[0465] (14) 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 정하는 단백질 서열 (서열 195). 첫번째 아미노산은 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드 및 κ 경쇄 서열의 처음 2개의 뉴클레오티드의 번역으로부터 유래된다.

```
   1 rtvaapsvfi fppsdeqlks gtasvvclln nfypreakvq wkvdnalqsg nsqesvteqd
  61 skdstyslss tltlskadye khkvyacevt hqglsspvtk sfnrgec
```

[0466]

[0467] (15) 전장 인간화 LR2B8LC 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 코딩하는 핵산 서열 (서열 196)

```
   1 atggaaagtc agacccttgt attcatctct attcttcttt ggttgtatgg agcagacggc
  61 gacattgtga tgacccaatc ccccgatagt atggccatga gtgtaggaga aagagtcacc
 121 cttaattgca aagcctccga aaatgtcgtt tcatatgtgt cttggtatca acaaaaaccc
 181 ggccaatcac ccaaacttct catatacggc gcttcaaaca gaaacacagg cgttcccgac
 241 agatttagtg gatccggatc agctacagat ttcaccctta ccatcagttc agttcaagca
 301 gaagacgttg cagactatca ttgcggacaa tcttataact acccttacac attcggacaa
 361 ggaaccaaac tcgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca
 421 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat
 481 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag
 541 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg
 601 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc
 661 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag
```

[0468]

[0469] (16) 전장 인간화 LR2B8LC 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 코딩하는 단백질 서열 (서열 197)

```
   1 divmtqspds mamsvgervt lnckasenvv syvswyqqkp gqspklliyg asnrntgvpd
  61 rfsgsgsatd ftltissvqa edvadyhcgq synypytfgq gtkleikrtv aapsvfifpp
 121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwkv dnalqsgnsq esvteqdskd stayslsstlt
 181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec
```

[0470]

[0471] (17) 인간화 LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 198)

```
  1 atggaatccc aaacccttgt tttcatctct atccttctct ggctttatgg cgccgacgga
 61 gacatcgtaa tgacacaatc ccctgactct cttgctatga gcttgggcga acgagtaaca
121 cttaactgca aagcatccga aaatgtcgta tcttacgtat cctggtatca gcaaaaacct
181 ggtcaaagtc ctaaacttct tatatatggt gcaagtaatc gtgaaagtgg cgtcccagac
241 agatttagcg gttcaggttc agcaactgac tttacactta caatttctag cgttcaggcc
301 gaagacgttg cagactatca ttgtggacaa tcttataact atccttatac tttcggacaa
361 ggcactaaac ttgaaattaa ac
```

[0472]

[0473] (18) 인간화 LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역을 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 199)

```
  1 divmtqspds lamslgervt lnckasenvv syvswyqqkp gqspklliyg asnresgvpd
 61 rfsgsgsatd ftltissvqa edvadyhcgq synypytfgq gtkleik
```

[0474]

[0475] (19) 전장 인간화 LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 200)

```
   1 atggaatccc aaacccttgt tttcatctct atccttctct ggctttatgg cgccgacgga
  61 gacatcgtaa tgacacaatc ccctgactct cttgctatga gcttgggcga acgagtaaca
 121 cttaactgca aagcatccga aaatgtcgta tcttacgtat cctggtatca gcaaaaacct
 181 ggtcaaagtc ctaaacttct tatatatggt gcaagtaatc gtgaaagtgg cgtcccagac
 241 agatttagcg gttcaggttc agcaactgac tttacactta caatttctag cgttcaggcc
 301 gaagacgttg cagactatca ttgtggacaa tcttataact atccttatac tttcggacaa
 361 ggcactaaac ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca
 421 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat
 481 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag
 541 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg
 601 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc
 661 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag
```

[0476]

[0477] (20) 전장 인간화 LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역 및 인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1)을 정하는 단백질 서열 (서열 201)

```
   1 divmtqspds lamslgervt lnckasenvv syvswyqqkp gqspklliyg asnresgvpd
  61 rfsgsgsatd ftltissvqa edvadyhcgq synypytfgq gtkleikrtv aapsvfifpp
 121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwkv dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
 181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec
```

[0478]

[0479] 편의상, 표 14는 본 섹션에 논의된 항체의 전장 서열과 서열 목록에 제시된 것 사이의 대응을 보여주는 색인 차트를 제공한다.

표 14

서열	단백질 또는 핵산
182	LR2B8HC 중쇄 가변 영역 – 핵산
183	LR2B8HC 중쇄 가변 영역 – 단백질
184	인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 핵산
185	인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 단백질
186	LR2B8HC + IgG1 불변 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 핵산
187	LR2B8HC + IgG1 불변 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 단백질
188	LRMR2B8HC 중쇄 가변 영역 – 핵산
189	LRMR2B8HC 중쇄 가변 영역 – 단백질
190	LRMR2B8HC + IgG1 불변 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 핵산
191	LRMR2B8HC + IgG1 불변 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 단백질
192	LR2B8LC 경쇄 가변 영역 – 핵산
193	LR2B8LC 경쇄 가변 영역 – 단백질
194	인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 핵산
195	인간 κ 쇄 불변 영역 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 단백질
196	LR2B8LC + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 핵산
197	LR2B8LC + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 단백질
198	LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역 – 핵산
199	LRMR2B8LC 경쇄 가변 영역 – 단백질
200	LRMR2B8LC + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 핵산
201	LRMR2B8LC + κ 불변 (Km(3) 알로타입) (대립유전자 1) – 단백질

[0480]

[0481] 표 15는 본 실시예에서 상기 본원에 기재된 인간화 절차 1 및 인간화 절차 2에 의해 제조된 인간화 2B8 항체의 중쇄 CDR 서열 (카바트(Kabat) 정의)을 요약하고 있다.

표 15

항체	CDR1	CDR2	CDR3	전장 중쇄 가변 영역
쥐과동물 2B8 중쇄	TYWMH (서열 15)	EINPTNGHTNYNEKFKS (서열 16)	NYVGSIFDY (서열 17)	서열 12
Hu2B8 Hv1f.1	TYWMH (서열 15)	EINPTNGHTNYNEKFQG (서열 202)	NYVGSIFDY (서열 17)	서열 159
Hu2B8 Hv5a.1	TYWMH (서열 15)	EINPTNGHTNYNPSFQG (서열 203)	NYVGSIFDY (서열 17)	서열 165
Hu2B8 Hv5-51.1	TYWMH (서열 15)	EINPTNGHTNYNPSFQG (서열 203)	NYVGSIFDY (서열 17)	서열 169
LR2B8HC	TYWMH (서열 15)	EINPTNGHTNYNEKFKG (서열 204)	NYVGSIFDY (서열 17)	서열 183
LRMR2B8HC	TYWMH (서열 15)	EINPTNGHTNYNQKFQG (서열 205)	NYVGSIFDY (서열 17)	서열 189

[0482]

[0483] 표 16은 본 실시예에서 상기 본원에 기재된 인간화 절차 1 및 인간화 절차 2에 의해 제조된 인간화 2B8 항체의 경쇄 CDR 서열 (카바트 정의)을 요약하고 있다.

표 16

항체	CDR1	CDR2	CDR3	전장 경쇄 가변 영역
쥐과동물 2B8 경쇄	KASENVVSYVS (서열 18)	GASNRNT (서열 19)	GQSYNYPYT (서열 20)	서열 14
Hu2B8 Kv1-39.1	KASENVVSYVS (서열 18)	GASNRNT (서열 19)	GQSYNYPYT (서열 20)	서열 173
Hu2B8 Kv3-15.1	KASENVVSYVS (서열 18)	GASNRNT (서열 19)	GQSYNYPYT (서열 20)	서열 179
LR2B8LC	KASENVVSYVS (서열 18)	GASNRNT (서열 19)	GQSYNYPYT (서열 20)	서열 193
LRMR2B8LC	KASENVVSYVS (서열 18)	GASNRES (서열 206)	GQSYNYPYT (서열 20)	서열 199

[0484]

[0485] C. 인간화 2B8 항체의 결합 친화도

[0486] 항원-결합 친화도 및 상호작용의 동역학을 비아코어 T100 기기를 사용하는 표면 플라스몬 공명 기술로 평가하였다. 제조자의 제안에 따라 표준 커플링 프로토콜을 사용하는 아민 커플링 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-50)에 의해 마우스 항-인간 이뮤노글로불린 (잭슨 이뮤노리서치 랩스(Jackson ImmunoResearch Labs), 209-005-098)을 카르복시메틸화된 덱스트란 CM4 센서칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1005-34) 상에 고정시켰다. 0.05 % 계면활성제 P20 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-54), 2 mg/mL BSA (EMD, 카달로그 번호 2930) 및 10 mg/mL CM-덱스트란 나트륨 염 (플루카, 카달로그 번호 86524)을 함유하는 PBS (깁코, 카달로그 번호 14040-133)를 러닝 완충액 사용하여 25℃에서 분석을 수행하였다.

[0487] 항체를 10 ㎕/분의 유속으로 유동하는 개별 세포에 포획시켰다. 주사 시간은 각각의 항체에 대해 각각의 주기 동안 대략 20 RU의 항체가 포획되도록 변화시킬 수 있다. 러닝 완충액으로 희석시킨 완충액 또는 HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025)를 참조 표면 (항체가 포획되지 않음) 및 활성 표면 (시험될 항체) 상에 60 ㎕/분으로 2분 동안 순차적으로 주사하였다. 해리 단계는 농도에 따라 15분 또는 90분 동안 모니터링하였다. 이어서, 다른 주기가 시작되기 전에 10 mM 글리신-HCl (pH 2.0) (비아코어, 카달로그 번호 BR-1003-55)을 60 ㎕/분의 유속으로 3분 동안 주사하여 표면을 재생시켰다. 시험된 HGF 농도는 1.88, 3.75 및 7.5 nM였다. 동역학 파라미터는 참조값을 감하고 BIA평가 소프트웨어의 동역학 함수를 사용하여 결정하였다. 각각의 항체에 대한 동역학 파라미터, k_a (결합 속도 상수), k_d (해리 속도 상수) 및 K_D (평형 해리 상수)를 도 8에 요약하였다.

[0488] 도 8에 요약된 결과는 초인간화 중쇄 (Hu2B8 Hv5a.1, Hu2B8 Hv5-51.1 또는 Hu2B8 Hv1-f.1) 및 경쇄 (Hu2B8 Kv1-39.1 또는 Hu2B8 Kv3-15.1)의 특정 조합이 HGF에 대해 키메라 2B8 (마우스 가변 영역 + 인간 불변 영역) 및 2B8 (표 5)과 유사한 결합 친화도 (K_D)를 유지하고 있다는 것을 보여준다.

[0489] D. 상호 배타적 결합 검정

[0490] HGF에 대한 상호 배타적 결합을 비아코어 T100 기기를 사용하는 표면 플라스몬 공명 기술로 평가하였다. 제조자의 제안에 따라 표준 커플링 프로토콜을 사용하는 아민 커플링 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-50)에 의해

마우스 항-인간 이뮤노글로불린 (잭슨 이뮤노리서치 랩스, 209-005-098)을 카르복시메틸화된 덱스트란 CM5 센서 칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1006-68) 상에 고정시켰다. 0.05% 계면활성제 P20 (비아코어, #BR-1000-54), 2 mg/mL BSA (EMD, 카달로그 번호 2930) 및 10 mg/ml CM-덱스트란 나트륨 염 (플루카, 카달로그 번호 86524)을 함유하는 PBS (깁코, 카달로그 번호 14040-133)를 러닝 완충액으로 사용하여 25℃에서 분석을 수행하였다.

[0491] 인간화 항체를 30 ㎕/분의 유속으로 유동하는 개별 세포에 포획시켰다. 주사 시간은 각각의 항체에 대해 각각의 주기에서 대략 150 RU의 항체가 포획되도록 변화시킬 수 있다. 러닝 완충액에서 7.5 ㎍/mL의 최종 농도로 희석시킨 HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025)를 포획된 인간화 항체 상에 30 ㎕/분으로 90초 동안 주사하였다. HGF의 결합을 모니터링한 후에, 마우스 2B8 항체 또는 폴리클로날 염소 항-HGF 항체 (R & D 시스템즈, AF294)를 30 ㎕/분으로 3분 동안 주사하였다. 이어서, 다른 항체를 시험하기 전에 10 mM 글리신-HCl (pH 2.0) (비아코어, 카달로그 번호 BR-1003-55)을 60 ㎕/분의 유속으로 3분 동안 주사하여 표면을 재생시켰다. 그 결과를 도 9에 요약하였다.

[0492] 도 9에 요약된 결과는 인간화 2B8 항체 및 키메라 2B8 항체가 모두 쥐과동물 2B8이 HGF에 결합하지 못하도록 한다는 것을 보여준다. 이들 결과는 인간화 항체가 여전히 본래 2B8 항체와 동일한 HGF 에피토프에 결합한다는 것을 입증한다.

[0493] **실시예 13 - 인간화 2B8 변이체의 생성**

[0494] a. HUMAN ENGINEERED(상표명) 항체

[0495] 코돈- 및 발현-최적화되고, 낮은 위험도 및 낮은 위험도+중간 위험도로 조작된 인간 경쇄 (각각 LR2B8LC 및 LRMR2B8LC) 및 중쇄 (각각 LR2B8HC 및 LRMR2B8HC)를 XOMA의 일시적 항체 발현 벡터에 단계적으로 클로닝하였으며, 이는 인간 κ 및 γ-1 불변 영역 모듈을 함유한다. HEK293E 세포에 일시적으로 형질감염시켜 4개의 조작된 인간 2B8 변이체를 생성하였다. 다음과 같은 4개의 항체가 생성되었다.

[0496] HE2B8-1 = LR2B8HC (+ IgG1 불변 영역 (G1m(3) 알로타입 (대립유전자 1)) (서열 187) + LR2B8LC (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 1))) (서열 197)

[0497] HE2B8-2 = LR2B8HC (+ IgG1 불변 영역 (G1m(3) 알로타입 (대립유전자 1)) (서열 187) + LRMR2B8LC (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 1))) (서열 201)

[0498] HE2B8-3 = LRMR2B8HC (+ IgG1 불변 영역 (G1m(3) 알로타입 (대립유전자 1)) (서열 191) + LR2B8LC (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 1))) (서열 197)

[0499] HE2B8-4 = LRMR2B8HC (+ IgG1 불변 영역 (G1m(3) 알로타입 (대립유전자 1)) (서열 191) + LRMR2B8LC (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 1))) (서열 201)

[0500] 경쇄 및 중쇄를 2 L 진탕 플라스크를 사용하여 IS293 배지 (어바인 사이언티픽(Irvine Scientific), 미국 캘리포니아주 어바인 소재)에서 성장시킨 XOMA의 현탁액 개조된 HEK293E 세포에 함께 형질감염시켰다. 진탕 플라스크에서 24시간 후에, 형질감염된 세포 200 mL를 원심분리하고, 다시 신선한 배지 40 mL에 현탁시키고, 생산용 인테그라(Integra) 플라스크 (윌슨 울프 메뉴팩투어링 인크(Wilson Wolf Manufacturing Inc.), 미국 미네소타주 소재)로 옮겼다. 7일 동안 인큐베이션한 후에, 세포 현탁액을 인테그라 플라스크로부터 분리하고, 원심분리하고, 배양물 상층액을 남겨두었다. 배양물 상층액의 항체를 단백질 A 스핀 컬럼 (프로-켐; Pro-Chem) 상에서 정제하고, PBS에 대해 투석하고, 농축하고, 멸균 여과하였다.

[0501] b. SUPERHUMANIZED(상표명) 항체

[0502] 전장 Hu2B8_Hv5-51.1 + 인간 IgG1 불변 도메인 (G1m(3) 알로타입) cDNA를 HindIII 및 EcoRI 제한효소 부위를 사용하여 pEE6.4 (론자 바이올로직스(Lonza Biologics), 영국 버크셔 소재)에 클로닝하였다. 전장 Hu2B8_Kv1-39.1 가변 영역 + 인간 κ 불변 도메인 cDNA 및 전장 Hu2B8_Kv3-15.1 가변 영역 + 인간 κ 불변 도메인 cDNA를 각각 HindIII 및 EcoRI 제한효소 부위를 사용하여 pEE14.4 (론자 바이올로직스)에 클로닝하였다. hCMV-MIE 프로모터 + 전장 Hu2B8_Hv5-51.1 + 인간 IgG1 불변 도메인 (G1m(3) 알로타입) cDNA + SV40 폴리 A 단편 (pEE6.4)을 NotI/SalI 분해에 의해 분리하고, NotI/SalI 부위를 통해 κ 쇄 pEE14.4 벡터에 삽입하여, 각각 중쇄 및 경쇄를 동시에 발현시키는 2개의 상이한 발현 벡터를 생성함으로써 다음과 같은 항체를 만들었다.

[0503] sh2B8-9 (G1m(3)) = hu2B8 Hv5-51.1 (+ IgG1 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 2)) (서열 210) +

hu2B8 Kv 1-39.1 (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 2))) (서열 177)

[0504] sh2B8-12 (G1m(3)) = hu2B8 Hv5-51.1 (+ IgG1 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 2)) (서열 210) + hu2B8 Kv 3-15.1 (+ κ 불변 영역 (Km(3) 알로타입 (대립유전자 2))) (서열 181)

[0505] 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 G1m(3) 알로타입 (대립유전자 2) 및 각각의 전장 중쇄 서열을 코딩하는 핵산 서열 및 이들을 정하는 단백질 서열을 아래 열거하였다. 경쇄 서열은 실시예 12에 기재된 바와 동일하였다.

[0506] (1) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 2)을 코딩하는 핵산 서열 (서열 207)

```
   1 cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg
  61 gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt
 121 ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag
 181 gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct
 241 acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca
 301 aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac
 361 cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg
 421 aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt
 481 acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca
 541 gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg
 601 agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaag accatctcca
 661 aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga
 721 tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg
 781 ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc
 841 tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc
 901 agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc
 961 agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga
```

[0507]

[0508] (2) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 (G1m(3) 알로타입) (대립유전자 1 또는 2)을 정하는 단백질 서열 (서열 208). 첫번째 아미노산은 가변 영역의 마지막 뉴클레오티드 및 IgG1 중쇄 서열의 처음 2개의 뉴클레오티드의 번역으로부터 유래된다.

```
   1 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss
  61 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
 121 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
 181 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
 241 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
 301 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk
```

[0509]

[0510] (3) 인간화 Hu2B8 Hv5-51.1 중쇄 가변 영역 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 G1m(3) 알로타입 (대립유전자 2)을 함유하는 전장 쇄를 코딩하는 핵산 서열 (신호 서열 - 밑줄) (서열 209)

```
   1 atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa
  61 gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc
 121 tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc
 181 gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat
 241 ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg
 301 cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt
 361 ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc
 421 aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg
 481 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
 541 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac
 601 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc
 661 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt
 721 gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc
 781 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca
 841 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac
 901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac
 961 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga agaccatctc caaagccaaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccca cccgggagga gatgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc
1261 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ctccgggtaa atga
```

[0511]

[0512] (4) 인간화 Hu2B8 Hv5-51.1 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 G1m(3) 알로타입 (대립유전자 2)을 함유하는 전장 중쇄를 정하는 단백질 서열 (신호 서열 없음) (서열 210)

```
  1 evqlvqsgae vkkpgeslki sckgsgysft tywmhwvrqm pgkglewmge inptnghtny
 61 npsfqgqvti sadksistay lqwsslkasd tamyycarny vgsifdywgq gtlvtvssas
121 tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn sgaltsgvht fpavlqssgl
181 yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkrvepks cdkthtcppc papellggps
241 vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv dgvevhnakt kpreeqynst
301 yrvvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska kgqprepqvy tlppsreemt
361 knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld sdgsfflysk ltvdksrwqq
421 gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk
```

[0513]

[0514] 각 이중 발현 벡터를 DMEM 10% 태아 소 혈청을 사용하여 일시적 발현에 사용되는 293T 세포에 형질감염시켰다. 형질감염시키고 48시간 후에, 세포를 4 mM L-글루타민을 함유하는 무혈청 배지 IS GRO(상표명) (어바인 사이언티픽, 미국 캘리포니아주 산타 아나 소재)으로 세척한 후에 이로 다시 교체하였다. 상층액을 10일 동안 매일 회수하고 신선한 배지로 교체하였다. 배양물 상층액을 원심분리하고, 여과하고 (0.45 ㎛), 10 내지 1000배 농축하였다. 항체를 ProSep vA 수지 (밀리포어; Millipore) 상에서 정제하고, PBS에 대해 투석하고, 농축하고, 멸균 여과하였다.

[0515] **실시예 14 - 인간화 2B8 변이체의 결합 특성**

[0516] 실시예 13에서 생성된 인간화 항체를 이들이 hHGF 및 실시예 3에서 생성된 재조합 HGF 단백질에 결합하는 능력으로 특성화하였다.

[0517] 비아코어 T100 기기를 이용하는 표면-플라스몬 공명에 의해 항체를 분석하여 이들이 hHGF 및 실시예 3에 논의된 융합 단백질에 결합하는 능력을 평가하였다. 제조자의 지시에 따라 표준 커플링 프로토콜을 사용하는 아민 커플링 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-50)에 의해 각각의 항체를 카르복시메틸화된 덱스트란 CM5 센서칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1006-68) 상에 고정시켰다.

[0518] 0.05% 계면활성제 P20 (비아코어, 카달로그 번호 R-1000-54), 2 mg/mL BSA (EMD, 카달로그 번호 2930) 및 10 mg/mL CM-덱스트란 나트륨 염 (플루카, 카달로그 번호 86524)을 함유하는 PBS (깁코, 카달로그 번호 14040-133)를 러닝 완충액으로 사용하여 25℃에서 분석을 수행하였다. 상이한 HGF 융합 단백질을 함유하는 상층액 또는 공벡터로 형질감염된 세포로부터의 상층액을 각각의 항체 상에 30 ㎕/분의 유속으로 3분 동안 주사하였다. 주사가 종결되고 30초 후에 생성된 결합을 기저선 상의 공명 유닛 (RU)으로 결정하였다. 결합을 러닝 완충액에 희석시킨 인간 HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025)와 비교하였다. 비-특이적 결합은 대조군 표면에 대한 결합과 비교하여 모니터링하였다. 그 결과를 표 17에 요약하였다.

표 17

[0519]

항체	rhHGF (R&D 시스템즈)	rmHGF (R&D 시스템즈)	MHM 키메라 (495-585)	MHM 키메라 (507-585)	MHM 키메라 (499-556)
2B8	네	아니오	네	네	네
HE2B8-1	네	아니오	네	네	네
HE2B8-2	네	아니오	네	네	네
HE2B8-3	네	아니오	네	네	네
HE2B8-4	네	아니오	네	네	네
sh2B8-9 (G1m(3))	네	아니오	네	네	네
sh2B8-12 (G1m(3))	네	아니오	네	네	네

[0520] 표 17의 결과는 각각의 인간화 2B8-기재의 항체가 rhHGF 및 3개의 모든 마우스-인간-마우스 키메라에 결합한다는 것을 입증한다.

[0521] **실시예 15 - 인간화 2B8 변이체의 결합 친화도**

[0522] 표 15에 열거된 항체의 상호작용의 동역학 및 결합 친화도를 표면 플라스몬 공명으로 측정하였다.

[0523] 제조자의 지시에 따라 표준 커플링 프로토콜을 사용하는 아민 커플링 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-50)에 의해 마우스 항-인간 이뮤노글로불린 (잭슨 랩스, 카달로그 번호 209-005)을 카르복시메틸화된 덱스트란 CM4 센서칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1006-68) 상에 고정시켰다. 0.05% 계면활성제 P20 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-54) 및 2 mg/mL BSA (EMD, 카달로그 번호 2930)를 함유하는 PBS (깁코, 카달로그 번호 14040-133)를 사용하여 25℃에서 분석을 수행하였다.

[0524] 항체를 10 ㎕/분의 유속으로 유동하는 개별 세포에 포획시켰다. 주사 시간은 각각의 항체에 대해 각각의 주기 동안 대략 20 RU의 항체가 포획되도록 변화시킨다. 러닝 완충액으로 희석시킨 완충액 또는 HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025)를 참조 표면 (항체가 포획되지 않음) 및 활성 표면 (시험될 항체) 상에 60 ㎕/분으로 2분 동안 순차적으로 주사하였다. 해리 단계는 농도에 따라 15분 또는 90분 동안 모니터링하였다. 이어서, 다른 주기가 시작되기 전에 10 mM 글리신-HCl (pH 2.2) (비아코어, 카달로그 번호 BR-1003-54)을 60 ㎕L/분의 유속으로 3분 동안 주사하여 표면을 재생시켰다. 시험된 HGF 농도는 0.46 nM 내지 7.5 nM였다.

[0525] 동역학 파라미터는 참조값을 감하고 BIA평가(상표명) 소프트웨어의 동역학 함수를 사용하여 결정하였다. 각 항체에 대한 동역학 파라미터, k_a (결합 속도 상수), k_d (해리 속도 상수) 및 K_D (평형 해리 상수)를 표 18에 요약하였다.

표 18

항체	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	SD
2B8	$1.4x10^6$	$1.0x10^{-5}$	7.3	-
HE2B8-1	$2.2x10^6$	$1.4x10^{-5}$	7.1	5.2
HE2B8-2	$1.8x10^6$	$9.6x10^{-6}$	5.2	2.7
HE2B8-3	$2.0x10^6$	$4.1x10^{-6}$	2.0	1.1
HE2B8-4	$1.7x10^6$	$1.1x10^{-5}$	6.5	1.3
sh2B8-9 (G1m(17,1)	$2.0x10^6$	$1.7x10^{-5}$	8.1	5.3
sh2B8-12 (G1m(17,1)	$1.9x10^6$	$2.3x10^{-5}$	12	0.4

[0526]

[0527] 이들 데이타는 인간화 항체가 빠른 결합 속도 (k_a), 매우 느린 해리 속도 (k_d) 및 매우 높은 친화도 (K_D)를 갖는다는 것을 보여준다. 특히, 항체는 2.0 내지 12 pM 범위의 친화도를 갖는다.

[0528] **실시예 16 - 25℃ 및 37℃에서의 결합 친화도 비교**

[0529] 항체 HE2B8-4, sh2B8-9, sh2B8-12 및 쥐과동물 2B8의 상호작용의 동역학 및 결합 친화도를 상이한 조건하에 표면 플라스몬 공명에 의해 측정하였다.

[0530] 제조자의 지시에 따라 표준 커플링 프로토콜을 사용하는 아민 커플링 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-50)에 의해 마우스 항-인간 이뮤노글로불린 (잭슨 랩스, 카달로그 번호 209-005) 또는 토끼 항-마우스 이뮤노글로불린 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1005-14)을 카르복시메틸화된 덱스트란 CM4 센서칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1006-68)에 고정시켰다. sh2b8-9 및 sh2B8-12에 대해 25℃에서 측정하는 경우에는 CM5 센서칩 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1006-68)이 사용되었다. 0.05% 계면활성제 P20 (비아코어, 카달로그 번호 BR-1000-54) 및 2 mg/mL BSA (EMD, 카달로그 번호 2930)를 함유하는 PBS (깁코, 카달로그 번호 14040-133)를 러닝 완충액으로 사용하여 25℃ 및 37℃에서 분석을 수행하였다.

[0531] 항체를 10 ㎕/분의 유속으로 유동하는 개별 세포에 포획시켰다. 주사 시간은 각각의 항체에 대해 각각의 주기 동안 대략 20 RU의 항체가 포획되도록 변화시킬 수 있다. 러닝 완충액으로 희석시킨 완충액 또는 HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025)를 참조 표면 (항체가 포획되지 않음) 및 활성 표면 (시험될 항체) 상에 60 ㎕/분으로 2분 동안 순차적으로 주사하였다. 해리 단계는 농도에 따라 15분 또는 90분 동안 모니터링하였다. 이어서, 마우스 항-인간 이뮤노글로불린 센서칩의 표면은 다른 주기가 시작되기 전에 10 mM 글리신-HCl (pH 2.2) (비아코어(비아코어), 카달로그 번호 BR-1003-54)을 60 ㎕/분의 유속으로 3분 동안 주사하여 재생시켰다. 토끼 항-마우스 이뮤노글로불린 센서칩의 표면은 다른 주기가 시작되기 전에 10 mM 글리신-HCl (pH 1.7) (비아코어, 카달로그 번호 BR-1003-54)을 60 ㎕/분의 유속으로 3분 동안 주사하여 재생시켰다. 시험된 HGF 농도는 0.46 nM 내지 7.5 nM였다.

[0532] 동역학 파라미터는 참조값을 감하고 BIA평가 소프트웨어의 동역학 함수를 사용하여 결정하였다. 각각의 항체에 대한 동역학 파라미터, k_a (결합 속도 상수), k_d (해리 속도 상수) 및 K_D (평형 해리 상수)를 아래 표 19에 요약하였다.

표 19

[0533]

항체	온도 (°C)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
2B8	25	$1.6x10^6$	$2.1x10^{-5}$	13.5
2B8	37	$2.8 x10^6$	$1.3x10^{-5}$	4.5
HE2B8-4	25	$2.0x10^6$	$1.2x10^{-5}$	5.6
HE2B8-4	37	$3.1x10^6$	$1.0x10^{-5}$	3.3
sh2B8-9 (G1m(17,1))	25	$2.0x10^6$	$1.7x10^{-5}$	8.1
sh2B8-9 (G1m(3))	37	$2.5x10^6$	$1.4x10^{-5}$	5.8
sh2B8-12 (G1m(17,1))	25	$1.9x10^6$	$2.3x10^{-5}$	12.0
sh2B8-12 (G1m(3))	37	$2.4x10^6$	$1.1x10^{-5}$	4.8

[0534] 예상한 바와 같이, 결합 속도 상수는 온도가 증가함에 따라 증가하였다. 놀랍게도, 해리 상수는 상응하는 온도 증가에 따라 유의하게 변화하지 않았다. 결과적으로, 전체 평형 해리 상수 (K_D)는 생리학적 온도 (37 ℃)에서 대략 1.4 내지 3배 더 작았다 (친화도는 더 높음).

[0535] **실시예 17 - 인간화 2B8 변이체의 무력화 활성**

[0536] 실시예 14에 기재된 항체를 이들이 (a) c-Met에 대한 hHGF의 결합을 억제하는 능력, 및 (b) 4MBr-5 세포에서 HGF 자극된 BrdU 혼입을 억제하는 능력에 대해 특성화하였다.

[0537] HGF-Met 결합 억제 검정 (무력화 검정)은 다음에 기재되는 바와 같이 수행하였다. 항체를 이들이 c-Met에 대한 hHGF의 결합을 억제하는 능력에 대해 ELISA로 시험하였다. 특히, 발락 96-웰 DELFIA 검정 플레이트 (발락 인크., 카달로그 번호 AAAND-0001)를 카르보네이트 코팅 완충액 (15 mM Na_2CO_3 및 34 mM $NaHCO_3$, pH 9.0) 중 6.25 ㎍/mL HGF (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 294-HGN-025) 100 ㎕로 4 ℃에서 16시간 동안 코팅하였다. 이어서, 플레이트를 PBS 중 5% 무지방 분유 200 ㎕로 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 조사 대상 항체를 PBS 중 5% 무지방 분유 중에서 2nM 비오티닐화된 c-Met에 그의 농도를 증가시키면서 첨가 (0.033 내지 250 nM, 2-배-연속 희석)하여, 항체를 별도의 플레이트에서 준비하였다. c-Met (R&D 시스템즈, 카달로그 번호 358-MT/CF)를 제조자의 지시에 따라 10:1의 비오틴 대 c-Met (피어스(Pierce), 카달로그 번호 21335) 비로 비오티닐화시켰다. 각 웰의 샘플 100 ㎕를 검정 플레이트로 옮기고, 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 생성된 플레이트를 PBS-0.1% Tween 20으로 3회 세척하고, DELFIA 검정 완충액 (발락, 카달로그 번호 4002-0010)으로 1:1000 희석시킨 Eu-표지된 스트렙타비딘 (발락, 카달로그 번호 1244-360)과 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 생성된 플레이트를 DELFIA 세척 용액 (발락, 카달로그 번호 4010-0010)으로 3회 세척하고, 100 ㎕/웰 DELFIA 증강 용액 (발락 #4001-0010)과 실온에서 15분 동안 교반하면서 인큐베이션하였다. 플레이트를 유로퓸 방법을 이용하여 Victor^{3}V 기기 (퍼킨 엘머) 상에서 판독하였다. IC_{50} 값을 프리즘을 사용하여 계산하였다.

[0538] 수득한 IC_{50} 값을 표 20에 나타내었다.

표 20

[0539]

항체	IC_{50} (nM)	SD
2B8	9.2	1.2
HE2B8-1	6.0	1.2
HE2B8-2	5.7	1.1
HE2B8-3	5.9	1.1
HE2B8-4	6.5	1.2
sh2B8-9 (G1m(3))	4.2	-
sh2B8-12 (G1m(3))	6.8	-

[0540] 상기 표 20의 결과는 시험된 인간화 항체가 c-Met에 대한 HGF의 결합을 효율적으로 무력화시킴을 입증한다.

[0541] 표 17의 항체를 또한 실시예 7(b)에 기재된 세포 증식 검정으로 시험하였다. 그 결과를 아래 표 21에 요약하였다.

표 21

항체	IC_{50} (nM)	SD
2B8	0.86	0.35
HE2B8-1	0.47	0.15
HE2B8-2	0.66	0.13
HE2B8-3	0.55	0.28
HE2B8-4	0.58	0.26
sh2B8-9 (G1m(3))	0.52	0.11
sh2B8-12 (G1m(3))	0.81	0.22

[0542]

[0543] 표 21의 결과는 시험된 인간화 항체가 모두 4MBr-5 세포의 HGF-유도된 증식을 억제한다는 것을 입증한다.

[0544] **실시예 18 - 인간화 2B8 변이체의 항-산란 활성**

[0545] 표 17의 항체를 실시예 8에 기재된 항-산란 검정으로 시험하였다. 그 결과를 아래 표 22에 요약하였다.

표 22

HGF-유도된 MDCK 세포 산란의 억제		
항체	시험 1	시험 2
2B8	++	++
HE2B8-1	++	++
HE2B8-2	++	++
HE2B8-3	++	++
HE2B8-4	++	++
sh2B8-9 (G1m(3))	++	++
sh2B8-12 (G1m(3))	++	++

- 억제되지 않음
+++ 매우 강하게 거의 완전히 억제됨
++ 강하게 억제됨
+ 검출가능한 억제

[0546]

[0547] 표 22의 결과는 시험된 인간화 항체가 모두 쥐과동물 모노클로날 항체 2B8과 동등한 정도로 HGF-유도된 산란을 억제한다는 것을 입증한다.

[0548] **실시예 19 - HGF-자극성 c-Met 인산화의 억제**

[0549] 표 17의 항체를 실시예 9에 기재된 c-Met 인산화 검정으로 시험하였다. 그 결과를 아래 표 23에 요약하였다.

표 23

항체	2 회 시험의 평균	표준 편차
2B8	0.91	0.02
he2B8-1	0.80	0.04
he2B8-2	0.88	0.15
he2B8-3	0.79	0.05
he2B8-4	0.75	0.14
sh2B8-9 (G1m(3))	0.93	0.03
sh2B8-12 (G1m(3))	0.81	0.07

[0550]

[0551] 표 23의 결과는 시험된 인간화 항체가 모두 PC-3 세포에서 HGF-유도된 c-Met 인산화의 강력한 억제제임을 입증한다.

[0552] **실시예 20 - U87MG 이종이식 모델에서의 종양 억제**

[0553] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체가 종양 성장을 억제하는 능력을 U87MG 이종이식 모델에서 시험하였다. U87MG 세포 (ATCC)는 10% 태아 소 혈청, 100 유닛/mL의 페니실린 및 100 ㎍/mL의 스트렙토마이신이 포함된 둘

베코 변형된 이글 배지(DMEM)를 포함하는 배지를 사용하여, 5% CO_2 및 95% 공기를 함유하는 분위기하에 37℃에서 배양하여 증식시켰다. 세포를 계대배양하고, 트립신-EDTA를 사용하여 배양 접시의 벽에서 세포를 분리시켜 유지하였다.

[0554] 전면 성장에 근접한 세포를 트립신처리하여 수집한 후에, 50% 마트리겔 (BD 바이오사이언스; 카달로그 번호 356237) 중 5×10^6개의 세포를 7주령 암컷 ICR SCID 마우스 (타코닉 랩스)의 견갑골 사이의 상부 등쪽 부위에 피하 주사하였다. 종양의 길고 (L) 짧은 (W) 직경 (mm)을 캘리퍼로 측정하였다. 종양 부피 (vol.)를 다음과 같이 계산하였다: 부피 (mm^3) = $L\times W^2/2$. 종양이 대략 200 mm^3로 성장하였을 때, 종양-보유 마우스를 각각 10마리씩 5개의 군으로 무작위적으로 분류하였다. 하나의 군은 PBS로 처치하고, 하나의 군은 인간 IgG 대조군으로 처치하였다. 다른 4개의 군은 각각 인간화 항체 (HE2B8-1, HE2B8-2, HE2B8-3 및 HE2B8-4) 중 하나로 처치하였다. 모든 항체는 복막내 주사 (5 투여)에 의해 일주일에 2회 0.25 mg/kg(체중)으로 투여하였다. 종양 부피 및 마우스 체중을 일주일에 2회 기록하였다. 종양 성장 억제를 스튜던트 t-검정을 이용하여 분석하였다.

[0555] 시험된 인간화 항체는 생체내에서 활성이었다. HE2B8-1의 경우에는 종양 성장이 57% 억제되고 (p 값: 0.02), HE2B8-2의 경우에는 종양 성장이 61% 억제되고 (p 값: 0.02), HE2B8-3의 경우에는 종양 성장이 85% 억제되고 (p 값: 0.0004), HE2B8-4의 경우에는 종양 성장이 74% 억제되었다 (p 값: 0.001). 유의한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

[0556] 이후의 연구는 옆구리에 접종된 피하 U87MG 종양을 보유하는 암컷 NCR 누드 마우스 (타코닉 랩스)에서 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 각각의 군 (각각 마우스 10 마리)을 0.5 mg/kg으로 PBS 비히클 대조군, huIgG 대조군, HE2B8-4 또는 sh2B8-9 중 하나로 처치하였다. 처치는 최소 5주 동안 매주 2회 복막내 투여하여 수행하였다. 각각의 처치군에서 sh2B8-9의 경우에는 종양 성장이 113% 억제되고, HE2B8-4의 경우에는 종양 성장이 115% 억제되는 유사한 종양 퇴화가 나타났으며, 최소 30일 종양 성장이 지연되는 것으로 나타났다. 처치는 모두 유의한 체중 감소 없이 허용성이 높았다.

[0557] 참조문헌 도입

[0558] 본원에 언급된 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시문은 각각 그 거명을 통해 모든 목적에 있어 본원에 참조로 포함되는 것으로 간주한다.

[0559] 등가물

[0560] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 특성에서 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 실시될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 모든 측면에서 본원에 기재된 본 발명을 한정하기 보다는 설명하기 위한 것으로 여겨진다. 이에 따라, 본 발명의 범위는 상기 발명의 상세한 설명 보다는 첨부된 특허청구범위로 나타내며, 특허청구범위와 동등한 의미 및 범위 내의 모든 변화가 그에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0014] 본 발명은 아래 도면을 참조하여 보다 완전하게 이해될 수 있다.

[0015] 도 1은 전형적인 항체의 개략도이다.

[0016] 도 2는 1A3, 1D3, 1F3, 2B8, 2F8, 3A12, 3B6 및 3D11로 표시된 항체의 완전한 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역을 정하는 아미노산 서열을 보여주는 개략도이다. 각각의 항체에 대한 아미노산 서열을 서로에 대해 정렬하고, 신호 펩티드, CDR_1, CDR_2 및 CDR_3을 정하는 영역은 상자 기호로 구분하였다. 상자 기호로 구분되지 않은 서열은 FR 서열을 나타낸다.

[0017] 도 3은 도 2에 제시된 각각의 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역 서열에 대한 CDR_1, CDR_2 및 CDR_3 서열을 보여주는 개략도이다.

[0018] 도 4는 항체 1A3, 1D3, 1F3, 2B8, 2F8, 3A12, 3B6 및 3D11의 완전한 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역을 정하는 아미노산 서열을 보여주는 개략도이다. 각각의 항체에 대한 아미노산 서열을 서로에 대해 정렬하고, 신호 펩티드, CDR_1, CDR_2 및 CDR_3을 정하는 영역은 상자 기호로 구분하였다. 상자 기호로 구분되지 않은 서열은 FR 서열

을 나타낸다.

[0019] 도 5는 도 4에 제시된 각각의 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 서열에 대한 CDR_1, CDR_2 및 CDR_3 서열을 보여주는 개략도이다.

[0020] 도 6은 U87MG 이종이식 모델에서 항-HGF 항체 1D3, 1F3, 1A3 및 2B8의 종양 억제 활성을 측정하는 실험의 결과를 요약한 그래프이다. 다이아몬드형은 PBS에 해당하고; 삼각형은 항-HGF 항체 1A3에 해당하고; X는 항-HGF 항체 1D3에 해당하고; 사각형은 항-HGF 항체 1F3에 해당하고; 원형은 항-HGF 항체 2B8에 해당한다.

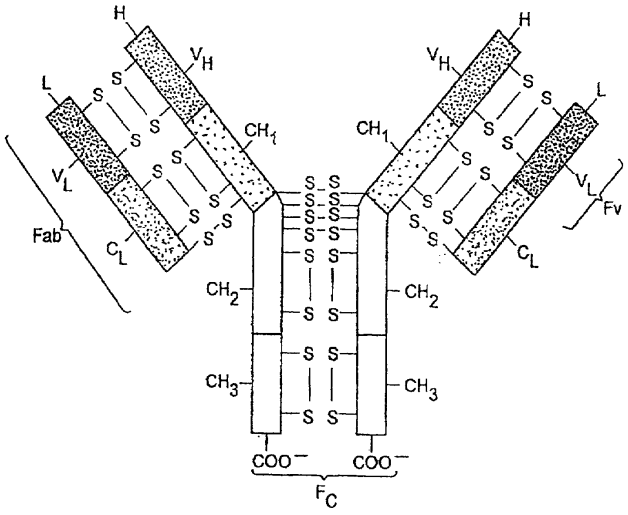
[0021] 도 7은 U118 이종이식 모델에서 항-HGF 항체 1D3, 1F3, 1A3 및 2B8의 종양 억제 활성을 측정하는 실험의 결과를 요약한 그래프이다. 다이아몬드형은 IgG에 해당하고; 사각형은 항-HGF 항체 1F3에 해당하고, 삼각형은 항-HGF 항체 1D3에 해당하고; X는 항-HGF 항체 1A3에 해당하고; 원형은 항-HGF 항체 2B8에 해당한다.

[0022] 도 8은 인간 HGF 및 키메라, 키메라/인간화 또는 인간화 2B8 항체 사이의 상호작용의 동역학 및 항원-결합 친화도에 대한 표면 플라스몬 공명 데이타를 요약한 표이다. 상기 표는 시험된 κ 경쇄 및 IgG1 중쇄의 쌍을 열거하고 있다. 항체를 열거된 표준 편차 (STDEV)에서 3가지 독립적인 실험으로 분석한다.

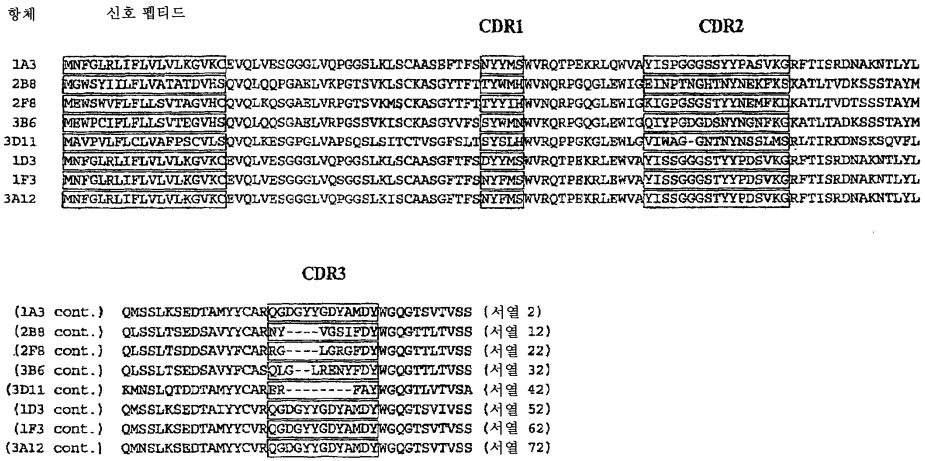
[0023] 도 9는 Hu2B8이 쥐과동물 모노클로날 항체 2B8에 상호 배타적인 에피토프에 결합한다는 것을 나타내는 실험 데이타를 요약한 막대 차트이다. 인간화 또는 키메라 2B8을 항-인간 Fc 칩 상에 포획시킨다. 이어서, HGF를 인간화 또는 키메라 2B8에 결합시킨다. 마우스 2B8 또는 대조군 항체 (폴리클로날 염소 항-HGF 항체)가 포획된 HGF에 결합하는 능력을 측정한다. 인간화 2B8 항체 및 키메라 2B8은 모두 쥐과동물 2B8이 HGF에 결합하지 못하도록 하였다. 백색 막대는 키메라 2B8 항체에 해당하고; 회색 막대는 인간화 Hu2B8 항체 (κ 가변 영역 Kv1-39.1 및 중쇄 가변 영역 Hv5-51.1)에 해당하고; 흑색 막대는 인간화 Hu2B8 항체 (κ 가변 영역 Kv3-15.1 및 중쇄 가변 영역 Hv5-51.1)에 해당한다.

도면

도면1



완전한 중쇄 가변 영역 아미노산 정렬



도면2

도면3

중쇄 CDR 아미노산 정렬

항체	CDR1	CDR2	CDR3
1A3	NYYMS (서열 5)	YISPGGGSSYYPASVKG (서열 6)	QEDGYYGDYAMDY (서열 7)
2B8	TYWMH (서열 15)	EINPTNGHTNYNEKFKS (서열 16)	NY----VGSIFDY (서열 17)
2F8	TYYIH (서열 25)	KIGPSSGSTYNRNFKD (서열 26)	RG-----LGRGFDY (서열 27)
3B6	SYWMN (서열 35)	QIYPGDGDSNYNGNFKG (서열 36)	QLG---LRENYFDY (서열 37)
3D11	SYSLH (서열 45)	VIWAG-GNTNYNSALMS (서열 46)	ER--------PAY (서열 47)
1D3	DYYMS (서열 55)	YISSGGSSTYYPDSVKG (서열 56)	QEDGYYGDYAMDY (서열 57)
1F3	NYFMS (서열 65)	YISSGGGSTYYPDSVKG (서열 66)	QEDEYYGDYAMDY (서열 67)
3AL2	NYFMS (서열 75)	YISSGGSSTYYPDSVKG (서열 76)	QGDGYYGDYAMDY (서열 77)

도면4

완전한 경쇄(카파 쇄) 가변 영역 아미노산 정렬

항체 신호 펩티드 CDR1 CDR2

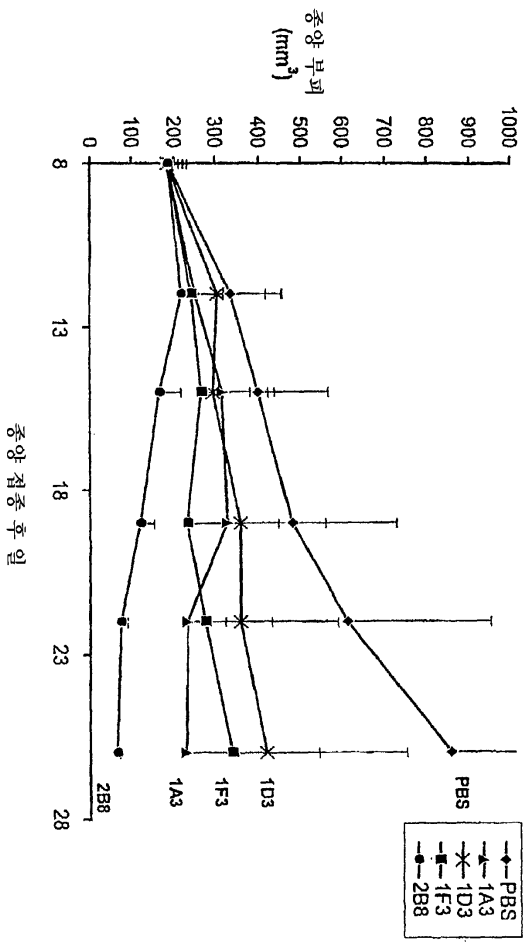
CDR3

도면5

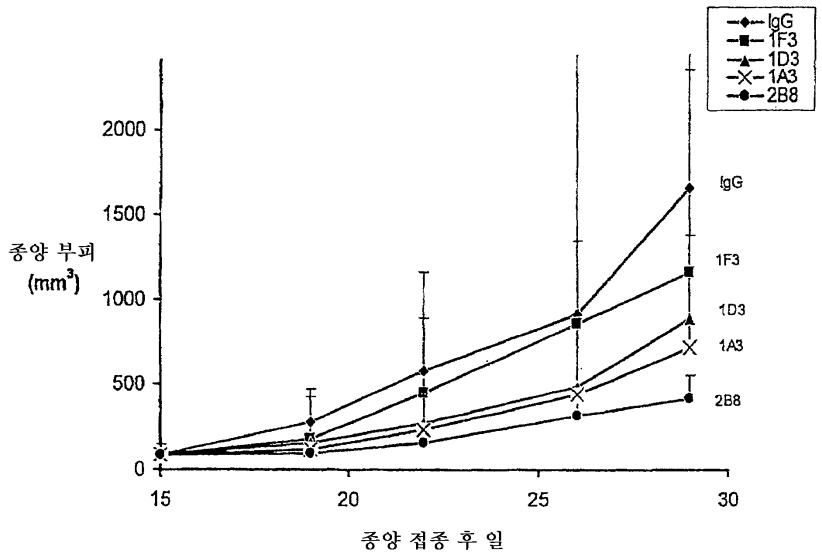
경쇄(카파 쇄) CDR 아미노산 정렬

항체	CDR1	CDR2	CDR3
1A3	RASENIY----SNLA (서열 8)	AATNLAD (서열 9)	QHFWGTPYT (서열 10)
1D3	RTSENIY-----SNLA (서열 58)	AATNLAD (서열 59)	QHFWGTPYT (서열 60)
2B8	KASENVV----SYVS (서열 18)	GASNRNT (서열 19)	GQSYNYPYT (서열 20)
2F8	KASQSVDYDGNSYIN (서열 28)	VASNLES (서열 29)	QQSIEDPPT (서열 30)
3D11	SASSSVS------YMH (서열 48)	DTSKLAS (서열 49)	QQWSSNPLT (서열 50)
3B6	KASQDIK----SYLS (서열 38)	RVNRLVD (서열 39)	LQYDEFPFT (서열 40)
1F3	RASENIY----SNLA (서열 68)	DATHLPD (서열 69)	QHFWGTPYT (서열 70)
3A12	RASENIY----TNLA (서열 78)	AATKLAD (서열 79)	QHFWGTPYT (서열 80)

도면6


종양 부피 (mm3)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
종양 접종 후 일
8
13
18
23
28
2B8
1A3
1F3
1D3
PBS
PBS
1A3
1D3
1F3
2B8

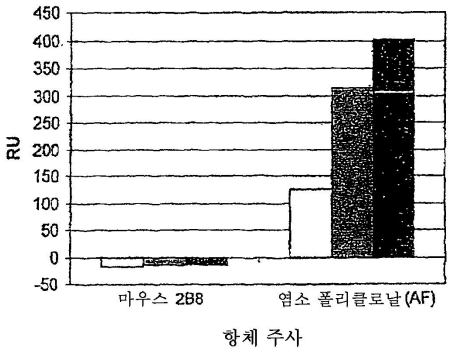
도면7


IgG
1F3
1D3
1A3
2B8
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
15
20
25
30
종양 접종 후 일
IgG
1F3
1D3
1A3
2B8

도면8

카파	중쇄	Ka (1/Ms)	STDEV	Kd (1/s)	STDEV	KD (pM)	STDEV
키메라 2B8	키메라 2B8	$2.3x10^6$		$2.7x10^{-6}$		11.6	
Hu2B8_Kv1-39.1	키메라 2B8	$2.8x10^6$		$3.9x10^{-5}$		13.6	
Hu2B8_Kv3-15.1	키메라 2B8	$3.1x10^6$		$1.7x10^{-5}$		5.5	
키메라 2B8	Hu2B8_Hv1-f.1	$2.4x10^5$		$1.6x10^{-3}$		662.5	
키메라 2B8	Hu2B8_Hv5-a.1	$2.4x10^6$		$1.1x10^{-5}$		4.4	
키메라 2B8	Hu2B8_Hv5-51.1	$2.1x10^6$		$3.4x10^{-5}$		16.3	
Hu2B8_Kv1-39.1	Hu2B8_Hv1-f.1	$7.1x10^6$		$2.1x10^{-3}$		294.0	
Hu2B8_Kv1-39.1	Hu2B8_Hv5-a.1	$2.6x10^6$		$3.8x10^{-5}$		14.7	
Hu2B8_Kv1-39.1	Hu2B8_Hv5-51.1	$2.0x10^6$	$4.2x10^5$	$1.7x10^{-5}$	$1.4x10^{-5}$	8.1	5.3
Hu2B8_Kv3-15.1	Hu2B8_Hv1-f.1	$7.8x10^6$		$3.7x10^{-3}$		465.8	
Hu2B8_Kv3-15.1	Hu2B8_Hv5-a.1	$2.2x10^6$		$5.9x10^{-5}$		26.9	
Hu2B8_Kv3-15.1	Hu2B8_Hv5-51.1	$1.9x10^6$	$4.7x10^5$	$2.3x10^{-5}$	$6.3x10^{-6}$	12.0	0.4

도면9



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Winston, William M.
Wright, Kirk S.
Han, May

Breault, Lyne
Lin, Jie
Etemad-Gilbertson, Bijan
Knuehl, Christine
Gyuris, Jeno

<120> Hepatocyte Growth Factor (HGF) Binding Proteins

<130> AVO-001B

<150> 60/810,714
<151> 2006-06-02

<150> 60/860,509
<151> 2006-11-21

<160> 216

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 424
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 1A3

<400> 1
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc 120

tgtgcagcct ctgaattcac tttcagtaac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tgcagtgggt cgcatacatt agtcctggtg gtggtagctc ctactatcca 240

gccagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acaaggggat 360

ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 420

tcag 424

<210> 2
<211> 141
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 1A3

<400> 2

Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Lys Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Asn Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu
50 55 60

Gln Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Tyr Pro
65 70 75 80

Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 3
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 1A3

<400> 3
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgttt ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttat agtaatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca agatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggacttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaagc tggaaataaa ac 382

<210> 4
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 1A3

<400> 4

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser

20 25 30

Val Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Val Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
100 105 110

Gly Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 1A3

<400> 5

Asn Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 1A3

<400> 6

Tyr Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Tyr Pro Ala Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 1A3

<400> 7

Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 1A3

<400> 8

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 1A3

<400> 9

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

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

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 1A3

<400> 10

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 11
<211> 412
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 2B8

<400> 11
atgggatgga gctatatcat cctcttttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag 60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaagctgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgaa tcagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 412

<210> 12
<211> 137
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 2B8

<400> 12

Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Asp
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys 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 Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 13
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 2B8

<400> 13
atggaatcac agactctggt cttcatatcc atactgctct ggttatatgg tgctgatggg 60

aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc 120

ttgagctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtatca acagaaacca 180

gcgcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggaacactgg ggtccccgat 240

cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcgggct 300

gaagaccttg cagattatca ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaggc tggaaataaa ac 382

<210> 14
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 2B8

<400> 14

Met Glu Ser Gln Thr Leu Val Phe Ile Ser Ile Leu Leu Trp Leu Tyr
1 5 10 15

Gly Ala Asp Gly Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser
20 25 30

Met Ser Val Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Val Val Ser Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Gln Ser Pro
50 55 60

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

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Val Arg Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr
100 105 110

Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 2B8

<400> 15

Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 2B8

<400> 16

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 2B8

<400> 17

Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr
1 5

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 2B8

<400> 18

Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 19
<211> 7
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 2B8

<400> 19

Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 2B8

<400> 20

Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 21
<211> 412
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 2F8

<400> 21
atggaatgga gctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactgccag 60

gtccagctga agcagtctgg agctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac cttcactacc tactatatac actgggtgaa tcagaggcct 180

ggacagggcc ttgagtggat tggaaagatt ggtcctggaa gtggtagtac ttactacaat 240

gagatgttca aagacaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300

cagctcagca gcctgacatc tgacgactct gcggtctatt tctgtgcaag aaggggactg 360

ggacgtggct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 412

<210> 22
<211> 137
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 2F8

<400> 22

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val His Cys Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Thr Tyr Tyr Ile His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Lys Ile Gly Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Met Phe Lys Asp 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 Asp Asp Ser Ala Val
100 105 110

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

115 120 125

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 23
<211> 394
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 2F8

<400> 23
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta atagttatat caactggtac 180

caacagaaac caggacagcc acccaaagtc ctcatctatg ttgcatccaa tctagaatct 240

gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtattga ggatcctccc 360

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 394

<210> 24
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 2F8

<400> 24

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Asp Tyr Asp Gly Asn Ser Tyr Ile Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Leu Lys
130

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 2F8

<400> 25

Thr Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 2F8

<400> 26

Lys Ile Gly Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Met Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 2F8

<400> 27

Arg Gly Leu Gly Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 2F8

<400> 28

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

1 5 10 15

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 2F8

<400> 29

Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 2F8

<400> 30

Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Pro Thr
1 5

<210> 31
<211> 418
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 3B6

<400> 31
atggaatggc cttgtatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgaaggtgt ccactcccag 60

gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggtcctcagt gaagatttcc 120

tgcaaggctt ctggctatgt attcagtagc tactggatga actgggtgaa gcagaggcct 180

ggacagggtc ttgagtggat tggacagatt tatcctggag atggtgatag taactacaat 240

ggaaacttca agggtaaagc cacactgact gcagacaaat cctccagtac agcctacatg 300

cagctcagca gcctaacatc tgaggactct gcggtctatt tctgtgcatc ccagctcggg 360

ctacgtgaga actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcag 418

<210> 32
<211> 139
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 3B6

<400> 32

Met Glu Trp Pro Cys Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Glu Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Val Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ser Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Gly Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys 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 Phe Cys Ala Ser Gln Leu Gly Leu Arg Glu Asn Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 33
<211> 388
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 3B6
(2 possible ATG start codons)

<400> 33
atggacatga ggacccctgc tcagtttctt ggaatcttgt tgctctggtt tccaggtatc 60

aaatgtgaca tcaagatgac ccagtctcca tcttccatgt atgcatctct aggagagaga 120

gtcacaatca cttgcaaggc gagtcaggac attaaaagct atttaagctg gttccagcag 180

aaaccaggga aatctcctaa gaccctgatc tatcgtgtaa acagattggt agatggggtc 240

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg caagattctt ctctcaccat caccagcctg 300

gagaatgaag atatgggaat ttattattgt ctacagtatg atgagtttcc gttcacgttc 360

ggaggggggga ccaagctgga ataaagc 388

<210> 34
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 3B6

(2 possible start Methionines)

<400> 34

```
Met Asp Met Arg Thr Pro Ala Gln Phe Leu Gly Ile Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Phe Pro Gly Ile Lys Cys Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20                  25                  30

Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
        35                  40                  45

Gln Asp Ile Lys Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Val Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
65                  70                  75                  80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Ser Ser Leu Thr
                85                  90                  95

Ile Thr Ser Leu Glu Asn Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln
            100                 105                 110

Tyr Asp Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
        115                 120                 125

Lys
```

<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 3B6

<400> 35

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 3B6

<400> 36

Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ser Asn Tyr Asn Gly Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 3B6

<400> 37

Gln Leu Gly Leu Arg Glu Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 3B6

<400> 38

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 3B6

<400> 39

Arg Val Asn Arg Leu Val Asp
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 3B6

<400> 40

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 41
<211> 397
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 3D11

<400> 41
atggctgtcc cggtgctgtt cctctgcctg gttgcatttc caagctgtgt cctgtcccag 60

gtacagctga aggagtcagg acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact 120

tgcactgtct ctgggttttc attaaccagc tatagtttac actgggttcg ccagcctcca 180

ggaaagggtc tggaatggct gggagtaata tgggctggtg gaaacacaaa ttataattcg 240

tctctcatgt ccagactgac catcaggaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa 300

atgaacagtc tgcaaactga tgacacagcc atgtactact gtgccagaga gaggtttgct 360

tactggggcc aagggactct ggtcactgtc tctgcag 397

<210> 42
<211> 132
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 3D11

<400> 42

Met Ala Val Pro Val Leu Phe Leu Cys Leu Val Ala Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

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

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

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

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Ser

65 70 75 80

Ser Leu Met Ser Arg Leu Thr Ile Arg Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
85 90 95

Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
115 120 125

Thr Val Ser Ala
130

<210> 43
<211> 385
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 3D11

<400> 43
atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcctcagt caaaatatcc 60

agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatatcc aggggagaag 120

gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgcactggta ccagcagaag 180

tcaggcacct cccccaaaag atggatttat gacacatcca aactggcttc tggagtccct 240

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactccc tcacaatcag tagtatggag 300

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtaacccact cacgttcggt 360

gctgggacca agctggagct gaaac 385

<210> 44

<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 3D11

<400> 44

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

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

Met Ser Ala Tyr Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
100 105 110

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

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 3D11

<400> 45

Ser Tyr Ser Leu His
1 5

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 3D11

<400> 46

Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 3D11

<400> 47

Glu Arg Phe Ala Tyr
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 3D11

<400> 48

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 3D11

<400> 49

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 3D11

<400> 50

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 51
<211> 424
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 1D3

<400> 51
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca 240

gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc cgagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatatatt actgtgtgag acaaggggat 360

ggttattacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt catcgtctcc 420

tcag 424

<210> 52
<211> 141
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 1D3

<400> 52

Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Lys Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
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 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile
100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
130 135 140

<210> 53
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 1D3

<400> 53
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgtcagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga gaatatttac agtaatttag cgtggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct aatctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca ggatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggaggtatta ctgtcaacat ttttgggggga ctccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaaac tggaaataaa ac 382

<210> 54
<211> 127
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 1D3

<400> 54

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

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

Val Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Arg Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Arg Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
100 105 110

Gly Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 1D3

<400> 55

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 1D3

<400> 56

Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 1D3

<400> 57

Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 58
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 1D3

<400> 58

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 1D3

<400> 59

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 1D3

<400> 60

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 61
<211> 424
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 1F3

<400> 61
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagtctg gagggtccct gaaactctcc 120

tgtgcggcct ctggattcac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tggagtgggt cgcatatatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca 240

gacagtgtga agggtcgatt caccatctct agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggggat 360

ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 420

tcag 424

<210> 62
<211> 141
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 1F3

<400> 62

Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Lys Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Ser Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 63
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 1F3

<400> 63
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgat gcaacacact taccagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca agatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gtttggaggg 360

gggaccagac tggaaattaa ac 382

<210> 64
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 1F3

<400> 64

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

Val Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Val Tyr Asp Ala Thr His Leu Pro Asp Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
100 105 110

Gly Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 65
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 1F3

<400> 65

Asn Tyr Phe Met Ser
1 5

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 1F3

<400> 66

Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 67
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 1F3

<400> 67

Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 11

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 1F3

<400> 68

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 1F3

<400> 69

Asp Ala Thr His Leu Pro Asp
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 1F3

<400> 70

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 71
<211> 424
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 3A12

<400> 71
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaaatctcc 120

tgtgcagcct ctggatttac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca 240

gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggagat 360

ggttactatg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 420

tcag 424

<210> 72
<211> 141
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain Variable Region 3A12

<400> 72

Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Lys Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 73
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 3A12

<400> 73
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc gccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac attaatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtccatgct gcaacaaagt tagcagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaaac tagaaataaa ac 382

<210> 74
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain Variable Region 3A12

<400> 74

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

Val Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn
35 40 45

Ile Tyr Ile Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Val His Ala Ala Thr Lys Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
100 105 110

Gly Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR1 3A12

<400> 75

Asn Tyr Phe Met Ser
1 5

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR2 3A12

<400> 76

Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy Chain CDR3 3A12

<400> 77

Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR1 3A12

<400> 78

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ile Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR2 3A12

<400> 79

Ala Ala Thr Lys Leu Ala Asp
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light (kappa) Chain CDR3 3A12

<400> 80

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 81
<211> 974

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Reference Mouse IgG1 Heavy Chain Constant Region (J00453)

<400> 81
ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc caaactaact 60

ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg acagtgacct 120

ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg gagtctgacc 180

tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagccc tcggcccagc gagaccgtca 240

cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt gtgcccaggg 300

attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc ttcatcttcc 360

ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg tgtgttgtgg 420

tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat gatgtggagg 480

tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc cgctcagtca 540

gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa tgcagggtca 600

acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa ggcagaccga 660

aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag gataaagtca 720

gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag tggcagtgga 780

atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catgaacacg aatggctctt 840

acttcgtcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga aatactttca 900

cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc ctctcccact 960

ctcctggtaa atga 974

<210> 82
<211> 974
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mouse IgG1 Heavy Chain Constant Region Determined for
1A3, 1D3, 1F3, and 2B8 (derived from AJ strain mice)

<400> 82
ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc caaactaact 60

ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg acagtgacct 120

ggaactctgg atccctgtcc agcggtgtgc acaccttccc agctgtcctg cagtctgacc 180

tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc gagaccgtca 240

cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt gtgcccaggg 300

attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc ttcatcttcc 360

ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg tgtgttgtgg 420

tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat gatgtggagg 480

tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc cgctcagtca 540

gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa tgcagggtca 600

acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa ggcagaccga 660

aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag gataaagtca 720

gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag tggcagtgga 780

atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca gatggctctt 840

acttcgtcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga aatactttca 900

cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc ctctcccact 960

ctcctggtaa atga 974

<210> 83
<211> 323
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Reference Mouse Kappa Light Chain Constant Region (V00807) and Mouse Kappa Light Chain Constant Region Determined for 1D3, 1F3, and 2B8 (derived from AJ strain mice)

<400> 83
gggctgatgc tgcaccaact gtatccatct tcccaccatc cagtgagcag ttaacatctg 60

gaggtgcctc agtcgtgtgc ttcttgaaca acttctaccc caaagacatc aatgtcaagt 120

ggaagattga tggcagtgaa cgacaaaatg gcgtcctgaa cagttggact gatcaggaca 180

gcaaagacag cacctacagc atgagcagca ccctcacgtt gaccaaggac gagtatgaac 240

gacataacag ctatacctgt gaggccactc acaagacatc aacttcaccc attgtcaaga 300

gcttcaacag gaatgagtgt tag 323

<210> 84
<211> 323
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Mouse Kappa Light Chain Constant Region Determined for 1A3 containing one altered nucleotide as position 207 compared to 1D3, 1F3, and 2B8

<400> 84
gggctgatgc tgcaccaact gtatccatct tcccaccatc cagtgagcag ttaacatctg 60

gaggtgcctc agtcgtgtgc ttcttgaaca acttctaccc caaagacatc aatgtcaagt 120

ggaagattga tggcagtgaa cgacaaaatg gcgtcctgaa cagttggact gatcaggaca 180

gcaaagacag cacctacagc atgagcagca ccctcatgtt gaccaaggac gagtatgaac 240

gacataacag ctatacctgt gaggccactc acaagacatc aacttcaccc attgtcaaga 300

gcttcaacag gaatgagtgt tag 323

<210> 85
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer BD SMART II A

<400> 85
aagcagtggt atcaacgcag agtacgcggg 30

<210> 86
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer RACE CDS

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> n is a, c, g, t or u

<400> 86
ttttttttnt ttttttttnt ttttvn 27

<210> 87
<211> 45
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer of Universal Primer Mix A

<400> 87
ctaatacgac tcactatagg gcaagcagtg gtatcaacgc agagt 45

<210> 88
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer of Universal Primer Mix A

<400> 88
ctaatacgac tcactatagg gc 22

<210> 89
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic IgG1 Constant Region specific primer

<400> 89
tatgcaaggc ttacaaccac a 21

<210> 90
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic IgG1 Constant Region specific primer

<400> 90
gccagtggat agacagatgg gggtgtcg 28

<210> 91
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer

<400> 91
ctcattcctg ttgaagctct tgacaat 27

<210> 92
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer

<400> 92
cgactgaggc acctccagat gtt 23

<210> 93
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer T7

<400> 93
taatacgact cactataggg 20

<210> 94
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer M13 Forward

<400> 94

gtaaaacgac ggccagt 17

<210> 95
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide primer M13 Reverse

<400> 95
caggaaacag ctatgacc 18

<210> 96
<211> 63
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide forward primer

<400> 96
ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctg ccaccatgaa ctttgggctc agattgattt 60

tcc 63

<210> 97
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide reverse primer

<400> 97
ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt catttaccag gagagtggga gagg 54

<210> 98
<211> 62
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide forward primer

<400> 98
ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctg ccaccatggg atggagctat atcatcctct 60

tt 62

<210> 99
<211> 53
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide reverse primer

<400> 99
ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt catttaccag gagagtggga gag 53

<210> 100
<211> 62
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide forward primer

<400> 100
ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctg ccaccatgga atcacagact ctggtcttca 60

ta 62

<210> 101
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide reverse primer

<400> 101
ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc taacactcat tcctgttgaa gctc 54

<210> 102
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide 5 prime hHGF NheI primer

<400> 102
actggctagc atgtgggtga ccaaactcct 30

<210> 103
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide 3 prime hHGF NotI his tag primer

<400> 103
gtgatggtga tggtgatggc ggccgcatga ctgtggtacc ttatat 46

<210> 104
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide 5 prime His IgFc primer

<400> 104
actggcggcc gccatcacca tcaccatcac 30

<210> 105
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide 3 prime IgFc BamHI primer

<400> 105
actgggatcc tcactattta cccggggaca g 31

<210> 106
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic hHGF-Fc (G555E) sense primer

<400> 106
catgatgtcc acgaaagagg agatgag 27

<210> 107
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic hHGF-Fc (G555E) antisense primer

<400> 107
ctcatctcct ctttcgtgga catcatg 27

<210> 108
<211> 37
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic hHGF-Fc (C561R) sense primer

<400> 108
ggaagaggag atgagaaacg caaacaggtt ctcaatg 37

<210> 109
<211> 37
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic hHGF-Fc (C561R) antisense primer

<400> 109
cattgagaac ctgtttgcgt ttctcatctc ctcttcc 37

<210> 110
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Fragment 1 Primer for mHGF alpha chain 5 prime NheI

<400> 110
atcggctagc atgatgtggg ggaccaaac 29

<210> 111
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Fragment 1 Primer for mHGF alpha chain 5 prime NheI

<400> 111
ggttttgttt tgttgacgcc caacatttac cctaag 36

<210> 112
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Fragment 2 Primer for hHGF beta chain aa V495-L585

<400> 112
ccaaaacaaa acaactgcgg gttgtaaatg ggattc 36

<210> 113
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Fragment 2 Primer for hHGF beta chain aa V495-L585

<400> 113
tctagaccaa aattacttcg aacgagctgg acgttaggac 40

<210> 114
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Fragment 3 Primer for mHGF beta chain C-terminus
3 prime NotI

<400> 114
agatctggtt ttaatgaagc ttgctcgacc tgcaatcctg 40

<210> 115
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Fragment 3 Primer for mHGF beta chain C-terminus
3 prime NotI

<400> 115
cactaccact accactaccg ccggcgtgtt gaacatacag ttttaatg 48

<210> 116
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic mutagenesis primer 1

<400> 116
catcaccatc accatcacta agcgggtctg gtgccacg 38

<210> 117
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic mutagenesis primer 2

<400> 117
cgtggcacca gacccgctta gtgatggtga tggtgatg 38

<210> 118
<211> 2922
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> nucleotide sequence of synthetic hHGF-Fc protein

<400> 118
atgtgggtga ccaaactcct gccagccctg ctgctgcagc atgtcctcct gcatctcctc 60

ctgctcccca tcgccatccc ctatgcagag ggacaaagga aaagaagaaa tacaattcat 120

gaattcaaaa aatcagcaaa gactacccta atcaaaatag atccagcact gaagataaaa 180

accaaaaaag tgaatactgc agaccaatgt gctaatagat gtactaggaa taaaggactt 240

ccattcactt gcaaggcttt tgtttttgat aaagcaagaa aacaatgcct ctggttcccc 300

ttcaatagca tgtcaagtgg agtgaaaaaa gaatttggcc atgaatttga cctctatgaa 360

aacaaagact acattagaaa ctgcatcatt ggtaaaggac gcagctacaa gggaacagta 420

tctatcacta agagtggcat caaatgtcag ccctggagtt ccatgatacc acacgaacac 480

agctttttgc cttcgagcta tcggggtaaa gacctacagg aaaactactg tcgaaatcct 540

cgaggggaag aagggggacc ctggtgtttc acaagcaatc cagaggtacg ctacgaagtc 600

tgtgacattc ctcagtgttc agaagttgaa tgcatgacct gcaatgggga gagttatcga 660

ggtctcatgg atcatacaga atcaggcaag atttgtcagc gctgggatca tcagacacca 720

caccggcaca aattcttgcc tgaaagatat cccgacaagg gctttgatga taattattgc 780

cgcaatcccg atggccagcc gaggccatgg tgctatactc ttgaccctca cacccgctgg 840

gagtactgtg caattaaaac atgcgctgac aatactatga atgacactga tgttcctttg 900

gaaacaactg aatgcatcca aggtcaagga gaaggctaca ggggcactgt caataccatt 960

tggaatggaa ttccatgtca gcgttgggat tctcagtatc ctcacgagca tgacatgact 1020

cctgaaaatt tcaagtgcaa ggacctacga gaaaattact gccgaaatcc agatgggtct 1080

gaatcaccct ggtgttttac cactgatcca aacatccgag ttggctactg ctcccaaatt 1140

ccaaactgtg atatgtcaca tggacaagat tgttatcgtg ggaatggcaa aaattatatg 1200

ggcaacttat cccaaacaag atctggacta acatgttcaa tgtgggacaa gaacatggaa 1260

gacttacatc gtcatatctt ctgggaacca gatgcaagta agctgaatga gaattactgc 1320

cgaaatccag atgatgatgc tcatggaccc tggtgctaca cgggaaatcc actcattcct 1380

tgggattatt gccctatttc tcgttgtgaa ggtgatacca cacctacaat agtcaattta 1440

gaccatcccg taatatcttg tgccaaaacg aaacaattgc gagttgtaaa tgggattcca 1500

acacgaacaa acataggatg gatggttagt ttgagataca gaaataaaca tatctgcgga 1560

ggatcattga taaaggagag ttgggttctt actgcacgac agtgtttccc ttctcgagac 1620

ttgaaagatt atgaagcttg gcttggaatt catgatgtcc acggaagagg agatgagaaa 1680

tgcaaacagg ttctcaatgt ttcccagctg gtatatggcc ctgaaggatc agatctggtt 1740

ttaatgaagc ttgccaggcc tgctgtcctg gatgattttg ttagtacgat tgatttacct 1800

aattatggat gcacaattcc tgaaaagacc agttgcagtg tttatggctg gggctacact 1860

ggattgatca actatgatgg cctattacga gtggcacatc tctatataat gggaaatgag 1920

aaatgcagcc agcatcatcg agggaaggtg actctgaatg agtctgaaat atgtgctggg 1980

gctgaaaaga ttggatcagg accatgtgag ggggattatg gtggcccact tgtttgtgag 2040

caacataaaa tgagaatggt tcttggtgtc attgttcctg gtcgtggatg tgccattcca 2100

aatcgtcctg gtatttttgt ccgagtagca tattatgcaa aatggataca caaaattatt 2160

ttaacatata aggtaccaca gtcatgcggc cgccatcacc atcaccatca ctccgcgggt 2220

ctggtgccac gcggtagtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 2280

ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 2340

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 2400

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 2460

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 2520

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 2580

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 2640

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 2700

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 2760

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 2820

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 2880

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ag 2922

<210> 119
<211> 919
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> amino acid sequence of synthetic hHGF-Fc protein (without signal sequence and pro domain)

<400> 119

Pro Ala Leu Lys Ile Lys Thr Lys Lys Val Asn Thr Ala Asp Gln Cys
1 5 10 15

Ala Asn Arg Cys Thr Arg Asn Lys Gly Leu Pro Phe Thr Cys Lys Ala
20 25 30

Phe Val Phe Asp Lys Ala Arg Lys Gln Cys Leu Trp Phe Pro Phe Asn
35 40 45

Ser Met Ser Ser Gly Val Lys Lys Glu Phe Gly His Glu Phe Asp Leu
50 55 60

Tyr Glu Asn Lys Asp Tyr Ile Arg Asn Cys Ile Ile Gly Lys Gly Arg
65 70 75 80

Ser Tyr Lys Gly Thr Val Ser Ile Thr Lys Ser Gly Ile Lys Cys Gln
85 90 95

Pro Trp Ser Ser Met Ile Pro His Glu His Ser Phe Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Tyr Arg Gly Lys Asp Leu Gln Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Arg Gly
115 120 125

```
Glu Glu Gly Gly Pro Trp Cys Phe Thr Ser Asn Pro Glu Val Arg Tyr
    130                 135                 140

Glu Val Cys Asp Ile Pro Gln Cys Ser Glu Val Glu Cys Met Thr Cys
145                 150                 155                 160

Asn Gly Glu Ser Tyr Arg Gly Leu Met Asp His Thr Glu Ser Gly Lys
                165                 170                 175

Ile Cys Gln Arg Trp Asp His Gln Thr Pro His Arg His Lys Phe Leu
            180                 185                 190

Pro Glu Arg Tyr Pro Asp Lys Gly Phe Asp Asp Asn Tyr Cys Arg Asn
        195                 200                 205

Pro Asp Gly Gln Pro Arg Pro Trp Cys Tyr Thr Leu Asp Pro His Thr
    210                 215                 220

Arg Trp Glu Tyr Cys Ala Ile Lys Thr Cys Ala Asp Asn Thr Met Asn
225                 230                 235                 240

Asp Thr Asp Val Pro Leu Glu Thr Thr Glu Cys Ile Gln Gly Gln Gly
                245                 250                 255

Glu Gly Tyr Arg Gly Thr Val Asn Thr Ile Trp Asn Gly Ile Pro Cys
            260                 265                 270

Gln Arg Trp Asp Ser Gln Tyr Pro His Glu His Asp Met Thr Pro Glu
        275                 280                 285

Asn Phe Lys Cys Lys Asp Leu Arg Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp
    290                 295                 300

Gly Ser Glu Ser Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Ile Arg Val
305                 310                 315                 320

Gly Tyr Cys Ser Gln Ile Pro Asn Cys Asp Met Ser His Gly Gln Asp
```

325 330 335

Cys Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Tyr Met Gly Asn Leu Ser Gln Thr
340 345 350

Arg Ser Gly Leu Thr Cys Ser Met Trp Asp Lys Asn Met Glu Asp Leu
355 360 365

His Arg His Ile Phe Trp Glu Pro Asp Ala Ser Lys Leu Asn Glu Asn
370 375 380

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asp Asp Ala His Gly Pro Trp Cys Tyr Thr
385 390 395 400

Gly Asn Pro Leu Ile Pro Trp Asp Tyr Cys Pro Ile Ser Arg Cys Glu
405 410 415

Gly Asp Thr Thr Pro Thr Ile Val Asn Leu Asp His Pro Val Ile Ser
420 425 430

Cys Ala Lys Thr Lys Gln Leu Arg Val Val Asn Gly Ile Pro Thr Arg
435 440 445

Thr Asn Ile Gly Trp Met Val Ser Leu Arg Tyr Arg Asn Lys His Ile
450 455 460

Cys Gly Gly Ser Leu Ile Lys Glu Ser Trp Val Leu Thr Ala Arg Gln
465 470 475 480

Cys Phe Pro Ser Arg Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Ala Trp Leu Gly Ile
485 490 495

His Asp Val His Gly Arg Gly Asp Glu Lys Cys Lys Gln Val Leu Asn
500 505 510

Val Ser Gln Leu Val Tyr Gly Pro Glu Gly Ser Asp Leu Val Leu Met

515 520 525

Lys Leu Ala Arg Pro Ala Val Leu Asp Asp Phe Val Ser Thr Ile Asp
530 535 540

Leu Pro Asn Tyr Gly Cys Thr Ile Pro Glu Lys Thr Ser Cys Ser Val
545 550 555 560

Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Gly Leu Ile Asn Tyr Asp Gly Leu Leu Arg
565 570 575

Val Ala His Leu Tyr Ile Met Gly Asn Glu Lys Cys Ser Gln His His
580 585 590

Arg Gly Lys Val Thr Leu Asn Glu Ser Glu Ile Cys Ala Gly Ala Glu
595 600 605

Lys Ile Gly Ser Gly Pro Cys Glu Gly Asp Tyr Gly Gly Pro Leu Val
610 615 620

Cys Glu Gln His Lys Met Arg Met Val Leu Gly Val Ile Val Pro Gly
625 630 635 640

Arg Gly Cys Ala Ile Pro Asn Arg Pro Gly Ile Phe Val Arg Val Ala
645 650 655

Tyr Tyr Ala Lys Trp Ile His Lys Ile Ile Leu Thr Tyr Lys Val Pro
660 665 670

Gln Ser Cys Gly Arg His His His His His His Ser Ala Gly Leu Val
675 680 685

Pro Arg Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
690 695 700

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

705 710 715 720

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
725 730 735

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
740 745 750

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
755 760 765

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
770 775 780

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
785 790 795 800

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
805 810 815

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
820 825 830

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
835 840 845

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
850 855 860

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
865 870 875 880

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
885 890 895

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
900 905 910

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
915

<210> 120
<211> 2901
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> nucleotide sequence encoding synthetic mhm (V495-L585)-Fc chimeric protein

<400> 120
atgatgtggg ggaccaaact tctgccggtc ctgttgctgc agcatgtcct cctgcacctc 60

ctcctgcttc atgtcgccat cccctatgca gaaggacaga agaaaagaag aaatacactt 120

catgaattta aaaagtcagc aaaaactact cttaccaagg aagacccatt actgaagatt 180

aaaaccaaaa aagtgaactc tgcagatgag tgtgccaaca ggtgtatcag gaacaggggc 240

tttacgttca cttgcaaggc cttcgttttt gataagtcaa gaaaacgatg ctactggtat 300

cctttcaata gtatgtcaag tggagtgaaa aaagggtttg gccatgaatt tgacctctat 360

gaaaacaaag actatattag aaactgcatc attggtaaag gaggcagcta taaagggacg 420

gtatccatca ctaagagtgg catcaaatgc cagccttgga attccatgat cccccatgaa 480

cacagctatc gcggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa 540

gggggaccct ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct 600

cagtgttcag aagttgaatg catgacctgc aatggtgaaa gctacagagg tcccatggat 660

cacacagaat caggcaagac ttgtcagcgc tgggaccagc agacaccaca ccggcacaag 720

ttcttgccag aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcctgat 780

ggcaagccga ggccatggtg ctacactctt gaccctgaca ccccttggga gtattgtgca 840

attaaaacgt gcgctcacag tgctgtgaat gagactgatg tccctatgga aacaactgaa 900

tgcattcaag gccaaggaga aggttacagg ggaaccagca ataccatttg gaatggaatt 960

ccctgtcagc gttgggattc gcagtaccct cacaagcatg atatcactcc cgagaacttc 1020

aaatgcaagg accttagaga aaattattgc cgcaatccag atggggctga atcaccatgg 1080

tgttttacca ctgacccaaa catccgagtt ggctactgct ctcaaattcc caagtgtgac 1140

gtgtcaagtg gacaagattg ttatcgtggc aatgggaaaa attacatggg caacttatcc 1200

aaaacaaggt ctggacttac atgttccatg tgggacaaga atatggagga tttacaccgt 1260

catatcttct gggagccaga tgctagcaaa ttgaataaga attactgccg gaatcctgat 1320

gatgatgccc atggaccttg gtgctacacg gggaatcctc ttattccttg ggattattgc 1380

cctatttccc gttgtgaagg agatactaca cctacaattg tcaatttgga ccatcctgta 1440

atatcctgtg ccaaaacaaa acaactgcgg gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac 1500

ataggatgga tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata 1560

aaggagagtt gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat 1620

gaagcttggc ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacaggtt 1680

ctcaatgttt cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt 1740

gctcgacctg caatcctgga taactttgtc agtacaattg atttacctag ttatggttgt 1800

acaatccctg aaaagaccac ttgcagtatt tacggctggg gctacactgg attgatcaac 1860

gcggatggtt tattacgagt agctcatctg tatattatgg ggaatgagaa atgcagtcag 1920

caccatcaag gcaaggtgac tttgaatgag tctgagttat gtgctggggc tgaaaagatt 1980

ggatcaggac catgtgaggg agattatggt ggcccactca tttgtgaaca acacaaaatg 2040

agaatggttc ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccatcccaaa tcgtcctggt 2100

atttttgttc gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aagtaatttt gacatacaag 2160

ttgtgcggcc gccatcacca tcaccatcac tccgcgggtc tggtgccacg cggtagtgac 2220

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 2280

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 2340

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 2400

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 2460

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 2520

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 2580

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 2640

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 2700

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 2760

ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 2820

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 2880

tccctgtccc cgggtaaata g 2901

<210> 121
<211> 911
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> amino acid sequence of synthetic mhm-Fc Active form (signal sequence and pro domain removed)

<400> 121

```
Pro Leu Leu Lys Ile Lys Thr Lys Lys Val Asn Ser Ala Asp Glu Cys
1               5                  10                  15

Ala Asn Arg Cys Ile Arg Asn Arg Gly Phe Thr Phe Thr Cys Lys Ala
            20                  25                  30

Phe Val Phe Asp Lys Ser Arg Lys Arg Cys Tyr Trp Tyr Pro Phe Asn
        35                  40                  45

Ser Met Ser Ser Gly Val Lys Lys Gly Phe Gly His Glu Phe Asp Leu
    50                  55                  60

Tyr Glu Asn Lys Asp Tyr Ile Arg Asn Cys Ile Ile Gly Lys Gly Gly
65                  70                  75                  80

Ser Tyr Lys Gly Thr Val Ser Ile Thr Lys Ser Gly Ile Lys Cys Gln
                85                  90                  95

Pro Trp Asn Ser Met Ile Pro His Glu His Ser Tyr Arg Gly Lys Asp
            100                 105                 110

Leu Gln Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Arg Gly Glu Glu Gly Gly Pro
        115                 120                 125

Trp Cys Phe Thr Ser Asn Pro Glu Val Arg Tyr Glu Val Cys Asp Ile
    130                 135                 140

Pro Gln Cys Ser Glu Val Glu Cys Met Thr Cys Asn Gly Glu Ser Tyr
145                 150                 155                 160

Arg Gly Pro Met Asp His Thr Glu Ser Gly Lys Thr Cys Gln Arg Trp
                165                 170                 175
```

```
Asp Gln Gln Thr Pro His Arg His Lys Phe Leu Pro Glu Arg Tyr Pro
            180                 185                 190

Asp Lys Gly Phe Asp Asp Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Lys Pro
        195                 200                 205

Arg Pro Trp Cys Tyr Thr Leu Asp Pro Asp Thr Pro Trp Glu Tyr Cys
    210                 215                 220

Ala Ile Lys Thr Cys Ala His Ser Ala Val Asn Glu Thr Asp Val Pro
225                 230                 235                 240

Met Glu Thr Thr Glu Cys Ile Gln Gly Gln Gly Glu Gly Tyr Arg Gly
                245                 250                 255

Thr Ser Asn Thr Ile Trp Asn Gly Ile Pro Cys Gln Arg Trp Asp Ser
            260                 265                 270

Gln Tyr Pro His Lys His Asp Ile Thr Pro Glu Asn Phe Lys Cys Lys
        275                 280                 285

Asp Leu Arg Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Ala Glu Ser Pro
    290                 295                 300

Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Ile Arg Val Gly Tyr Cys Ser Gln
305                 310                 315                 320

Ile Pro Lys Cys Asp Val Ser Ser Gly Gln Asp Cys Tyr Arg Gly Asn
                325                 330                 335

Gly Lys Asn Tyr Met Gly Asn Leu Ser Lys Thr Arg Ser Gly Leu Thr
            340                 345                 350

Cys Ser Met Trp Asp Lys Asn Met Glu Asp Leu His Arg His Ile Phe
        355                 360                 365
```

```
Trp Glu Pro Asp Ala Ser Lys Leu Asn Lys Asn Tyr Cys Arg Asn Pro
    370                 375                 380

Asp Asp Asp Ala His Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Gly Asn Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Pro Trp Asp Tyr Cys Pro Ile Ser Arg Cys Glu Gly Asp Thr Thr Pro
                405                 410                 415

Thr Ile Val Asn Leu Asp His Pro Val Ile Ser Cys Ala Lys Thr Lys
            420                 425                 430

Gln Leu Arg Val Val Asn Gly Ile Pro Thr Arg Thr Asn Ile Gly Trp
        435                 440                 445

Met Val Ser Leu Arg Tyr Arg Asn Lys His Ile Cys Gly Gly Ser Leu
    450                 455                 460

Ile Lys Glu Ser Trp Val Leu Thr Ala Arg Gln Cys Phe Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Ala Trp Leu Gly Ile His Asp Val His Gly
                485                 490                 495

Arg Gly Asp Glu Lys Cys Lys Gln Val Leu Asn Val Ser Gln Leu Val
            500                 505                 510

Tyr Gly Pro Glu Gly Ser Asp Leu Val Leu Met Lys Leu Ala Arg Pro
        515                 520                 525

Ala Ile Leu Asp Asn Phe Val Ser Thr Ile Asp Leu Pro Ser Tyr Gly
    530                 535                 540

Cys Thr Ile Pro Glu Lys Thr Thr Cys Ser Ile Tyr Gly Trp Gly Tyr
545                 550                 555                 560
```

Thr Gly Leu Ile Asn Ala Asp Gly Leu Leu Arg Val Ala His Leu Tyr
565 570 575

Ile Met Gly Asn Glu Lys Cys Ser Gln His His Gln Gly Lys Val Thr
580 585 590

Leu Asn Glu Ser Glu Leu Cys Ala Gly Ala Glu Lys Ile Gly Ser Gly
595 600 605

Pro Cys Glu Gly Asp Tyr Gly Gly Pro Leu Ile Cys Glu Gln His Lys
610 615 620

Met Arg Met Val Leu Gly Val Ile Val Pro Gly Arg Gly Cys Ala Ile
625 630 635 640

Pro Asn Arg Pro Gly Ile Phe Val Arg Val Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp
645 650 655

Ile His Lys Val Ile Leu Thr Tyr Lys Leu Cys Gly Arg His His His
660 665 670

His His His Ser Ala Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser Asp Lys Thr His
675 680 685

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
690 695 700

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
705 710 715 720

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
725 730 735

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
740 745 750

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

```
        755                 760                 765

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
    770                 775                 780

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
785                 790                 795                 800

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
                805                 810                 815

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
            820                 825                 830

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
        835                 840                 845

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
    850                 855                 860

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
865                 870                 875                 880

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
                885                 890                 895

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            900                 905                 910
```

<210> 122
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 1A3 Heavy Chain Sequence (1A3 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 122
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc 120

tgtgcagcct ctgaattcac tttcagtaac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tgcagtgggt cgcatacatt agtcctggtg gtggtagctc ctactatcca 240

gccagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acaaggggat 360

ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 420

tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 480

aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 540

acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 600

gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 660

gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 720

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 780

ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 840

gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 900

gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 960

gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 1020

gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1080

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1140

gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1200

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1260

tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1320

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1380

cactctcctg gtaaatga 1398

<210> 123
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 1A3 Heavy Chain Sequence (1A3 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region) (without signal sequence)

<400> 123

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Gln Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Tyr Pro Ala Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
260 265 270

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

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
290 295 300

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

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

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
355 360 365

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
405 410 415

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
420 425 430

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 124
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 1A3

Light Chain Sequence (1A3 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 124
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgttt ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttat agtaatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca agatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggacttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcatg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 125
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 1A3 Light Chain Sequence (1A3 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 125

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Met Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 126
<211> 1386
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 2B8 Heavy Chain Sequence (2B8 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 126
atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag 60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaagctgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgaa tcagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agccaaaacg 420

acaccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480

accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540

ggatccctgt ccagcggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600

ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660

gttgcccacc cggccagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt 720

tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780

cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggtca cgtgtgttgt ggtagacatc 840

agcaaggatg atcccgaggt ccagttcagc tggtttgtag atgatgtgga ggtgcacaca 900

gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960

cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca 1020

gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080

caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140

tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200

ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcgtc 1260

tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320

gtgttacatg agggcctgca caaccaccat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt 1380

aaatga 1386

<210> 127
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 2B8 Heavy Chain Sequence (2B8 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region) (without signal sequence)

<400> 127

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

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys 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 Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125

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

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
180 185 190

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

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro

210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240

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

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
290 295 300

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

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

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

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 128
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 2B8 Light Chain Sequence (2B8 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 128
atggaatcac agactctggt cttcatatcc atactgctct ggttatatgg tgctgatggg 60

aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc 120

ttgagctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtatca acagaaacca 180

gcgcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggaacactgg ggtccccgat 240

cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcgggct 300

gaagaccttg cagattatca ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaggc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 129
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 2B8 Light Chain Sequence (2B8 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 129

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 130
<211> 1386
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 2F8 Heavy Chain Sequence (2F8 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 130
atggaatgga gctgggtctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccactgccag 60

gtccagctga agcagtctgg agctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac cttcactacc tactatatac actgggtgaa tcagaggcct 180

ggacagggcc ttgagtggat tggaaagatt ggtcctggaa gtggtagtac ttactacaat 240

gagatgttca aagacaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300

cagctcagca gcctgacatc tgacgactct gcggtctatt tctgtgcaag aaggggactg 360

ggacgtggct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agccaaaacg 420

acacccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480

accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540

ggatccctgt ccagcggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600

ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660

gttgcccacc cggccagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt 720

tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780

cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggtca cgtgtgttgt ggtagacatc 840

agcaaggatg atcccgaggt ccagttcagc tggtttgtag atgatgtgga ggtgcacaca 900

gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960

cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca 1020

gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080

caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140

tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200

ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcgtc 1260

tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320

gtgttacatg agggcctgca caaccaccat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt 1380

aaatga 1386

<210> 131

<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 2F8 Heavy Chain Sequence (2F8 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region) (without signal sequence)

<400> 131

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

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

Lys Asp 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 Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Gly Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125

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

```
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
            180                 185                 190

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

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
    210                 215                 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225                 230                 235                 240

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

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
            260                 265                 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
        275                 280                 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
    290                 295                 300

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

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
                325                 330                 335

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
```

340 345 350

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 132
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 2F8 Light Chain Sequence (2F8 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 132
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta atagttatat caactggtac 180

caacagaaac caggacagcc acccaaagtc ctcatctatg ttgcatccaa tctagaatct 240

gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtattga ggatcctccc 360

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 133
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 2F8 Light Chain Sequence (2F8 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 133

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

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

Gly Asn Ser Tyr Ile Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Val Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

```
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile
                85                  90                  95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
            100                 105                 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145                 150                 155                 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
            180                 185                 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
        195                 200                 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 134
<211> 1392
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 3B6

Heavy Chain Sequence (3B6 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 134

atggaatggc cttgtatctt tctcttcctc ctgtcagtaa ctgaaggtgt ccactcccag 60

gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggtcctcagt gaagatttcc 120

tgcaaggctt ctggctatgt attcagtagc tactggatga actgggtgaa gcagaggcct 180

ggacagggtc ttgagtggat tggacagatt tatcctggag atggtgatag taactacaat 240

ggaaaacttca agggtaaagc cacactgact gcagacaaat cctccagtac agcctacatg 300

cagctcagca gcctaacatc tgaggactct gcggtctatt tctgtgcatc ccagctcggg 360

ctacgtgaga actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcagcc 420

aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccca aactaactcc 480

atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg 540

aactctggat ccctgtccag cggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 600

tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 660

tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat 720

tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 780

ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta 840

gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 900

cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 960

gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac 1020

agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1080

gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1140

ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1200

gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1260

ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1320

tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1380

cctggtaaat ga 1392

<210> 135
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 3B6 Heavy Chain Sequence (3B6 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant egion) (without signal sequence)

<400> 135

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ser Asn Tyr Asn Gly Asn 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 Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Gln Leu Gly Leu Arg Glu Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
210 215 220

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

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

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
290 295 300

Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
305 310 315 320

Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335

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

Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
355 360 365

Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
385 390 395 400

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
405 410 415

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
420 425 430

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 136
<211> 711
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 3B6 Light Chain Sequence (3B6 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 136
atggacatga ggacccctgc tcagtttctt ggaatcttgt tgctctggtt tccaggtatc 60

aaatgtgaca tcaagatgac ccagtctcca tcttccatgt atgcatctct aggagagaga 120

gtcacaatca cttgcaaggc gagtcaggac attaaaagct atttaagctg gttccagcag 180

aaaccaggga aatctcctaa gaccctgatc tatcgtgtaa acagattggt agatggggtc 240

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg caagattctt ctctcaccat caccagcctg 300

gagaatgaag atatgggaat ttattattgt ctacagtatg atgagtttcc gttcacgttc 360

ggaggggggga ccaagctgga aataaagcgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420

ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480

ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540

gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600

ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660

aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

<210> 137
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 3B6 Light Chain Sequence (3B6 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 137

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

1 5 10 15

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 138
<211> 1361
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 3D11 Heavy Chain Sequence (3D11 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 138
atggctgtcc cggtgctgtt cctctgcctg gttgcatttc caagctgtgt cctgtcccag 60

gtacagctga aggagtcagg acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact 120

tgcactgtct ctgggttttc attaaccagc tatagtttac actgggttcg ccagcctcca 180

ggaaagggtc tggaatggct gggagtaata tgggctggtg gaaacacaaa ttataattcg 240

tctctcatgt ccagactgac catcaggaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa 300

atgaacagtc tgcaaactga tgacacagcc atgtactact gtgccagaga gaggtttgct 360

tactggggcc aagggactct ggtcactgtc tctgcagcca aaacgacacc cccatctgtc 420

tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa actaactcca tggtgaccct gggatgcctg 480

gtcaagggct atttccctga gccagtgaca gtgacctgga actctggatc cctgtccagc 540

ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag tctgacctct acactctgag cagctcagtg 600

actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc 660

agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata 720

tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc 780

accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc 840

gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc 900

cgggaggagc agttcaacag cactttccgc tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag 960

gactggctca atggcaagga gttcaaatgc agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc 1020

atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt 1080

ccacctccca aggagcagat ggccaaggat aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac 1140

ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac 1200

aagaacactc agcccatcat ggacacagat ggctcttact tcgtctacag caagctcaat 1260

gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat actttcacct gctctgtgtt acatgagggc 1320

ctgcacaacc accatactga tcccactctc ctggtaaatg a 1361

<210> 139
<211> 437
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 3D11 Heavy Chain Sequence (3D11 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region) (without signal sequence)

<400> 139

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

```
Ser Leu His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Met
    50                  55                  60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser
        115                 120                 125

Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
145                 150                 155                 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
                165                 170                 175

Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr
            180                 185                 190

Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
        195                 200                 205

Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val
    210                 215                 220
```

Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val
225 230 235 240

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

Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val
260 265 270

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
275 280 285

Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu
290 295 300

Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala
305 310 315 320

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro
325 330 335

Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys
340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr
355 360 365

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

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

Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser
405 410 415

Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser

420 425 430

His Ser Pro Gly Lys
435

<210> 140
<211> 708
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 3D11 Light Chain Sequence (3D11 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 140
atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcctcagt caaaatatcc 60

agaggacaaa ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatatcc aggggagaag 120

gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgcactggta ccagcagaag 180

tcaggcacct cccccaaaag atggatttat gacacatcca aactggcttc tggagtccct 240

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactccc tcacaatcag tagtatggag 300

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtaacccact cacgttcggt 360

gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480

taccccaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600

acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660

acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 708

<210> 141
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 3D11 Light Chain Sequence (3D11 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 141

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 142
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 1D3 Heavy Chain Sequence (1D3 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 142
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tattacatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca 240

gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc cgagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatatatt actgtgtgag acaaggggat 360

ggttattacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt catcgtctcc 420

tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 480

aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 540

acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 600

gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 660

gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 720

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 780

ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 840

gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 900

gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 960

gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 1020

gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1080

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1140

gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1200

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1260

tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1320

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1380

cactctcctg gtaaatga 1398

<210> 143
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 1D3 Heavy chain sequence (1D3 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region) (without signal sequence)

<400> 143

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln 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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

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

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
    290                 295                 300

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305                 310                 315                 320

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

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

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
355 360 365

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
405 410 415

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
420 425 430

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 144
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 1D3 Light Chain Sequence (1D3 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 144
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgtcagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga gaatatttac agtaatttag cgtggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct aatctatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca ggatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggaggtatta ctgtcaacat ttttgggggga ctccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 145
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 1D3 Light Chain Sequence (1D3 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 145

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Arg Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Arg Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 146
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 1F3 Heavy Chain Sequence (1F3 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 146
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagtctg gagggtccct gaaactctcc 120

tgtgcggcct ctggattcac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tggagtgggt cgcatatatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca 240

gacagtgtga agggtcgatt caccatctct agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggggat 360

ggttactacg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 420

tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 480

aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 540

acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 600

gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 660

gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 720

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 780

ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 840

gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 900

gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 960

gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 1020

gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1080

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1140

gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1200

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1260

tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1320

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1380

cactctcctg gtaaatga 1398

<210> 147
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 1F3 Heavy Chain Sequence (1F3 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region) (without signal sequence)

<400> 147

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

85 90 95

Val Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

275 280 285

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
290 295 300

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

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

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
355 360 365

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
405 410 415

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
420 425 430

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 148
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 1F3 Light Chain Sequence (1F3 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 148
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgat gcaacacact taccagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttccctca agatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gtttggaggg 360

gggaccagac tggaaattaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 149
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 1F3 Light Chain Sequence (1F3 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 149

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 150
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 3A12 Heavy Chain Sequence (3A12 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region)

<400> 150
atgaactttg ggctcagatt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt gaagtgtgaa 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagcctg gagggtccct gaaaatctcc 120

tgtgcagcct ctggatttac tttcagtaac tatttcatgt cttgggttcg ccagactcca 180

gagaagaggc tggagtgggt cgcatacatt agtagtggtg gtggtagcac ctactatcca 240

gacagtgtga agggtcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300

caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgtaag acaaggagat 360

ggttactatg gggactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 420

tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 480

aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 540

acctggaact ctggatccct gtccagcggt gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 600

gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 660

gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 720

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 780

ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 840

gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 900

gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 960

gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 1020

gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1080

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1140

gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1200

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1260

tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1320

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1380

cactctcctg gtaaatga 1398

<210> 151
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 3A12 Heavy Chain Sequence (3A12 Heavy Chain Variable Region and IgG1 Constant Region) (without signal sequence)

<400> 151

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

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

20 25 30

Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Val Arg Gln Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

210 215 220

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

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

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
260 265 270

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

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
290 295 300

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

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

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
355 360 365

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
405 410 415

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
420 425 430

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 152
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length 3A12 Light Chain Sequence (3A12 Kappa Variable Region and Constant Region)

<400> 152
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc gccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac attaatttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtccatgct gcaacaaagt tagcagatgg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct 300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaaac tagaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 153
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length 3A12 Light Chain Sequence (3A12 Kappa Variable Region and Constant Region) (without signal sequence)

<400> 153

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ile Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 154
<211> 1404
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Chimeric 2B8 Heavy Chain (Mouse Variable Region and Human IgG1 Constant Region) (allotype G1m(17,1))

<400> 154
atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag 60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaagctgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgaa tcagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaaggc accactctca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 155

<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Chimeric 2B8 Heavy Chain (Chimeric 2B8 IgG1 (Glm(17,1) allotype) (without signal sequence)

<400> 155

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys 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 Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

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

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

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

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

340 345 350

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

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

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

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

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

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

<210> 156
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Chimeric 2B8 Light Chain (Mouse Variable Region and Human Constant Region) (Chimeric 2B8 Kappa (Km(3)))

<400> 156
atggaatcac agactctggt cttcatatcc atactgctct ggttatatgg tgctgatggg 60

aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc 120

ttgagctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtatca acagaaacca 180

gcgcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggaacactgg ggtccccgat 240

cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcgggct 300

gaagaccttg cagattatca ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaggc tggaaataaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga 705

<210> 157
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Chimeric 2B8 Light Chain (Chimeric 2B8 Kappa) (without signal sequence)

<400> 157

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

```
Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Arg Ala
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 158
<211> 412
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized Hu2B8 Hv1-f.1 Heavy Chain Variable Region

<400> 158
atggactgca cctggaggat cctcctcttg gtggcagcag ctacaggcac ccacgccgag 60

gtccagctgg tacagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggctacagt gaaaatctcc 120

tgcaaggttt ctggatacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgca acaggcccct 180

ggaaaagggc ttgagtggat gggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

gagaagttcc agggcagagt caccataacc gcggacacgt ctacagacac agcctacatg 300

gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcaac aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc ag 412

<210> 159
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized Hu2B8 Hv1-f.1
Heavy Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 159

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 992
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(17,1) allotype)

<400> 160
cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg 60

gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt 120

ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag 180

gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct 240

acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa gttgagccca 300

aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac 360

cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg 420

aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt 480

acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca 540

gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg 600

agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca 660

aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc 720

tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg 780

ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc 840

tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc 900

agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc 960

agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 992

<210> 161
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(17,1) allotype)

<400> 161

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 162
<211> 1404
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Heavy Chain Humanized Hu2B8 Hv1f.1 Variable Region and Human IgG1 (G1m(17,1) allotype) Heavy Chain Constant Region

<400> 162
atggactgca cctggaggat cctcctcttg gtggcagcag ctacaggcac ccacgccgag 60

gtccagctgg tacagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggctacagt gaaaatctcc 120

tgcaaggttt ctggatacac cttcaccacc tactggatgc actgggtgca acaggcccct 180

ggaaaagggc ttgagtggat gggagagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

gagaagttcc agggcagagt caccataacc gcggacacgt ctacagacac agcctacatg 300

gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcaac aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 163
<211> 448
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Heavy Chain Humanized Hu2B8 Hv1f.1 Variable Region and Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(17,1) allotype) (without signal sequence)

<400> 163

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

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

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

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

<210> 164
<211> 412
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized Hu2B8 Hv5a.1 Heavy Chain Variable Region

<400> 164
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa 60

gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaggatctcc 120

tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

ccgtccttcc aaggccacgt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc ag 412

<210> 165
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized Hu2B8 Hv5a.1 Heavy Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 165

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 166
<211> 1404
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Humanized Hu2B8 Hv5a.1 Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 (G1m(17,1) allotype) Heavy Chain Constant Region

<400> 166
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa 60

gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaggatctcc 120

tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

ccgtccttcc aaggccacgt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 167
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Humanized Hu2B8 Hv5a.1 Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 (G1m(17,1) allotype) Heavy Chain Constant Region (without signal sequence)

<400> 167

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

```
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
    50                  55                  60

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
```

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

<210> 168
<211> 412
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized Hu2B8 Hv5-51.1 Heavy Chain Variable Region

<400> 168
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa 60

gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc 120

tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc ag 412

<210> 169
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized Hu2B8 Hv5-51.1 Heavy Chain Variable Sequence (without signal sequence)

<400> 169

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 170
<211> 1404
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Humanized Hu2B8 Hv5-51.1 Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 (G1m(17,1) allotype) Heavy Chain Constant Region

<400> 170
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa 60

gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc 120

tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 171
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Humanized Hu2B8 Hv5-51.1 Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 (G1m(17,1) allotype) Heavy Chain Constant Region (without signal sequence)

<400> 171

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

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

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

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

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

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

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

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

<210> 172
<211> 388
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized Hu2B8 Kv1-39.1 Kappa Chain Variable Region

<400> 172
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgcaaggc cagtgagaat gtggtttctt atgtatcctg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatggggcat ccaaccggaa cactggggtc 240

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300

caacctgaag attttgcaac ttactactgt gggcagagtt acaactatcc gtacacgttt 360

ggccagggga ccaagctgga gatcaaac 388

<210> 173
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized Hu2B8 Kv1-39.1 Kappa Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 173

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 174
<211> 323
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 2)

<400> 174
gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg 60

gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt 120

ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca 180

gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga 240

aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga 300

gcttcaacag gggagagtgt tga 323

<210> 175
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 2)

<400> 175

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> 176
<211> 711
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Humanized Hu2B8 Kv-39.1 Light Chain Variable Region and Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 2)

<400> 176
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgcaaggc cagtgagaat gtggtttctt atgtatcctg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatggggcat ccaaccggaa cactggggtc 240

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300

caacctgaag attttgcaac ttactactgt gggcagagtt acaactatcc gtacacgttt 360

ggccagggga ccaagctgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgttg a 711

<210> 177
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Humanized Hu2B8 Kv1-39.1 Light Chain Variable Region and Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 1)

<400> 177

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr 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 Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 178
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized Hu2B8

Kv3-15.1 Light Chain Variable Region

<400> 178
atggaagccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga 60

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtacca gcagaaacct 180

ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccaacc ggaacactgg tatcccagcc 240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gtttggccag 360

gggaccaagc tggagatcaa ac 382

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized Hu2B8 Kv3-15.1 Light Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 179

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 180
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Encoding synthetic Full Length Humanized Hu2B8 Kv3-15.1 Light Chain Variable Region and Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 2)

<400> 180
atggaagccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga 60

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca aggccagtga gaatgtggtt tcttatgtat cctggtacca gcagaaacct 180

ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccaacc ggaacactgg tatcccagcc 240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtgggcag agttacaact atccgtacac gtttggccag 360

gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga 705

<210> 181
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized Hu2B8 Kv3-15.1 Light Chain Variable Region and Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 2) (without signal sequence)

<400> 181

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 182
<211> 412
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized LR2B8HC Heavy Chain Variable Region

<400> 182
atgggctggt catatattat tctctttctt gttgctaccg ctaccgatgt gcactctcaa 60

gtccaactcg tacaaccagg cgctgaagtc gtaaaacccg gaacatctgt taaactctca 120

tgcaaagcct caggatacac tttcacaact tactggatgc attgggtcaa tcaagccccc 180

ggacaaggcc tcgaatggat tggcgaaatt aacccaacta acggacatac taattataat 240

gaaaaattta agggcaaagc tacactcacc gtcgataaat caacctctac agcttatatg 300

gaactttcat ccctgagatc agaagataca gccgtctact attgcgccag aaactacgta 360

ggatcaatat tcgattactg gggtcaaggc actctcctca cagtcagctc ag 412

<210> 183
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized LR2B8HC Heavy Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 183

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Asn Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 184
<211> 992
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 1)

<400> 184
ccagcacaaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg 60

gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt 120

ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag 180

gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct 240

acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca 300

aatcttgtga caaaactcac acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac 360

cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg 420

aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt 480

acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca 540

gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg 600

agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca 660

aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga 720

tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg 780

ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc 840

tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc 900

agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc 960

agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 992

<210> 185
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 1 or 2)

<400> 185

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> 186
<211> 1404
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Heavy Chain Humanized LR2B8HC Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 1)

<400> 186
atgggctggt catatattat tctctttctt gttgctaccg ctaccgatgt gcactctcaa 60

gtccaactcg tacaaccagg cgctgaagtc gtaaaacccg gaacatctgt taaactctca 120

tgcaaagcct caggatacac tttcacaact tactggatgc attgggtcaa tcaagccccc 180

ggacaaggcc tcgaatggat tggcgaaatt aacccaacta acggacatac taattataat 240

gaaaaattta agggcaaagc tacactcacc gtcgataaat caacctctac agcttatatg 300

gaactttcat ccctgagatc agaagataca gccgtctact attgcgccag aaactacgta 360

ggatcaatat tcgattactg gggtcaaggc actctcctca cagtcagctc agccagcaca 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1404

<210> 187
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Heavy Chain Humanized LR2B8HC Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 1) (without signal sequence)

<400> 187

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Asn Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
```

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

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
```

385 390 395 400

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

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

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

<210> 188
<211> 412
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized LRMR2B8HC Heavy Chain Variable Region

<400> 188
atgggttggt catatattat actctttctc gtagccaccg ccaccgacgt acactctcag 60

gttcaactcg tacaacccgg cgccgaagtc aagaaaccag gaacatcagt caaactctca 120

tgtaaagcaa gcggatacac ctttactact tattggatgc attgggtaag acaagccccc 180

ggacaaggac tcgaatggat aggcgaaata aatcccacta atggacatac aaattataat 240

caaaaatttc aaggacgcgc tacactcacc gtcgataaat caacctcaac cgcatacatg 300

gaactcagct ccctccgatc cgaagacact gccgtttatt attgtgccag aaactatgta 360

ggatctattt tcgattactg gggacaagga acacttctca ccgtaagctc ag 412

<210> 189
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized LRMR2B8HC Heavy Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 189

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 1404
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Heavy Chain Humanized LRMR2B8HC Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 1)

<400> 190
atgggttggt catatattat actctttctc gtagccaccg ccaccgacgt acactctcag 60

gttcaactcg tacaacccgg cgccgaagtc aagaaaccag gaacatcagt caaactctca 120

tgtaaagcaa gcggatacac ctttactact tattggatgc attgggtaag acaagccccc 180

ggacaaggac tcgaatggat aggcgaaata aatcccacta atggacatac aaattataat 240

caaaaatttc aaggacgcgc tacactcacc gtcgataaat caacctcaac cgcatacatg 300

gaactcagct ccctccgatc cgaagacact gccgtttatt attgtgccag aaactatgta 360

ggatctattt tcgattactg gggacaagga acacttctca ccgtaagctc agccagcaca 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1404

<210> 191
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Heavy Chain Humanized LRMR2B8HC Heavy Chain Variable Region and Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 1) (without signal sequence)

<400> 191

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

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

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
```

275 280 285

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

<210> 192
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized LR2B8LC Light Chain Variable Region

<400> 192
atggaaagtc agacccttgt attcatctct attcttcttt ggttgtatgg agcagacggc 60

gacattgtga tgacccaatc ccccgatagt atggccatga gtgtaggaga aagagtcacc 120

cttaattgca aagcctccga aaatgtcgtt tcatatgtgt cttggtatca acaaaaaccc 180

ggccaatcac ccaaacttct catatacggc gcttcaaaca gaaacacagg cgttcccgac 240

agatttagtg gatccggatc agctacagat ttcaccctta ccatcagttc agttcaagca 300

gaagacgttg cagactatca ttgcggacaa tcttataact acccttacac attcggacaa 360

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized LR2B8LC Light Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 193

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

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 194
<211> 323
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 1)

<400> 194
gtacggtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg 60

gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt 120

ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca 180

gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga 240

aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga 300

gcttcaacag gggagagtgt tag 323

<210> 195
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Encoding synthetic Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 1)

<400> 195

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> 196
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Humanized LR2B8LC Light Chain Variable Region and the Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 1)

<400> 196
atggaaagtc agacccttgt attcatctct attcttcttt ggttgtatgg agcagacggc 60

gacattgtga tgacccaatc ccccgatagt atggccatga gtgtaggaga aagagtcacc 120

cttaattgca aagcctccga aaatgtcgtt tcatatgtgt cttggtatca acaaaaaccc 180

ggccaatcac ccaaacttct catatacggc gcttcaaaca gaaacacagg cgttcccgac 240

agatttagtg gatccggatc agctacagat ttcaccctta ccatcagttc agttcaagca 300

gaagacgttg cagactatca ttgcggacaa tcttataact acccttacac attcggacaa 360

ggaaccaaac tcgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 705

<210> 197
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Encoding synthetic Full Length Humanized LR2B8LC Light Chain Variable Region and the Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 1)

<400> 197

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

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Asn Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 198
<211> 382

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Humanized LRMR2B8LC Light Chain Variable Region

<400> 198
atggaatccc aaacccttgt tttcatctct atccttctct ggctttatgg cgccgacgga 60

gacatcgtaa tgacacaatc ccctgactct cttgctatga gcttgggcga acgagtaaca 120

cttaactgca aagcatccga aaatgtcgta tcttacgtat cctggtatca gcaaaaacct 180

ggtcaaagtc ctaaacttct tatatatggt gcaagtaatc gtgaaagtgg cgtcccagac 240

agatttagcg gttcaggttc agcaactgac tttacactta caatttctag cgttcaggcc 300

gaagacgttg cagactatca ttgtggacaa tcttataact atccttatac tttcggacaa 360

ggcactaaac ttgaaattaa ac 382

<210> 199
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Humanized LRMR2B8LC Light Chain Variable Region (without signal sequence)

<400> 199

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

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 200
<211> 705
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Humanized LRMR2B8LC Light Chain Variable Region and the Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 1)

<400> 200
atggaatccc aaacccttgt tttcatctct atccttctct ggctttatgg cgccgacgga 60

gacatcgtaa tgacacaatc ccctgactct cttgctatga gcttgggcga acgagtaaca 120

cttaactgca aagcatccga aaatgtcgta tcttacgtat cctggtatca gcaaaaacct 180

ggtcaaagtc ctaaacttct tatatatggt gcaagtaatc gtgaaagtgg cgtcccagac 240

agatttagcg gttcaggttc agcaactgac tttacactta caatttctag cgttcaggcc 300

gaagacgttg cagactatca ttgtggacaa tcttataact atccttatac tttcggacaa 360

ggcactaaac ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 705

<210> 201
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Humanized LRMR2B8LC Light Chain Variable Region and the Human Kappa Chain Constant Region (Km(3) allotype) (allele 1)

<400> 201

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

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Ser Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Heavy Chain CDR2 sequence (Kabat Definition) of synthetic humanized Hu2B8 Hv1f.1 antibody

<400> 202

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Heavy Chain CDR2 sequence (Kabat Definition) of synthetic humanized Hu2B8 Hv5a.1 antibody

<400> 203

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 204
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Heavy Chain CDR2 sequence (Kabat Definition) of synthetic humanized LR2B8HC antibody

<400> 204

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 205
<211> 17

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Heavy Chain CDR2 sequence (Kabat Definition) of synthetic humanized LRMR2B8HC antibody

<400> 205

Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Light Chain CDR2 sequence (Kabat Definition) of synthetic humanized LRMR2B8LC antibody

<400> 206

Gly Ala Ser Asn Arg Glu Ser
1 5

<210> 207
<211> 992
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 2)

<400> 207
cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg 60

gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt 120

ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag 180

gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct 240

acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca 300

aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac 360

cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg 420

aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt 480

acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca 540

gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg 600

agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaag accatctcca 660

aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga 720

tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg 780

ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc 840

tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc 900

agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc 960

agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 992

<210> 208
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Human IgG1 Heavy Chain Constant Region (G1m(3) allotype) (allele 1 or 2)

<400> 208

```
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> 209
<211> 1404
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Nucleic Acid Sequence Encoding synthetic Full Length Chain Containing Humanized Hu2B8 Hv5-51.1 Heavy Chain Variable Region and the Human IgG1 Heavy Chain Constant Region G1m(3) allotype (allele 2)

<400> 209

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgaa 60

gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc 120

tgtaagggtt ctggatacag ctttaccacc tactggatgc actgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagtggat gggggagatt aatcctacca acggtcatac taactacaat 240

ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gctgacaagt ccatcagcac tgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag aaactatgtt 360

ggtagcatct ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga agaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 210
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Protein Sequence Defining synthetic Full Length Heavy Chain Containing Humanized Hu2B8 Hv5-51.1 and the Human IgG1 Heavy Chain Constant Region G1m(3) allotype (allele 2) (without signal sequence)

<400> 210

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Asn Tyr Val Gly Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

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

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

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

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
```

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

<210> 211
<211> 2209
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic HGF mhm (V495-L585)

<400> 211

atgatgtggg ggaccaaact tctgccggtc ctgttgctgc agcatgtcct cctgcacctc 60

ctcctgcttc atgtcgccat cccctatgca gaaggacaga agaaaagaag aaatacactt 120

catgaattta aaaagtcagc aaaaactact cttaccaagg aagacccatt actgaagatt 180

aaaaccaaaa aagtgaactc tgcagatgag tgtgccaaca ggtgtatcag gaacaggggc 240

tttacgttca cttgcaaggc cttcgttttt gataagtcaa gaaaacgatg ctactggtat 300

cctttcaata gtatgtcaag tggagtgaaa aaagggtttg gccatgaatt tgacctctat 360

gaaaacaaag actatattag aaactgcatc attggtaaag gaggcagcta taaagggacg 420

gtatccatca ctaagagtgg catcaaatgc cagccttgga attccatgat cccccatgaa 480

cacagctttt tgccttcgag ctatcgcggt aaagacctac aggaaaacta ctgtcgaaat 540

cctcgagggg aagaaggggg accctggtgt ttcacaagca atccagaggt acgctacgaa 600

gtctgtgaca ttcctcagtg ttcagaagtt gaatgcatga cctgcaatgg tgaaagctac 660

agaggtccca tggatcacac agaatcaggc aagacttgtc agcgctggga ccagcagaca 720

ccacaccggc acaagttctt gccagaaaga tatcccgaca agggctttga tgataattat 780

tgccgcaatc ctgatggcaa gccgaggcca tggtgctaca ctcttgaccc tgacaccact 840

tgggagtatt gtgcaattaa aacgtgcgct cacagtgctg tgaatgagac tgatgtccct 900

atggaaacaa ctgaatgcat tcaaggccaa ggagaaggtt acaggggaac cagcaatacc 960

atttggaatg gaattccctg tcagcgttgg gattcgcagt accctcacaa gcatgatatc 1020

actcccgaga acttcaaatg caaggacctt agagaaaatt attgccgcaa tccagatggg 1080

gctgaatcac catggtgttt taccactgac ccaaacatcc gagttggcta ctgctctcag 1140

attcccaagt gtgacgtgtc aagtggacaa gattgttatc gtggcaatgg gaaaaattac 1200

atgggcaact tatccaaaac aaggtctgga cttacatgtt ccatgtggga caagaatatg 1260

gaggatttac accgtcatat cttctgggag ccagatgcta gcaaattgaa taagaattac 1320

tgccggaatc ctgatgatga tgcccatgga ccttggtgct acacggggaa tcctcttatt 1380

ccttgggatt attgccctat ttcccgttgt gaaggagata ctacacctac aattgtcaat 1440

ttggaccatc ctgtaatatc ctgtgccaaa acaaaacaac tgcgggttgt aaatgggatt 1500

ccaacacgaa caaacatagg atggatggtt agtttgagat acagaaataa acatatctgc 1560

ggaggatcat tgataaagga gagttgggtt cttactgcac gacagtgttt cccttctcga 1620

gacttgaaag attatgaagc ttggcttgga attcatgatg tccacggaag aggagatgag 1680

aaatgcaaac aggttctcaa tgtttcccag ctggtatatg gccctgaagg atcagatctg 1740

gttttaatga agcttgctcg acctgcaatc ctggataact ttgtcagtac aattgattta 1800

cctagttatg gttgtacaat ccctgaaaag accacttgca gtatttacgg ctggggctac 1860

actggattga tcaacgcgga tggtttatta cgagtagctc atctgtatat tatggggaat 1920

gagaaatgca gtcagcacca tcaaggcaag gtgactttga atgagtctga gttatgtgct 1980

ggggctgaaa agattggatc aggaccatgt gagggagatt atggtggccc actcatttgt 2040

gaacaacaca aaatgagaat ggttcttggt gtcattgttc ctggtcgtgg atgtgccatc 2100

ccaaatcgtc ctgttatttt tgttcgagta gcatattatg caaaatggat acacaaagta 2160

attttgacat acaagttgtg cggccgccat caccatcacc atcactaag 2209

<210> 212
<211> 680
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic HGF mhm495-585 active

<400> 212

Pro Leu Leu Lys Ile Lys Thr Lys Lys Val Asn Ser Ala Asp Glu Cys
1 5 10 15

Ala Asn Arg Cys Ile Arg Asn Arg Gly Phe Thr Phe Thr Cys Lys Ala
20 25 30

Phe Val Phe Asp Lys Ser Arg Lys Arg Cys Tyr Trp Tyr Pro Phe Asn
35 40 45

Ser Met Ser Ser Gly Val Lys Lys Gly Phe Gly His Glu Phe Asp Leu
50 55 60

Tyr Glu Asn Lys Asp Tyr Ile Arg Asn Cys Ile Ile Gly Lys Gly Gly
65 70 75 80

Ser Tyr Lys Gly Thr Val Ser Ile Thr Lys Ser Gly Ile Lys Cys Gln
85 90 95

Pro Trp Asn Ser Met Ile Pro His Glu His Ser Phe Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Tyr Arg Gly Lys Asp Leu Gln Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Arg Gly
115 120 125

Glu Glu Gly Gly Pro Trp Cys Phe Thr Ser Asn Pro Glu Val Arg Tyr
130 135 140

Glu Val Cys Asp Ile Pro Gln Cys Ser Glu Val Glu Cys Met Thr Cys
145 150 155 160

Asn Gly Glu Ser Tyr Arg Gly Pro Met Asp His Thr Glu Ser Gly Lys

165 170 175

Thr Cys Gln Arg Trp Asp Gln Gln Thr Pro His Arg His Lys Phe Leu
180 185 190

Pro Glu Arg Tyr Pro Asp Lys Gly Phe Asp Asp Asn Tyr Cys Arg Asn
195 200 205

Pro Asp Gly Lys Pro Arg Pro Trp Cys Tyr Thr Leu Asp Pro Asp Thr
210 215 220

Thr Trp Glu Tyr Cys Ala Ile Lys Thr Cys Ala His Ser Ala Val Asn
225 230 235 240

Glu Thr Asp Val Pro Met Glu Thr Thr Glu Cys Ile Gln Gly Gln Gly
245 250 255

Glu Gly Tyr Arg Gly Thr Ser Asn Thr Ile Trp Asn Gly Ile Pro Cys
260 265 270

Gln Arg Trp Asp Ser Gln Tyr Pro His Lys His Asp Ile Thr Pro Glu
275 280 285

Asn Phe Lys Cys Lys Asp Leu Arg Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp
290 295 300

Gly Ala Glu Ser Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Ile Arg Val
305 310 315 320

Gly Tyr Cys Ser Gln Ile Pro Lys Cys Asp Val Ser Ser Gly Gln Asp
325 330 335

Cys Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Tyr Met Gly Asn Leu Ser Lys Thr
340 345 350

Arg Ser Gly Leu Thr Cys Ser Met Trp Asp Lys Asn Met Glu Asp Leu

355 360 365

His Arg His Ile Phe Trp Glu Pro Asp Ala Ser Lys Leu Asn Lys Asn
370 375 380

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asp Asp Ala His Gly Pro Trp Cys Tyr Thr
385 390 395 400

Gly Asn Pro Leu Ile Pro Trp Asp Tyr Cys Pro Ile Ser Arg Cys Glu
405 410 415

Gly Asp Thr Thr Pro Thr Ile Val Asn Leu Asp His Pro Val Ile Ser
420 425 430

Cys Ala Lys Thr Lys Gln Leu Arg Val Val Asn Gly Ile Pro Thr Arg
435 440 445

Thr Asn Ile Gly Trp Met Val Ser Leu Arg Tyr Arg Asn Lys His Ile
450 455 460

Cys Gly Gly Ser Leu Ile Lys Glu Ser Trp Val Leu Thr Ala Arg Gln
465 470 475 480

Cys Phe Pro Ser Arg Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Ala Trp Leu Gly Ile
485 490 495

His Asp Val His Gly Arg Gly Asp Glu Lys Cys Lys Gln Val Leu Asn
500 505 510

Val Ser Gln Leu Val Tyr Gly Pro Glu Gly Ser Asp Leu Val Leu Met
515 520 525

Lys Leu Ala Arg Pro Ala Ile Leu Asp Asn Phe Val Ser Thr Ile Asp
530 535 540

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

545 550 555 560

Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Gly Leu Ile Asn Ala Asp Gly Leu Leu Arg
565 570 575

Val Ala His Leu Tyr Ile Met Gly Asn Glu Lys Cys Ser Gln His His
580 585 590

Gln Gly Lys Val Thr Leu Asn Glu Ser Glu Leu Cys Ala Gly Ala Glu
595 600 605

Lys Ile Gly Ser Gly Pro Cys Glu Gly Asp Tyr Gly Gly Pro Leu Ile
610 615 620

Cys Glu Gln His Lys Met Arg Met Val Leu Gly Val Ile Val Pro Gly
625 630 635 640

Arg Gly Cys Ala Ile Pro Asn Arg Pro Val Ile Phe Val Arg Val Ala
645 650 655

Tyr Tyr Ala Lys Trp Ile His Lys Val Ile Leu Thr Tyr Lys Leu Cys
660 665 670

Gly Arg His His His His His His
675 680

<210> 213
<211> 2194
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic HGF mhm (I499-R556)

<400> 213
atgatgtggg ggaccaaact tctgccggtc ctgttgctgc agcatgtcct cctgcacctc 60

ctcctgcttc atgtcgccat cccctatgca gaaggacaga agaaaagaag aaatacactt 120

catgaattta aaaagtcagc aaaaactact cttaccaagg aagacccatt actgaagatt 180

aaaaccaaaa aagtgaactc tgcagatgag tgtgccaaca ggtgtatcag gaacaggggc 240

tttacgttca cttgcaaggc cttcgttttt gataagtcaa gaaaacgatg ctactggtat 300

cctttcaata gtatgtcaag tggagtgaaa aaagggtttg gccatgaatt tgacctctat 360

gaaaacaaag actatattag aaactgcatc attggtaaag gaggcagcta taaagggacg 420

gtatccatca ctaagagtgg catcaaatgc cagccttgga attccatgat cccccatgaa 480

cacagctatc gcggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa 540

gggggaccct ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct 600

cagtgttcag aagttgaatg catgacctgc aatggtgaaa gctacagagg tcccatggat 660

cacacagaat caggcaagac ttgtcagcgc tgggaccagc agacaccaca ccggcacaag 720

ttcttgccag aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcctgat 780

ggcaagccga ggccatggtg ctacactctt gaccctgaca ccccttggga gtattgtgca 840

attaaaacgt gcgctcacag tgctgtgaat gagactgatg tccctatgga aacaactgaa 900

tgcattcaag gccaaggaga aggttacagg ggaaccagca ataccatttg gaatggaatt 960

ccctgtcagc gttgggattc gcagtaccct cacaagcatg atatcactcc cgagaacttc 1020

aaatgcaagg accttagaga aaattattgc cgcaatccag atggggctga atcaccatgg 1080

tgttttacca ctgacccaaa catccgagtt ggctactgct ctcagattcc caagtgtgac 1140

gtgtcaagtg gacaagattg ttatcgtggc aatgggaaaa attacatggg caacttatcc 1200

aaaacaaggt ctggacttac atgttccatg tgggacaaga atatggagga tttacaccgt 1260

catatcttct gggagccaga tgctagcaaa ttgaataaga attactgccg gaatcctgat 1320

gatgatgccc atggaccttg gtgctacacg gggaatcctc ttattccttg ggattattgc 1380

cctatttccc gttgtgaagg agatactaca cctacaattg tcaatttgga ccatcctgta 1440

atatcctgtg ccaaaacaaa acaactgcgg gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac 1500

ataggatgga tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata 1560

aaggagagtt gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat 1620

gaagcttggc ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag aggagaaaag aaaacagatt 1680

ctcaatattt cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt actgaagctt 1740

gctcgacctg caatcctgga taactttgtc agtacaattg atttacctag ttatggttgt 1800

acaatccctg aaaagaccac ttgcagtatt tacggctggg gctacactgg attgatcaac 1860

gcggatggtt tattacgagt agctcatctg tatattatgg ggaatgagaa atgcagtcag 1920

caccatcaag gcaaggtgac tttgaatgag tctgagttat gtgctggggc tgaaaagatt 1980

ggatcaggac catgtgaggg agattatggt ggcccactca tttgtgaaca acacaaaatg 2040

agaatggttc ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccatcccaaa tcgtcctggt 2100

atttttgttc gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aagtaatttt gacatacaag 2160

ttgtgcggcc gccatcacca tcaccatcac taag 2194

<210> 214
<211> 675
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic HGF mhm 499-556 active

<400> 214

```
Pro Leu Leu Lys Ile Lys Thr Lys Lys Val Asn Ser Ala Asp Glu Cys
1               5                  10                  15

Ala Asn Arg Cys Ile Arg Asn Arg Gly Phe Thr Phe Thr Cys Lys Ala
            20                  25                  30

Phe Val Phe Asp Lys Ser Arg Lys Arg Cys Tyr Trp Tyr Pro Phe Asn
        35                  40                  45

Ser Met Ser Ser Gly Val Lys Lys Gly Phe Gly His Glu Phe Asp Leu
    50                  55                  60

Tyr Glu Asn Lys Asp Tyr Ile Arg Asn Cys Ile Ile Gly Lys Gly Gly
65                  70                  75                  80

Ser Tyr Lys Gly Thr Val Ser Ile Thr Lys Ser Gly Ile Lys Cys Gln
                85                  90                  95

Pro Trp Asn Ser Met Ile Pro His Glu His Ser Tyr Arg Gly Lys Asp
            100                 105                 110

Leu Gln Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Arg Gly Glu Glu Gly Gly Pro
        115                 120                 125

Trp Cys Phe Thr Ser Asn Pro Glu Val Arg Tyr Glu Val Cys Asp Ile
    130                 135                 140

Pro Gln Cys Ser Glu Val Glu Cys Met Thr Cys Asn Gly Glu Ser Tyr
145                 150                 155                 160

Arg Gly Pro Met Asp His Thr Glu Ser Gly Lys Thr Cys Gln Arg Trp
                165                 170                 175

Asp Gln Gln Thr Pro His Arg His Lys Phe Leu Pro Glu Arg Tyr Pro
```

180 185 190

Asp Lys Gly Phe Asp Asp Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Lys Pro
195 200 205

Arg Pro Trp Cys Tyr Thr Leu Asp Pro Asp Thr Pro Trp Glu Tyr Cys
210 215 220

Ala Ile Lys Thr Cys Ala His Ser Ala Val Asn Glu Thr Asp Val Pro
225 230 235 240

Met Glu Thr Thr Glu Cys Ile Gln Gly Gln Gly Glu Gly Tyr Arg Gly
245 250 255

Thr Ser Asn Thr Ile Trp Asn Gly Ile Pro Cys Gln Arg Trp Asp Ser
260 265 270

Gln Tyr Pro His Lys His Asp Ile Thr Pro Glu Asn Phe Lys Cys Lys
275 280 285

Asp Leu Arg Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Ala Glu Ser Pro
290 295 300

Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Ile Arg Val Gly Tyr Cys Ser Gln
305 310 315 320

Ile Pro Lys Cys Asp Val Ser Ser Gly Gln Asp Cys Tyr Arg Gly Asn
325 330 335

Gly Lys Asn Tyr Met Gly Asn Leu Ser Lys Thr Arg Ser Gly Leu Thr
340 345 350

Cys Ser Met Trp Asp Lys Asn Met Glu Asp Leu His Arg His Ile Phe
355 360 365

Trp Glu Pro Asp Ala Ser Lys Leu Asn Lys Asn Tyr Cys Arg Asn Pro

```
    370                 375                 380

Asp Asp Asp Ala His Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Gly Asn Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Pro Trp Asp Tyr Cys Pro Ile Ser Arg Cys Glu Gly Asp Thr Thr Pro
                405                 410                 415

Thr Ile Val Asn Leu Asp His Pro Val Ile Ser Cys Ala Lys Thr Lys
            420                 425                 430

Gln Leu Arg Val Val Asn Gly Ile Pro Thr Arg Thr Asn Ile Gly Trp
        435                 440                 445

Met Val Ser Leu Arg Tyr Arg Asn Lys His Ile Cys Gly Gly Ser Leu
    450                 455                 460

Ile Lys Glu Ser Trp Val Leu Thr Ala Arg Gln Cys Phe Pro Ser Arg
465                 470                 475                 480

Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Ala Trp Leu Gly Ile His Asp Val His Gly
                485                 490                 495

Arg Gly Glu Glu Lys Arg Lys Gln Ile Leu Asn Ile Ser Gln Leu Val
            500                 505                 510

Tyr Gly Pro Glu Gly Ser Asp Leu Val Leu Leu Lys Leu Ala Arg Pro
        515                 520                 525

Ala Ile Leu Asp Asn Phe Val Ser Thr Ile Asp Leu Pro Ser Tyr Gly
    530                 535                 540

Cys Thr Ile Pro Glu Lys Thr Thr Cys Ser Ile Tyr Gly Trp Gly Tyr
545                 550                 555                 560

Thr Gly Leu Ile Asn Ala Asp Gly Leu Leu Arg Val Ala His Leu Tyr
                565                 570                 575
```

Ile Met Gly Asn Glu Lys Cys Ser Gln His His Gln Gly Lys Val Thr
580 585 590

Leu Asn Glu Ser Glu Leu Cys Ala Gly Ala Glu Lys Ile Gly Ser Gly
595 600 605

Pro Cys Glu Gly Asp Tyr Gly Gly Pro Leu Ile Cys Glu Gln His Lys
610 615 620

Met Arg Met Val Leu Gly Val Ile Val Pro Gly Arg Gly Cys Ala Ile
625 630 635 640

Pro Asn Arg Pro Gly Ile Phe Val Arg Val Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp
645 650 655

Ile His Lys Val Ile Leu Thr Tyr Lys Leu Cys Gly Arg His His His
660 665 670

His His His
675

<210> 215
<211> 2193
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic HGF mhm (W507-L585)

<400> 215
atgatgtggg ggaccaaact tctgccggtc ctgttgctgc agcatgtcct cctgcacctc 60

ctcctgcttc atgtcgccat cccctatgca gaaggacaga agaaaagaag aaatacactt 120

catgaattta aaaagtcagc aaaaactact cttaccaagg aagacccatt actgaagatt 180

aaaaccaaaa aagtgaactc tgcagatgag tgtgccaaca ggtgtatcag gaacaggggc 240

tttacgttca cttgcaaggc cttcgttttt gataagtcaa gaaaacgatg ctactggtat 300

cctttcaata gtatgtcaag tggagtgaaa aaagggtttg gccatgaatt tgacctctat 360

gaaaacaaag actatattag aaactgcatc attggtaaag gaggcagcta taaagggacg 420

gtatccatca ctaagagtgg catcaaatgc cagccttgga attccatgat cccccatgaa 480

cacagctatc gcggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa 540

gggggaccct ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct 600

cagtgttcag aagttgaatg catgacctgc aatggtgaaa gctacagagg tcccatggat 660

cacacagaat caggcaagac ttgtcagcgc tgggaccagc agacaccaca ccggcacaag 720

ttcttgccag aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcctgat 780

ggcaagccga ggccatggtg ctacactctt gaccctgaca ccccttggga gtattgtgca 840

attaaaacgt gcgctcacag tgctgtgaat gagactgatg tccctatgga aacaactgaa 900

tgcattcaag gccaaggaga aggttacagg ggaaccagca ataccatttg gaatggaatt 960

ccctgtcagc gttgggattc gcagtaccct cacaagcatg atatcactcc cgagaacttc 1020

aaatgcaagg accttagaga aaattattgc cgcaatccag atggggctga atcaccatgg 1080

tgttttacca ctgacccaaa catccgagtt ggctactgct ctcagattcc caagtgtgac 1140

gtgtcaagtg gacaagattg ttatcgtggc aatgggaaaa attacatggg caacttatcc 1200

aaaacaaggt ctggacttac atgttccatg tgggacaaga atatggagga tttacaccgt 1260

catatcttct gggagccaga tgctagcaaa ttgaataaga attactgccg gaatcctgat 1320

gatgatgccc atggaccttg gtgctacacg gggaatcctc ttattccttg ggattattgc 1380

cctatttccc gttgtgaagg agatactaca cctacaattg tcaatttgga ccatcctgta 1440

atatcctgtg ccaaaacaaa acaactgcgg gttgtaaatg ggattccaac acaaacaaca 1500

gtaggatgga tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata 1560

aaggagagtt gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat 1620

gaagcttggc ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacaggtt 1680

ctcaatgttt cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt 1740

gctcgacctg caatcctgga taactttgtc agtacaattg atttacctag ttatggttgt 1800

acaatccctg aaaagaccac ttgcagtatt tacggctggg gctacactgg attgatcaac 1860

gcggatggtt tattacgagt agctcatctg tatattatgg ggaatgagaa atgcagtcag 1920

caccatcaag gcaaggtgac tttgaatgag tctgagttat gtgctggggc tgaaaagatt 1980

ggatcaggac catgtgaggg agattatggt ggcccactca tttgtgaaca acacaaaatg 2040

agaatggttc ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccatcccaaa tcgtcctggt 2100

atttttgttc gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aagtaatttt gacatacaag 2160

ttgtgcggcc gccatcacca tcaccatcac taag 2194

<210> 216
<211> 675
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic HGF mhm507-585 active

<400> 216

Pro Leu Leu Lys Ile Lys Thr Lys Lys Val Asn Ser Ala Asp Glu Cys
1 5 10 15

```
Ala Asn Arg Cys Ile Arg Asn Arg Gly Phe Thr Phe Thr Cys Lys Ala
            20                  25                  30

Phe Val Phe Asp Lys Ser Arg Lys Arg Cys Tyr Trp Tyr Pro Phe Asn
        35                  40                  45

Ser Met Ser Ser Gly Val Lys Lys Gly Phe Gly His Glu Phe Asp Leu
    50                  55                  60

Tyr Glu Asn Lys Asp Tyr Ile Arg Asn Cys Ile Ile Gly Lys Gly Gly
65                  70                  75                  80

Ser Tyr Lys Gly Thr Val Ser Ile Thr Lys Ser Gly Ile Lys Cys Gln
                85                  90                  95

Pro Trp Asn Ser Met Ile Pro His Glu His Ser Tyr Arg Gly Lys Asp
            100                 105                 110

Leu Gln Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Arg Gly Glu Glu Gly Gly Pro
        115                 120                 125

Trp Cys Phe Thr Ser Asn Pro Glu Val Arg Tyr Glu Val Cys Asp Ile
    130                 135                 140

Pro Gln Cys Ser Glu Val Glu Cys Met Thr Cys Asn Gly Glu Ser Tyr
145                 150                 155                 160

Arg Gly Pro Met Asp His Thr Glu Ser Gly Lys Thr Cys Gln Arg Trp
                165                 170                 175

Asp Gln Gln Thr Pro His Arg His Lys Phe Leu Pro Glu Arg Tyr Pro
            180                 185                 190

Asp Lys Gly Phe Asp Asp Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Lys Pro
```

195 200 205

Arg Pro Trp Cys Tyr Thr Leu Asp Pro Asp Thr Pro Trp Glu Tyr Cys
210 215 220

Ala Ile Lys Thr Cys Ala His Ser Ala Val Asn Glu Thr Asp Val Pro
225 230 235 240

Met Glu Thr Thr Glu Cys Ile Gln Gly Gln Gly Glu Gly Tyr Arg Gly
245 250 255

Thr Ser Asn Thr Ile Trp Asn Gly Ile Pro Cys Gln Arg Trp Asp Ser
260 265 270

Gln Tyr Pro His Lys His Asp Ile Thr Pro Glu Asn Phe Lys Cys Lys
275 280 285

Asp Leu Arg Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Ala Glu Ser Pro
290 295 300

Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Ile Arg Val Gly Tyr Cys Ser Gln
305 310 315 320

Ile Pro Lys Cys Asp Val Ser Ser Gly Gln Asp Cys Tyr Arg Gly Asn
325 330 335

Gly Lys Asn Tyr Met Gly Asn Leu Ser Lys Thr Arg Ser Gly Leu Thr
340 345 350

Cys Ser Met Trp Asp Lys Asn Met Glu Asp Leu His Arg His Ile Phe
355 360 365

Trp Glu Pro Asp Ala Ser Lys Leu Asn Lys Asn Tyr Cys Arg Asn Pro
370 375 380

Asp Asp Asp Ala His Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Gly Asn Pro Leu Ile

385 390 395 400

Pro Trp Asp Tyr Cys Pro Ile Ser Arg Cys Glu Gly Asp Thr Thr Pro
405 410 415

Thr Ile Val Asn Leu Asp His Pro Val Ile Ser Cys Ala Lys Thr Lys
420 425 430

Gln Leu Arg Val Val Asn Gly Ile Pro Thr Gln Thr Thr Val Gly Trp
435 440 445

Met Val Ser Leu Arg Tyr Arg Asn Lys His Ile Cys Gly Gly Ser Leu
450 455 460

Ile Lys Glu Ser Trp Val Leu Thr Ala Arg Gln Cys Phe Pro Ser Arg
465 470 475 480

Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Ala Trp Leu Gly Ile His Asp Val His Gly
485 490 495

Arg Gly Asp Glu Lys Cys Lys Gln Val Leu Asn Val Ser Gln Leu Val
500 505 510

Tyr Gly Pro Glu Gly Ser Asp Leu Val Leu Met Lys Leu Ala Arg Pro
515 520 525

Ala Ile Leu Asp Asn Phe Val Ser Thr Ile Asp Leu Pro Ser Tyr Gly
530 535 540

Cys Thr Ile Pro Glu Lys Thr Thr Cys Ser Ile Tyr Gly Trp Gly Tyr
545 550 555 560

Thr Gly Leu Ile Asn Ala Asp Gly Leu Leu Arg Val Ala His Leu Tyr
565 570 575

Ile Met Gly Asn Glu Lys Cys Ser Gln His His Gln Gly Lys Val Thr
580 585 590

```
Leu Asn Glu Ser Glu Leu Cys Ala Gly Ala Glu Lys Ile Gly Ser Gly
        595                 600                 605

Pro Cys Glu Gly Asp Tyr Gly Gly Pro Leu Ile Cys Glu Gln His Lys
    610                 615                 620

Met Arg Met Val Leu Gly Val Ile Val Pro Gly Arg Gly Cys Ala Ile
625                 630                 635                 640

Pro Asn Arg Pro Gly Ile Phe Val Arg Val Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp
                645                 650                 655

Ile His Lys Val Ile Leu Thr Tyr Lys Leu Cys Gly Arg His His His
            660                 665                 670

His His His
        675
```