



등록특허 10-2538827



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월31일
(11) 등록번호 10-2538827
(24) 등록일자 2023년05월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7007757
- (22) 출원일자(국제) 2017년08월22일
심사청구일자 2020년08월14일
- (85) 번역문제출일자 2019년03월18일
- (65) 공개번호 10-2019-0040029
- (43) 공개일자 2019년04월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/071106
- (87) 국제공개번호 WO 2018/037001
국제공개일자 2018년03월01일
- (30) 우선권주장
62/378,391 2016년08월23일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
KR1020010006116 A
JP2011518546 A

(73) 특허권자
메디뮨 리미티드
영국 씨비21 6지에이치 캠브리지 그랜타 파크 밀
스테인 빌딩

(72) 발명자
리오우 청 칭
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
디마시 나찌레노
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김태홍, 김진희

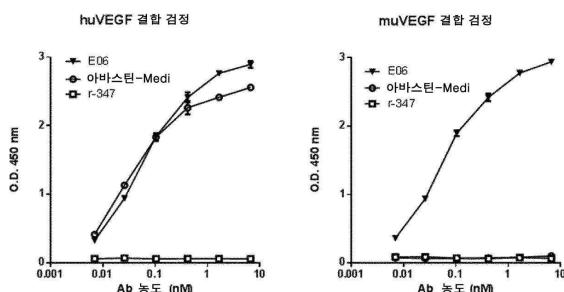
전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 정지혜

(54) 발명의 명칭 항-V E G F-A 항체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 혈관 내피 성장 인자(VEGF)에 대한 활성을 갖는 항체, 및 이러한 항체를 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

코프만 카렌

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
문 웨이 메디뮨 엘엘씨

츠이 펑

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
문 웨이 메디뮨 엘엘씨

가오 창슈

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
문 웨이 메디뮨 엘엘씨

세페다 마리오 에이

미국 01890 매세츄세츠주 빙체스터 라우렐 힐 레인
11

슈왈츠 미텔만 아드리안

미국 06804 코네티컷주 브룩필드 올드 오크 드라이
브 9

명세서

청구범위

청구항 1

중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 경쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 항체로서, 여기서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 각각 SEQ ID NO: 79 내지 84를 포함하는, 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체가 각각 SEQ ID NO: 73 및 77을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 중쇄 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 71을 포함하고, 경쇄 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 75를 포함하는, 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체인, 항체.

청구항 5

제1항의 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 핵산 분자.

청구항 6

제5항의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 벡터.

청구항 7

제6항의 벡터를 포함하는, 단리된 세포.

청구항 8

제6항의 벡터를 포함하는 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 제1항의 항체를 제조하는 방법.

청구항 9

혈관신생의 감소가 필요한 대상체에서 혈관신생을 감소시키는데 사용하기 위한, 제1항의 항체의 유효량을 포함하는 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001]

본 발명은 혈관 내피 성장 인자(VEGF; vascular endothelial growth factor)에 대한 활성을 갖는 항체, 및 이러한 항체의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

기존의 맥관 구조로부터 새로운 혈관의 형성인 혈관신생은 사실상 모든 기관들의 형성 및 생리학적 기능에 필요한 복잡한 생물학적 과정이다. 혈관신생은 배발생, 정상적인 생리학적 성장, 수선 및 병리학적 과정, 예컨대 종양 증식의 필수적인 요소이다. 통상적으로, 혈관신생은 내피 세포에 의한 혈관 발아, 분지화 및 세관 형성을 수반하는(내피 세포(EC)의 활성화, 혈관 탈안정화, 분해 효소의 합성 및 방출, EC 이동, EC 증식, EC 구조화와 분화 및 혈관 성숙과 같은 과정들을 수반하는) 다단계 과정에서 혈관형성 인자와 혈관억제 인자의 국소적인 균형

에 의해 긴밀하게 제어된다.

[0003] 성인에서, 생리학적 혈관신생은 대체로 상처 치유, 및 암컷의 생식 기능 및 배아 발생의 몇몇 구성성분으로 국한된다. 임의의 비정상적인, 바람직하지 못한 또는 병리학적 혈관신생을 포함하는 질병-관련 혈관신생에서, 혈관형성 인자와 혈관억제 인자 사이의 국소적인 균형은 탈제어되어, 부적절한 및/또는 구조적으로 비정상적인 혈관 형성을 초래한다. 병리학적 혈관신생은 당뇨병성 망막병증, 건선, 암, 류마티스 관절염, 아테롬, 카포시 육종 및 혈관종을 포함한 질병 상태와 연관이 있어 왔다(문헌[Fan et al., 1995, Trends Pharmacology. Science. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31]). 암에서, 1 내지 2 mm³보다 큰 원발성 및 속발성 종양의 성장은 혈관신생을 필요로 한다(문헌[Folkman, J. New England Journal of Medicine 1995; 33, 1757-1763]).

[0004] VEGF는 강력하고 편재하는 혈관 성장 인자이다. VEGF를 내피 세포에 대한 분비된 미토겐(mitogen)으로서 식별하기 전에, 상기 VEGF는 혈관 투과성 인자로서 식별되었으며, 중식, 이동, 특수화 및 생존을 포함하여 내피 세포 거동의 많은 별개의 양태들을 조절하는 VEGF의 능력을 강조하고 있다(문헌[Ruhrberg, 2003 BioEssays 25:1052-1060]). VEGF-A는 식별되는 혈소판-유래 성장 인자 슈퍼계통(superfamily)에 속하는 구조적으로 관련된 이량체 성 당단백질의 VEGF 계통의 최초 구성원이었다. 창립 구성원인 VEGF-A 외에도, VEGF 계통은 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, 태반 성장 인자(PIGF) 및 내분비선-유래 VEGF(EG-VEGF)를 포함한다. 활성 형태의 VEGF는 동종이량체로서 합성되거나, 다른 VEGF 계통 구성원과의 이종이량체로서 합성된다. 인간 VEGF-A는 선택적 스플라이싱에 의해 발생된 6개의 동종형(isoform): VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 및 VEGF206으로서 존재한다. 이들 동종형은 주로 이들의 생체이용률의 측면에서 상이하며, VEGF165가 지배적인 동종형이지만(문헌[Podar, et al. 2005 Blood 105(4):1383-1395]), 다른 것들 또한, 생물학적 활성을 가진다. 배발생 동안, 단계- 및 조직-특이적 비율의 다양한 동종형들을 생성하기 위한 스플라이싱의 제어는 VEGF에 반응한 내피 세포의 별개이고 문맥 의존적인 거동에 대한 풍부한 잠재성을 형성한다.

[0005] VEGF는 정상적인 혈관신생 및 질병-관련 혈관신생(문헌[Jakeman, et al. 1993 Endocrinology: 133,848-859; Kolch, et al. 1995 Breast Cancer Research and Treatment: 36,139-155])과 혈관 투과성(문헌[Connolly, et al. 1989 J. Biol. Chem: 264,20017-20024]) 둘 다의 중요한 자극자인 것으로 여겨진다. 항체를 이용한 VEGF의 봉쇄(sequestration)에 의한 VEGF 작용의 길항작용은 종양 성장의 감소를 초래할 수 있다(문헌[Kim, et al. 1993 Nature: 362,841-844]). VEGF 유전자의 이형접합적 분열(heterozygous disruption)은 혈관화에 있어서 치명적인 결함을 초래하였다(문헌[Carmeliet, et al. 1996 Nature 380:435-439; Ferrara, et al. 1996 Nature 380:439-442]).

[0006] Avastin®인 적어도 하나의 상업적으로 판매되는 항-VEGF-A 항체가 존재한다. 그러나, 비-위장관 누공(non-gastrointestinal fistula), 혈전색전성 사례, 고혈압, 가역적 후두부 뇌병증 증후군(reverseable posterior leukoencephalopathy syndrome) 등을 포함하여, 이의 사용과 연관된 심각하며 이따금 치명적인 독성이 존재한다. 이와 같이, 적어도 VEGF-A의 표적화와 연관된 안전성을 개선하는 것과 관련하여, 충족되지 않은 요망이 존재한다. 이를 위해, 본 발명의 항체는, VEGF-A 동종형에 차별적으로 결합하는 이를 항체의 능력을 포함하여, 당업계를 능가하는 이러한 개선을 지지하는 결합 특징을 가진다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 VEGF-A에 결합하는 항체를 포함한 결합 분자에 관한 것이다. 나아가, 본 발명은 하나 이상의 다른 VEGF-A 동종형과 비교하여 더 큰 친화성으로 하나 이상의 VEGF-A 동종형에 결합하는, 항체를 포함한 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한, VEGF-A에 결합하고 VEGF-A의 적어도 하나의 생물학적 활성을 감소시키는, 항체를 포함한 결합 분자에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1. 인간 VEGF165 및 마우스 VEGF164에 대한 결합을 나타내는 대표적인 데이터이다.
 도 2. VEGF121에 대한 결합의 결여를 나타내는 대표적인 데이터이다.
 도 3. 클론 E06 및 가장 서열 상동성인 생식선 유전자의 서열 정렬이다.
 도 4. 친화성 최적화된 변이체의 개선된 결합을 나타내는 대표적인 데이터이다.
 도 5. Fab 및 IgG로서 친화성 최적화된 변이체의 개선된 결합을 나타내는 대표적인 데이터이다. Fab는 상부 2개

의 그래프에 제시되어 있다. IgG는 하부 2개의 그래프에 제시되어 있다.

도 6. 뮤린 VEGF164에 대한 친화성 최적화된 변이체의 결합을 나타내는 대표적인 데이터이다.

도 7. VEGF121에 대한 친화성 최적화된 변이체의 결합의 결여를 나타내는 대표적인 데이터이다.

도 8a 내지 도 8b. 기능성 세포-기초 검정에서 친화성 최적화된 변이체의 활성을 나타내는 대표적인 데이터이다.

도 9. 망막 혈관형성 모델에서 친화성 최적화된 변이체의 활성을 나타내는 대표적인 데이터이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 정의

본 발명을 상세히 기재하기 전에, 본 발명은 특정 조성을 또는 공정 단계로 제한되지 않으며, 변화될 수 있음을 이해한다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥상 명확하게 다르게 지시하지 않는 한, 복수형을 포함한다. 용어 "일(a)"(또는 "하나(an)"), 뿐만 아니라 용어 "하나 이상" 및 "적어도 하나의"는 본원에서 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 나아가, 양태가 "포함하는"이라는 단어와 함께 본원에 기재된 곳에서는 어디에서나, "~로 구성된" 및/또는 "~로 필수적으로 구성된"에 관하여 기재된 유사한 양태들 또한 제공되는 것으로 이해한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "결합 분자"는, 항원에 대한 항체 결합과 유사한 방식으로 표적 분자 또는 항원에 결합할 수 있는 분자를 지칭한다. 결합 분자의 예로는, 전장 항체 및 항원-결합 단편이 있다. 항체의 "항원-결합 단편"의 예로는, (i) 항체의 VL, VH, CL 및 CH1 도메인을 포함하는 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 헌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편들을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인을 포함하는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 암(arm)의 VL 및 VH 도메인을 포함하는 Fv 단편, (v) VH 도메인을 포함하는 dAb 단편[문헌[Ward et al., (1989) Nature 341:544-546]]; 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)이 있다. 항원-결합 단편은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 온전한 면역글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다. 일 구현예에서, 항원-결합 단편은 예를 들어 "단일 사슬 가변 단편" 또는 "scFv"를 포함한 단일 사슬 항체를 포함한다. scFv는 면역글로불린의 중쇄(VH)의 적어도 하나의 가변 영역 및 경쇄(VL)의 적어도 하나의 가변 영역을 포함하는 융합 단백질을 지칭한다. 이들 단일 사슬 항체 단편은 당업자에게 공지된 종래의 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 예를 들어, 개별 유전자에 의해 인코딩된 Fv 단편의 VH 및 VL 도메인은 재조합 방법을 사용하여, 이들을 VH 및 VL 영역이 쌍을 이루는 단일 폴리펩타이드 사슬로서 제조할 수 있는 합성 링커에 의해 접합되어 1가 분자를 형성할 수 있다(문헌[Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조).

상보성 결정 영역(CDR)은 항체가 이의 항원에 결합하는 것을 책임진다. CDR은 당업계에서 많은 방법들에 의해 결정된다(Kabat[문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]]; Chothia[문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]]; IMGT(ImMunoGeneTics)[문헌[Lefranc, M.P. et al., Dev. Comp. Immunol. 27: 55-77 (2003)]]; 및 다른 방법들 포함). 특이적인 CDR 서열이 본원에서 언급되고 청구되더라도, 본 발명은 또한, 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 정의된 CDR 서열을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 제한 없이, 인간, 및 비-인간 영장류, 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종을 포함한 다른 영장류를 포함하여 척삭동물(cordata) 아문의 임의의 구성원을 지칭하고; 가축, 예컨대 소, 양, 돼지, 염소 및 말; 애완 동물, 예컨대 개 및 고양이; 마우스, 래트 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험 동물; 애완용, 야생 및 사냥용 새, 예컨대 닭, 칠면조 및 다른 가금류, 오리, 거위 등이 또한, 비제한적인 예이다.

[0014] 결합 분자

결합 분자는 전장 또는 온전한 항체, 항원 결합 단편을 포함한 항체 단편, 인간, 인간화된, 범역-후 변형된, 카메라 또는 융합 항체, 면역접합체 또는 이들의 기능성 단편을 포함할 수 있다.

본 발명의 적합한 면역글로불린 분자 또는 이의 일부(즉, 결합 분자)는 임의의 아이소타입(예를 들어 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 서브-아이소타입(예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 알로타입(예를 들어 Gm, 예를 들어 G1m(f, z, a 또는 x), G2m(n), G3m(g, b, 또는 c), Am, Em, 및 Km(1, 2 또는 3))일 수

있거나 이로부터 유래된다. 면역글로불린 분자는 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 기초로 하여 람다 사슬 또는 카파 사슬로서 분류된 경쇄를 포함할 수 있다.

[0017] 결합 분자의 생성

본원에 기재된 결합 분자와 같은 폴리펩타이드의 생성 및 스크리닝을 위한 재조합 DNA 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어 미국 특허 4,816,567). 결합 분자 또는 이의 단편을 인코딩하는 DNA, 예를 들어 VH 도메인, VL 도메인, scFv 또는 이들의 조합을 인코딩하는 DNA가 적합한 발현 벡터 내로 삽입될 수 있으며, 그 후에 이러한 벡터는 항체 단백질을 생성하지 않는 적합한 숙주 세포, 예컨대 이. 콜라이 세포, 시미안(simian) COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 골수종 세포 내로 형질감염되어, 결합 분자가 수득될 수 있다.

[0019] 적합한 발현 벡터가 당업계에 공지되어 있다. 발현 벡터는 프로모터에 연결된 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 이러한 벡터는 항체 분자의 불변 영역을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있고(예를 들어 미국 특허 5,981,216; 5,591,639; 5,658,759 및 5,122,464 참조), 항체의 가변 도메인은 전체 중쇄, 전체 경쇄, 또는 전체 중쇄와 전체 경쇄 둘 다의 발현을 위해 이러한 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 발현 벡터는 종래의 기술에 의해 숙주 세포에 전이될 수 있고, 전이된 세포는 종래의 기술에 의해 배양되어, 결합 분자를 생성할 수 있다.

[0020] 재조합 항체의 발현을 위한 숙주로서 적합한 포유류 세포주는 당업계에 공지되어 있고, 비제한적으로 CHO 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포암종 세포(예를 들어 Hep G2), 인간 상피 신장 293 세포 및 많은 다른 세포주들을 포함하여 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection)으로부터 입수 가능한 많은 불멸화된 세포주를 포함한다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 생성물의 번역-후 프로세싱 및 변형을 위한 특징적이고 특이적인 기전을 가진다. 결합 분자의 올바른 변형 및 프로세싱을 보장하기 위해 적절한 세포주 또는 숙주 시스템이 선택될 수 있다. 이를 위해, 유전자 생성물의 1차 전사체의 적절한 프로세싱, 글리코실화 및 인산화를 위한 세포 머시너리를 갖는 진핵 숙주 세포가 사용될 수 있다. 이러한 포유류 숙주 세포로는 CHO, VERY, BHK, Hela, COS, MDCK, 293, 3T3, WI38, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NS0(임의의 기능적 면역글로불린 사슬을 내인성으로 생성하지 않는 뮤린 골수종 세포주), SP20, CRL7030 및 HsS78Bst 세포가 있다. 인간 림프구를 불멸화시킴으로써 개발된 인간 세포주는 모노클로날 항체를 재조합적으로 생성하는 데 사용될 수 있다. 인간 세포주 PER.C6®(Cruce11, 네덜란드 소재)이 모노클로날 항체를 재조합적으로 생성하는 데 사용될 수 있다. 재조합 항체의 발현을 위해 숙주로서 사용될 수 있는 추가의 세포주로는, 곤충 세포(예를 들어 Sf21/Sf9, 트리코플루시아니(*Trichoplusiani*) Bti-Tn5b1-4), 또는 효모 세포(예를 들어 에스. 세레비지애(*S. cerevisiae*), 피치아(*Pichia*), US7326681 등), 식물 세포(US20080066200); 및 닭 세포(WO2008142124)가 있다.

[0021] 항체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 세포주에서 안정하게 발현될 수 있다. 안정한 발현은 재조합 단백질의 장기적인 고수율 생성에 사용될 수 있다. 안정한 발현을 위해, 숙주 세포는 발현 조절 요소(예를 들어 프로모터, 인핸서, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등) 및 선별 마커 유전자를 포함하는 적절하게 조작된 벡터에 의해 형질변환될 수 있다. 외래 DNA의 도입 후, 세포를 농화된 배지 내에서 1 대지 2일 동안 성장시키고, 그 후에 선별 배지로 교환하는 것이 허용된다. 재조합 플라스미드 내의 선별 마커는 선별에 대한 내성을 부여하고, 이러한 플라스미드를 세포의 염색체 내로 안정하게 통합시킨 세포가 성장하여 증식소(foci)를 형성할 수 있게 하며, 이러한 증식소가 결과적으로 클로닝되고 세포주 내로 확장될 수 있다. 안정한 세포주를 고수율로 생성하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 일반적으로 상업적으로 입수 가능하다. 일시적인 발현은 또한, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 일시적인 형질감염은, 세포 내에 도입된 핵산이 해당 세포의 게놈 또는 염색체 DNA 내로 통합되지 않고, 상기 세포에서 염색체외 요소로서(예를 들어 에피솜(episome)으로서) 유지되는 과정이다.

[0022] 안정하게 또는 일시적으로 형질감염된 세포주는 당업계에 공지된 세포 배양 배지 및 조건에서 유지되어, 결합 분자의 발현 및 생성을 초래한다. 세포 배양 배지는 예를 들어, DMEM 또는 Ham's F12를 포함한 상업적으로 입수 가능한 배지 제제를 기초로 할 수 있다. 또한, 세포 배양 배지는 세포 성장 및 생물학적 단백질 발현 둘 다에서의 증가를 지지하도록 변형될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "세포 배양 배지", "배양 배지" 및 "배지 제제"는 다세포 유기체 또는 조직 외부의 인공적인 시험관내 환경에서 세포의 유지, 성장, 전파 또는 확장을 위한 영양액을 지칭한다. 세포 성장을 촉진하도록 제제화된 세포 배양 성장 배지 또는 재조합 단백질 생성을 촉진하도록 제제화된 세포 배양 성장 배지를 포함한 세포 배양 배지는 특이적인 세포 배양 용도용으로 최적화될 수 있다. 영양소, 성분 및 구성성분이라는 용어는 세포 배양 배지를 구성하는 구성분을 지칭하기 위해 본원에서

상호교환적으로 사용된다. 세포주는 유가식(fed batch) 방법을 사용하여 유지될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "유가식 방법"은, 처음에 기본 배지와 함께 인큐베이션된 후, 세포 배양물에 추가 영양소가 공급되는 방법을 지칭한다. 예를 들어, 유가식 방법은 주어진 기간 내에 결정된 공급 스케줄에 따라 보충 배지를 추가하는 단계를 포함할 수 있다. 따라서, "유가식 세포 배양"은, 처음에 세포, 전형적으로 포유류, 및 배양 배지를 배양 용기에 공급하고, 배양 동안 추가의 배양 영양소를 연속적으로 또는 별개의 증분으로 배양물에 공급하되, 배양 종결 전에 세포 및/또는 생성물을 주기적으로 수합하거나 수합하지 않는 세포 배양을 지칭한다.

[0023] 세포 배양 배지 및 이러한 배지에 함유된 영양소는 당업자에게 공지되어 있다. 세포 배양 배지는 기본 배지, 및 변형된 기본 배지를 초래하는 적어도 하나의 가수분해물, 예를 들어 대두-기초 가수분해물, 효모-기초 가수분해물, 또는 2가지 유형의 가수분해물들의 조합을 포함할 수 있다. 추가 영양소는 기본 배지, 예컨대 농축된 기본 배지만 포함할 수 있거나, 가수분해물 또는 농축된 가수분해물만 포함할 수 있다. 적합한 기본 배지로는 둘베코스 모디파이드 이글스 배지(DMEM), DME/F12, 미니멀 이센셜 배지(MEM), 베이잘 배지 이글(BME), RPMI 1640, F-10, F-12, α-미니멀 이센셜 배지(α-MEM), 글래스고스 미니멀 이센셜 배지(G-MEM), PF CHO(예를 들어 CHO 단백질 무함유 배지(Sigma) 또는 CHO 세포 단백질-무함유용 EX-세포™ 325 PF CHO 혈청-무함유 배지(SAFC Bioscience) 참조) 및 이스코브스 모디파이드 둘베코스(Iscove's Modified Dulbecco's) 배지가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 사용될 수 있는 기본 배지의 다른 예로는 BME 기본 배지(Gibco-Invitrogen; 또한, 문헌[Eagle, H (1965) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89, 36] 참조); 둘베코스 모디파이드 이글 배지(DMEM, 문말)(Gibco-Invitrogen(# 31600); 또한, 문헌[Dulbecco and Freeman(1959) Virology. 8:396; Smith et al. (1960) Virology. 12:185. Tissue Culture Standards Committee, In Vitro 6:2, 93] 참조); CMRL 1066 배지(Gibco-Invitrogen (#11530); 또한, 문헌[Parker et al. (1957) Special Publications, N.Y. Academy of Sciences, 5:303] 참조)가 있다.

[0024] 기본 배지는 혈청-무함유일 수 있으며, 이는, 상기 배지가 혈청(예를 들어 태아 소 혈청(FBS), 말 혈청, 염소 혈청, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 동물-유래 혈청)을 함유하지 않거나 동물 단백질 무함유 배지 또는 화학적으로 한정된 배지임을 의미한다.

[0025] 기본 배지는 표준 기본 배지에서 확인되는 소정의 비-영양 구성성분, 예컨대 다양한 무기 및 유기 완충제, 계면 활성제(들) 및 소듐 클로라이드를 제거하기 위해 변형될 수 있다. 기본 세포 배지로부터의 이러한 구성성분의 제거는 잔여 영양 구성성분의 증가된 농축을 허용하고, 전반적인 세포 성장 및 단백질 발현을 개선할 수 있다. 또한, 생략된 구성성분은 세포 배양 조건의 요건에 따라, 변형된 기본 세포 배지를 함유하는 세포 배양 배지 내에 다시 첨가될 수 있다. 세포 배양 배지는 변형된 기본 세포 배지, 및 하기 영양소, 철 공급원, 재조합 성장 인자; 완충제; 계면활성제; 삼투몰농도 제어제; 에너지 공급원; 및 비-동물 가수분해물 중 적어도 하나를 함유 할 수 있다. 또한, 변형된 기본 세포 배지는 아미노산, 비타민, 또는 아미노산과 비타민 둘 다의 조합을 선택적으로 함유할 수 있다. 변형된 기본 배지는 L-글루타민과 같은 글루타민 및/또는 메톡트렉세이트를 추가로 함유 할 수 있다.

정제 및 단리

[0026] 일단 결합 분자가 생성되면, 이러한 항체는 당업계에 공지된 면역글로불린 분자 정제 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피(예를 들어 이온 교환, 친화성, 특히 특이적인 항원 단백질 A 또는 단백질 G에 대한 친화성, 및 사이징 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 차별적인 용해성에 의해, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제될 수 있다. 나아가, 본 발명의 결합 분자는 이종성 폴리펩타이드 서열(본원에서 "태그"로 지칭됨)에 융합되어, 정제를 용이하게 할 수 있다.

용도

[0029] 본 발명의 결합 분자는 많은 방식들로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 VEGF-A에 결합하여, 이로써 VEGF-A의 적어도 하나의 생물학적 활성을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 보다 특히, 본 발명의 항체는 VEGF-165에 결합하여, 이로써 VEGF-165의 적어도 하나의 생물학적 활성을 감소시키는 데 사용될 수 있으며, 이를 감소는 이의 수용체의 활성화 또는 인산화의 감소, 세포 탈제어와 관련하여 혈관신생의 감소, 종양 성장의 감소, 종양 부피의 감소, 및/또는 종양 성장 및 종양 부피의 감소를 포함할 수 있다.

예시적인 구현예

[0031] 본 발명의 일 구현예는 본원에 기재된 항체의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(즉, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 경쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(즉, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 결합 분자에 관한 것이다.

- [0032] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF165에 결합한다.
- [0033] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.
- [0034] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.
- [0035] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.
- [0036] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 인간 VEGFR2 인산화, 뮤린 VEGFR2 인산화, 또는 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화 둘 다를 감소시킨다.
- [0037] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 혈관신생을 감소시킨다.
- [0038] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 종양을 가진 대상체에게 제공된 결과, 종양 성장을 감소시키거나, 종양 부피를 감소시키거나, 종양 성장 및 종양 부피를 감소시킨다.
- [0039] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 결합 문자에 관한 것으로서, 여기서, 상기 결합 문자는 종양을 갖는 대상체에게 제공된 결과로서, VEGF165에 결합하는 것, VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, 인간 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화를 둘 다 감소시키는 것, 혈관신생을 감소시키는 것, 또는 종양 성장을 감소시키는 것, 종양 부피를 감소시키는 것, 또는 종양 성장 및 종양 부피를 감소시키는 것을 포함한 본원에 기재된 특징들 중 하나 이상 또는 임의의 조합을 가진다.
- [0040] 본 발명의 일 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 문자에 관한 것이다.
- [0041] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF165에 결합한다.
- [0042] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.
- [0043] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.
- [0044] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.
- [0045] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 인간 VEGFR2 인산화, 뮤린 VEGFR2 인산화, 또는 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화 둘 다를 감소시킨다.
- [0046] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 문자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 문자는 혈관신

생을 감소시킨다.

[0047] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 종쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 가진 대상체에게 제공된 결과, 종양 성장을 감소시키거나, 종양 부피를 감소시키거나, 종양 성장 및 종양 부피를 감소시킨다.

[0048] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 종쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 갖는 대상체에게 제공된 결과로서, VEGF165에 결합하는 것, VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, 인간 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화를 둘 다 감소시키는 것, 혈관신생을 감소시키는 것, 또는 종양 성장을 감소시키는 것, 종양 부피를 감소시키는 것, 또는 종양 성장 및 종양 부피를 감소시키는 것을 포함한 본원에 기재된 특징들 중 하나 이상 또는 임의의 조합을 가진다.

[0049] 본 발명의 일 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이다.

[0050] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF165에 결합한다.

[0051] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0052] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0053] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0054] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 인간 VEGFR2 인산화, 뮤린 VEGFR2 인산화, 또는 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화 둘 다를 감소시킨다.

[0055] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 혈관신생을 감소시킨다.

[0056] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 가진 대상체에게 제공된 결과, 종양 성장을 감소시키거나, 종양 부피를 감소시키거나, 종양 성장 및 종양 부피를 감소시킨다.

[0057] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것으로서, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 갖는 대상체에게 제공된 결과로서, VEGF165에 결합하는 것, VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, 인간 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 혈관신생을 감소시키는 것, 또는 종양 성장을 감소시키는 것, 종양 부피를 감소시키는 것, 또는 종양 성장 및 종양 부피를 감소시키는 것을 포함한 본원에 기재된 특징들 중 하나 이상 또는 임의의 조합을 가진다.

[0058] 본 발명의 일 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이다.

[0059] 또 다른 구현예는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장

IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF165에 결합한다.

[0060] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0061] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0062] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0063] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 인간 VEGFR2 인산화, 뮤린 VEGFR2 인산화, 또는 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화 둘 다를 감소시킨다.

[0064] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 혈관신생을 감소시킨다.

[0065] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 가진 대상체에게 제공된 결과, 종양 성장을 감소시키거나, 종양 부피를 감소시키거나, 종양 성장 및 종양 부피를 감소시킨다.

[0066] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함하는 결합 분자에 관한 것으로서, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 갖는 대상체에게 제공된 결과로서, VEGF165에 결합하는 것, VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, 인간 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 혈관신생을 감소시키는 것, 또는 종양 성장을 감소시키는 것, 종양 부피를 감소시키는 것, 또는 종양 성장 및 종양 부피를 감소시키는 것을 포함한 본원에 기재된 특징들 중 하나 이상 또는 임의의 조합을 가진다.

[0067] 본 발명의 일 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이다.

[0068] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF165에 결합한다.

[0069] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0070] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0071] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합한다.

[0072] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 인간 VEGFR2 인산화, 뮤린 VEGFR2 인산화, 또는 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화 둘 다를 감소시킨다.

[0073] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 혈관신생을 감소시킨다.

- [0074] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 가진 대상체에게 제공된 결과, 종양 성장을 감소시키거나, 종양 부피를 감소시키거나, 종양 성장 및 종양 부피를 감소시킨다.
- [0075] 또 다른 구현에는 본원에 기재된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 전장 IgG1 항체를 포함한 전장 항체인 결합 분자에 관한 것이며, 여기서, 상기 결합 분자는 종양을 갖는 대상체에게 제공된 결과로서, VEGF165에 결합하는 것, VEGF121과 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, VEGF121 및 VEGF189와 비교하여 더 큰 친화성으로 VEGF165에 결합하는 것, 인간 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 인간 및 뮤린 VEGFR2 인산화를 감소시키는 것, 혈관신생을 감소시키는 것, 또는 종양 성장을 감소시키는 것, 종양 부피를 감소시키는 것, 또는 종양 성장 및 종양 부피를 감소시키는 것을 포함한 본원에 기재된 특징들 중 하나 이상 또는 임의의 조합을 가진다.
- [0076] 구체적인 구현예에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체가 존재하며, 여기서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 SEQ ID NO: 79 내지 84를 각각 포함한다.
- [0077] 또 다른 구체적인 구현예에서, SEQ ID NO: 73 및 77을 각각 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체가 존재한다.
- [0078] 또 다른 구체적인 구현예에서, SEQ ID NO: 71을 포함하는 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 75를 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체가 존재한다.
- [0079] 또 다른 구체적인 구현예에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체가 존재하며, 여기서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 SEQ ID NO: 79 내지 84를 각각 포함하고, 상기 항체는 모노클로날 항체이다.
- [0080] 또 다른 구체적인 구현예에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 서열이 존재하며, 여기서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 SEQ ID NO: 79 내지 84를 각각 포함한다.
- [0081] 또 다른 구체적인 구현예에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 존재하며, 여기서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 SEQ ID NO: 79 내지 84를 각각 포함한다.
- [0082] 또 다른 구체적인 구현예에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 포함하는 세포가 존재하며, 여기서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 SEQ ID NO: 79 내지 84를 각각 포함한다.
- [0083] 또 다른 구체적인 구현예에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 포함하는 세포의 배양 단계를 포함하는, 항체를 제조하는 방법이 존재하며, 여기서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 SEQ ID NO: 79 내지 84를 각각 포함한다.
- [0084] 또 다른 구체적인 구현예에서, 항체를 대상체에게 제공하는 단계를 포함하는, 혈관신생을 감소시키는 방법이 존재하며, 여기서, 상기 항체는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하며, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3은 SEQ ID NO: 79 내지 84를 각각 포함한다.

서열

SEQ ID NO	서열	설명
1	EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYEMYWVRQAPGKGLEWVSSISPS GGWTMYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATPLYSSDGLSA GDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPGPAPELLGGPSVFLFPKPDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESENQGPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPKG	E06 의 중쇄의 아미노산 서열
2	GAGGTGCAGCTGGAGAGCGCCGCCCTGGTGCAGCCCCGGC CAGCCTGAGGCTGAGCTGCAGGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCTGGTACAGAGAT GTACTGGGTGAGGCAGGCCGCCGCAAGGGCTGGAGTGGGTGAGCACATCAG CCCCAGCGCCGCTGGACCATTGACGGCAGCGTGAAGGGCAGGTTACCAT CAGCAGGGACAACAGCAAGAACACCCCTGTAACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC CGAGGACACCGCCGTGACTACTGCAGCACCCCTGTACAGCAGCAGGCC GAGCGCCGCGACATCTGGGCCAGGGCACATGGTGACCGTGAGCAGGCCAG CACCAAGGGCCCGCAGCGCTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCG CGGCACCGCCGCCCTGGCTGCTGGTGAAGGACTACTTCCCAGGCCGTGAC CGTGAGGCTGAACAGCGCCGCCCTGACCCAGGGGTGACACCTTCCCAGCC GCTGAGAGCAGCGCCCTGTACAGCAGCGTGGTGACCGTGAGCAG CAGCCTGGGCCACCCAGCTACATCTGCAACCTGAAACCAAGCCCAGCAC CAAGGTGAGAAGAGGGTGGAGGCCAAGAGCTGCGACAAGAGCCCACACCTGCC CCCCCTGCCCGCCCGCAGCTGCTGGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC CAAGCCAAGGACACCCCTGATGATGACAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGT GGTGGACGCTGAGCCACCGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGTAACGTGACGG CGTGGAGGTGACAACGCCAAGACCAAGGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC CTACAGGGTGGTGAGCGCTGCTGACCGTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCGCCCATCGAGAAC CATCAGCAAGGCAAGGCCAGGCCAGGGAGCCCCAGGTGACACCCCTGCC CAGCAGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGGTGAAGGG CTTCTACCCCTGGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGGGAGAAA CAACTACAAGACCACCCCCCTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCTGTA CAGCAAGCTGACCCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA CAGCGTATGACGAGGCCCTGACAACACTACACCCAGAACAGCCTGAGCCT GAGCCCCGGCAAG	E06 의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열
3	EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYEMYWVRQAPGKGLEWVSSISPS GGWTMYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATPLYSSDGLSA GDIWGQGTMTVSS	E06 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
4	GAGGTGCAGCTGGAGAGCGCCGCCAGGGCTTCACCTTCAGCTGAGAGATGTA CTGG GTGAGGCAAGGCCCCGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCCCCAGC GGCGCTGGACCATGTACCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTACCATCAGCAGG GACAACAGCAAGAACACCCCTGACCTGCAGATGAACACCCCTGAGGGCGAGGAC	E06 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열

[0085]

SEQ ID NO	서열	설명
	ACCGCCGTGTACTACTGCCACCCCCCTGTACAGCAGCGACGGCTGAGCGCC GGCGACATCTGGGCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCGC	
5	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQSYSSTPSFGQGTRLEITR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECE	E06 의 경쇄의 아미노산 서열
6	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCCTGAGCCTGAGCCCCGG CGAGAGGGCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTACCT GCCCTGGTACCAAGCAGAACGCCGCACGCCAGGCTGAGCTACGGGC CAGCAGCAGGGCACCAGCAGCCAGGCTGAGCTACGGGCAGGGCAC CGACTTCACCTGACCACATCAGCAGGCTGGAGCCAGGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGACTACAGCACCCCCAGCTCGGCCAGGGCACCCAGGCTGGAGAT CACCAAGGACCGTGGCCGCCAGCGTGTTCATTTCCCCCAGCGACGAGCA GCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACCTTCACCCCAGGGAGGCAAGGTGCACTGGAAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCAGGAGACGCTGACCGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGAGCAAGGGACTACGAGA AGCACAAGGTGACCCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCTGAGCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGCGAGTGC	E06 의 경쇄의 뉴클레오타이드 서열
7	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQSYSSTPSFGQGTRLEIT	E06 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
8	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCCTGAGCCTGAGCCCCGGGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCTGAGCAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGCAGAACGCCGCACGCCAGGCTGAGCTACGGGCCAGCAGC AGGGCACCGGATCCCGACAGGTTAGCGGCAGGGCAGGGCACCGACTTC ACCC TGACCACATCAGCAGGCTGGAGCCAGGGACTTCGCCACCTACTTGCCAG CAGAGCTCAGCACCCCCAGCTCGGCCAGGGCACCCAGGCTGGAGATCACC	E06 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
9	WYEMY	E06 의 HCDR1 의 아미노산 서열
10	S1SPSGGWTMYADSVKG	E06 의 HCDR2 의 아미노산 서열
11	PLYSSDGLSLAGDI	E06 의 HCDR3 의 아미노산 서열
12	RASQSVSSSYLA	E06 의 LCDR1 의 아미노산 서열
13	GASSRAT	E06 의 LCDR2 의 아미노산 서열
14	QQSYSTPS	E06 의 LCDR3 의 아미노산 서열
15	SAME AS E06	E06 생식선 M4 의 중쇄의 아미노산 서열
16	SAME AS E06	E06 생식선 M4 의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열
17	SAME AS E06	E06 생식선 M4 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
18	SAME AS E06	E06 생식선 M4 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
19	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS	E06 생식선 M4 의 경쇄의

[0086]

SEQ ID NO	서열	설명
	RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQSYSTPSFGQQGTRLEITRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	아미노산 서열
20	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGGCACCTTGAGCTGAGCCCCGGCAGAGGCCACCTCTGAGCTGAGCAGCTACCTGGCTGGTACAGCAGGAGCTGAGCTGAGCTACAGCAGGCTGGAGCCAGACTTCGCGCAGGGCACCAGGCTGGAGATCACCAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTGCTGCTGAACAACCTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGAGAGCGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAACCGAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACAGAGAAGCACAAGGTGACGCCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTAACAGGGGGAGGTG	E06 생식선 M4 의 경쇄의 뉴클레오타이드 서열
21	EIVLTQSPATLSSLPGERATLSCRASQSVSSYLAQQKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQSYSTPSFGQQGTRLEIT	E06 생식선 M4 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
22	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGGCACCTTGAGCTGAGCCCCGGCAGAGGCCACCTCTGAGCTGAGGGCCAGCCAGGCTGAGCAGCTACCTGGCTGGTACAGCAGAAGGCCGGCAGGGCCAGGGCTGAGCTACCGCCGAGCAGCAGGGCCACCCAGCTGAGCTACAGCAGGCTGGAGCCAGGACTTCGCGCAGGGCACCAGGACTTCAGAGCTACAGCACCCCCAGCTTCGGCCAGGGCACCAGGCTGGAGATCACC	E06 생식선 M4 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
23	SAME AS E06 HCDR1	E06 생식선 M4 의 HCDR1 의 아미노산 서열
24	SAME AS E06 HCDR2	E06 생식선 M4 의 HCDR2 의 아미노산 서열
25	SAME AS E06 HCDR3	E06 생식선 M4 의 HCDR3 의 아미노산 서열
26	SAME AS E06 LCDR1	E06 생식선 M4 의 LCDR1 의 아미노산 서열
27	SAME AS E06 LCDR2	E06 생식선 M4 의 LCDR2 의 아미노산 서열
28	SAME AS E06 LCDR3	E06 생식선 M4 의 LCDR3 의 아미노산 서열
29	SAME AS E06	D04 의 중쇄의 아미노산 서열
30	SAME AS E06	D04 의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열
31	SAME AS E06	D04 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
32	SAME AS E06	D04 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
33	EIVLTQSPATLSSLPGERATLSCRASQSVHSSYLAQQKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQSYSTPSFGQQGTRLEITRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	D04 의 경쇄의 아미노산 서열

[0087]

SEQ ID NO	서열	설명
34	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGCCACCTTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGGCCAGGCCAGGCTGACAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGAGAAGCCCCGCCAGGCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGC AGGGCCACCGGCATCCCGACAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTC ACCCCTGACCATCAGCAGGCTGAGCCCCAGGGACTTCGGCGTGTACTACTGCCAG CAGAGCTACAGCACCCCCAGCGTGTGCTGCTGAACAACTTACCCCAGGGAGGCC AGCGCACCGCCAGCGTGTGCTGCTGAACAACTTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGAGTGGAAAGGTGACAACGCCCTGCAAGAGCGCAACAGCCAGGAGAGC GTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACGCCCTGAGCACGACCCCTGACC CTGAGCAAGCCGACTACAGAGAACAGGTTAGCGCTGCCAGGTGACCCAC CAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGCGAGTGC	D04 의 경쇄의 뉴클레오타이드 서열
35	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQSYRTPSPFGQQTRLEIT	D04 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
36	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGCCACCTTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGGCCAGGCCAGGCTGACAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGAGAAGCCCCGCCAGGCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGC AGGGCCACCGGCATCCCGACAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTC ACCCCTGACCATCAGCAGGCTGAGCCCCAGGGACTTCGGCGTGTACTACTGCCAG CAGAGCTACAGCACCCCCAGCTCGGCCAGGGCACCAAGGCTGGAGATCACC	D04 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
37	SAME AS E06 HCDR1	D04 의 HCDR1 의 아미노산 서열
38	SAME AS E06 HCDR2	D04 의 HCDR2 의 아미노산 서열
39	SAME AS E06 HCDR3	D04 의 HCDR3 의 아미노산 서열
40	RASQSVHSSYLA	D04 의 LCDR1 의 아미노산 서열
41	SAME AS E06 LCDR2	D04 의 LCDR2 의 아미노산 서열
42	SAME AS E06 LCDR3	D04 의 LCDR3 의 아미노산 서열
43	SAME AS E06	J05 의 중쇄의 아미노산 서열
44	SAME AS E06	J05 의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열
45	SAME AS E06	J05 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
46	SAME AS E06	J05 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
47	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQSYRTPSPFGQQTRLEITR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFPREAKVQWVVDNALQSGNSQES VTEQDSKDISTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTQGLSSPTKSFNRGEC	J05 의 경쇄의 아미노산 서열
48	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGCCACCTTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGGCCAGGCCAGGCTGAGCACGAGCTACCTGGCTGG TACCAAGAGAAGCCCCGCCAGGCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGC AGGGCCACCGGCATCCCGACAGGTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTC ACCCCTGACCATCAGCAGGCTGAGCCCCAGGGACTTCGGCGTGTACTACTGCCAG	J05 의 경쇄의 뉴클레오타이드 서열

[0088]

SEQ ID NO	서열	설명
	CAGAGCTACAGGACCCCCAGCTCGGCCAGGGCACCAGGCTGGAGATCACAGG ACCGTGGCCGCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCCAGCGACAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGTGCCTGCTGAACAACCTCTACCCCAGGGAGCC AAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGGC GTGAGCCAGGGCAGGGACAGCAAGGACACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACC CTGAGCAAGGGCAACTCGAGAAGCACAAGGTGTACGCCCTGCCAGGGTACCCAC CAGGGCCTGAGCAGCCCCGTAAGAGCTTCAACAGGGCGAGTGC	
49	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASS RATGIPDRFSGSGSTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSYRTPSFGQQTRLEIT	J05 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
50	GAGATCGTGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGCAGAAGCCCCGCCAGGCCAGGGCTGCTGATCTACGGGCCAGCAGC AGGGCCACCCGCATCCCGACAGGTTACGCCAGCAGGCCACCGACTTC ACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCAGGGACTTCGCCGTGACTACTGCCAG CAGAGCTACAGGACCCCCAGCTCGGCCAGGGCACCAGGCTGGAGATCACCC	J05 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
51	SAME AS E06 HCDR1	J05 의 HCDR1 의 아미노산 서열
52	SAME AS E06 HCDR2	J05 의 HCDR2 의 아미노산 서열
53	SAME AS E06 HCDR3	J05 의 HCDR3 의 아미노산 서열
54	SAME AS E06 LCDR1	J05 의 LCDR1 의 아미노산 서열
55	SAME AS E06 LCDR2	J05 의 LCDR2 의 아미노산 서열
56	QQSYRTPS	J05 의 LCDR3 의 아미노산 서열
57	SAME AS E06	I20 의 중쇄의 아미노산 서열
58	SAME AS E06	I20 의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열
59	SAME AS E06	I20 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
60	SAME AS E06	I20 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
61	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASS RATGIPDRFSGSGSTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDYSTPSFGQQTRLEIT TVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSCNSQES VTEQDSKDTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPTVKSFRGEC	I20 의 경쇄의 아미노산 서열
62	GAGATCGTGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGCAGAAGCCCCGCCAGGCCAGGGCTGCTGATCTACGGGCCAGCAGC AGGGCCACCCGCATCCCGACAGGTTACGCCAGCAGGCCAGGGCACCAGGCTGAGATCACCCAGG ACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCAGGGACTTCGCCGTGACTACTGCCAG CAGGACTACAGCACCCCCAGCTGCCAGGGCACCAGGCTGAGATCACCCAGG ACCCTGCCCCAGGGCTGTTCATCTCCCCCCCAGCGACAGGAGCTGAAG AGCGGCACGCCAGCGTGTGCCTGCTGAACAACCTCTACCCCAGGGAGCC AAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGGC GTGACCGAGGAGGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACC CTGAGCAAGGCCAGCTAGAGAAGCACAAGGTGTACGCCCTGCCAGGGTACCCAC	I20 의 경쇄의 뉴클레오타이드 서열

SEQ ID NO	서열	설명
	CAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGCCAGTGC	
63	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIISRLEPEDFAVYYCQQDYSTPSFGQQGTRLEIT	I20 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
64	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGCCACCTGAGCCTGAGCCCCGGAGAGGCCACCCGTAGCTGAGGGCCAGGCCAGAGCTGTGAGCAGCAGCTACCTGGCTGTTACCAAGCAGAAGCCCCGCCAGGCCAGGGCTGTGATCTACGGGCCAGCAGCAGGGCCACCCGATCCCGACAGGTTACGGCCAGCGCAGCCAGCAGACTCACCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCAGGACTTCGGCTGTACTACTGCCAGCAGGACTACAGCACCCCCAGCTCGGCCAGGGCACCAGGCTGGAGATCACC	I20 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오파이드 서열
65	SAME AS E06 HCDR1	I20 의 HCDR1 의 아미노산 서열
66	SAME AS E06 HCDR2	I20 의 HCDR2 의 아미노산 서열
67	SAME AS E06 HCDR3	I20 의 HCDR3 의 아미노산 서열
68	SAME AS E06 LCDR1	I20 의 LCDR1 의 아미노산 서열
69	SAME AS E06 LCDR2	I20 의 LCDR2 의 아미노산 서열
70	QQDYSTPS	I20 의 LCDR3 의 아미노산 서열
71	SAME AS E06	H1R 의 중쇄의 아미노산 서열
72	SAME AS E06	H1R 의 중쇄의 뉴클레오파이드 서열
73	SAME AS E06	H1R 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
74	SAME AS E06	H1R 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오파이드 서열
75	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIISRLEPEDFAVYYCQQSYRTPSFGQQGTRLEITR TVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPTKSFNRGE	H1R 의 경쇄의 아미노산 서열
76	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGCCACCTGAGCCTGAGCCCCGGAGAGGCCACCCGTAGCTGAGGGCCAGGCCAGAGCTGTGACAGCAGCTACCTGGCTGTTACCAAGCAGAAGCCCCGCCAGGCCAGGGCTGTGATCTACGGGCCAGCAGAGGGCCACCCGACCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCAGGACTTCGGCTGTACTACTGCCAGCAGAGCTACAGGAGCCAGCTGGTGTGCTGTTCATCTCCCCCCCAGGGCACAGGAGCAGCTGAAGACCGTGGCCAGGGCCAGCGTGTGAAACAACCTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGAGAGCGCAACAGCCAGGAGAGC GTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCTGAGCAAGGCCAGTACAGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCCTGGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGCCAGTGC	H1R 의 경쇄의 뉴클레오파이드 서열
77	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIISRLEPEDFAVYYCQQSYRTPSFGQQGTRLEIT	H1R 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열

[0090]

SEQ ID NO	서열	설명
78	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGCCACCTGAGCCTGAGCCCCGGGAGAGG GCCACCCGTAGCTGCAGGGCAGCCAGAGCTGACAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGCAGAACGCCGGCAGGCCAGGGCTGCTGATCTACGGCAGCAGC AGGGCCACCGCATCCCGACAGGTTAGCAGGGCAGCCAGGGACTTC ACCCGTACAGGACCCAGCTCGGCCAGGGACCAGGTGGAGATCACC CAGAGCTACAGGACCCAGCTCGGCCAGGGACCAGGTGGAGATCACC	H1R 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
79	SAME AS E06 HCDR1	H1R 의 HCDR1 의 아미노산 서열
80	SAME AS E06 HCDR2	H1R 의 HCDR2 의 아미노산 서열
81	SAME AS E06 HCDR3	H1R 의 HCDR3 의 아미노산 서열
82	RASQSVHSSYLA	H1R 의 LCDR1 의 아미노산 서열
83	SAME AS E06 LCDR2	H1R 의 LCDR2 의 아미노산 서열
84	QQSYRTPS	H1R 의 LCDR3 의 아미노산 서열
85	EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYEMYWVRQAPGKLEWVSSISPS GGWMTMADSVKGRFTIQRDMSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCATPLVSSDGSA GDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHPNSNTKV DKRVEPKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIKTISKAKGQPREQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPKG	H1RK 의 중쇄의 아미노산 서열
86	GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGGCGTCTTGTTCAGCCTGGTGTCTTAA CGTCTTCTTGTGCGCTGCTCCCGGATTCACTTCTTGTGAGAGATGTATTGG GTTGCCAAGCTCTGGTAAAGGTGGAGTGGGTTCTCTATCTCTCTCT GGTGGCTGGACTATGATGCTGACTCCGTTAAAGGTGCTTCACTATCTCTAGA GACAACCTAAGAAACTCTACTTGAGATGAACAGCTTAAGGGCTGAGGAC ACGGCGCTGTATTACTGTGCCGACCCCTGTATAGCAGTGACGGCTTTCGGG GGGGATATCTGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGPCTCAAGCCGTCGACCAAG GGCCCATCCGCTTCCCTGTGCCACCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGACA GCGCCCTGGCTGCTGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCC TGGAACTCAGGGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCGGCTGTCTACAG TCCTCAGGACTCTACCTCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCCTCCAGCAGCTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAAGCTGAATACAAGCCCAGAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGAACCTATCTGTGACAAAACACATGCCACCGTGC CCAGCACCTGAACTCTGGGGACCGTCAGTCTCTCTTCCCCAAACCC AAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGTGAC GTGAGCCACGAAGAGCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCAAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAAGTCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAGGCAGCCCCAGAACCAAGGTCAACCCCTGGGCTGAGTCAAGGCTTAT GAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTCAAGGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGAGAACAACTAC	H1RK 의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열

[0091]

SEQ ID NO	서열	설명
	AAGACCACGCCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTCTTCCTATAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCCCTGTCTCCG GGTAAA	
87	EVQLLESGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFSWYEMYWRQAPGKLEWVSSISPS GGWTMYADSVKGRTI SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCATPLYSSDGLSA GDIWGQQGTMVTVSS	H1RK 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
88	GAAGTTCAATGTTAGAGTCGGTGGCGTCTGTCAGCCTGGTGGTCTTTA CGTCTTCTTGGCTGCTTCCGGATTCACTTCTCTTGACAGAGATGATTGG GTTCGCCAAGCTCCTGGTAAGGTTGGAGTGGTTCTCTATCTCTCTCTCT GGTGGCTGACTATGTATGCTGACTCCGTTAAAGTCGCTCACTATCTAGA GACAACCTAAGAATACTCTACTTGCAAGATGAACAGCTTAAGGGCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGACCCCCCTGTATAGCAGTGACGGGCTTCGGCG GGGGATATCTGGGCAAGGGACATGGTACCCGTCTCAAGC	H1RK 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
89	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLWYQQKPGQPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTSRLEPEDFAVYYCQQSYRTPSFGQQTRLEIKR TVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVLNNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDTVSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQQLSSPVTKSFNRGEC	H1RK 의 경쇄의 아미노산 서열
90	GAGATCGTGTGACCCAGTCTCCAGCCCACCTCTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGAGTGTACAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAAGCAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCTGAAGATTGAGTTACTACTGTCAA CAGAGTTACCGCACCCCTCTCGGCCAGGGACACGACTGGAGATTAAACGT ACGGTGGCTGACCCTGTCTTGTGCTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGTAACTCCAGGAGACT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTGCCGTACAAGAGCTAACAGGGAGAGTGT	H1RK 의 경쇄의 뉴클레오타이드 서열
91	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLWYQQKPGQPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTSRLEPEDFAVYYCQQSYRTPSFGQQTRLEIK	H1RK 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
92	GAGATCGTGTGACCCAGTCTCCAGCCCACCTCTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGAGTGTACAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAAGCAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCTGAAGATTGAGTTACTACTGTCAA CAGAGTTACCGCACCCCTCTCGGCCAGGGACACGACTGGAGATTAAA	H1RK 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
93	WYEMY	H1RK 의 HCDR1 의 아미노산 서열
94	SISPSGGWWTMYADSVKG	H1RK 의 HCDR2 의 아미노산 서열
95	PLYSSDGLSAGDI	H1RK 의 HCDR3 의 아미노산 서열
96	RASQSVISSL	H1RK 의 LCDR1 의 아미노산 서열
97	GASSRAT	H1RK 의 LCDR2 의 아미노산 서열

SEQ ID NO	서열	설명
98	QQSYRTPS	H1RK 의 LCDR3 의 아미노산 서열
99	SAME AS E06	H1DR 의 중쇄의 아미노산 서열
100	SAME AS E06	H1DR 의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열
101	SAME AS E06	H1DR 의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
102	SAME AS E06	H1DR 의 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
103	EIVLTQSPATLSSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDYRTPSFGQQTRLEITR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSDSTVLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	H1DR 의 경쇄의 아미노산 서열
104	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCCGGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGGCCAGAGCGCTGACAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGCAGAAGCCCCGGCACGGCTGCTGATCTACGGGCCAGCAGC AGGGCCACCCGAGCTCCCGACAGGTTCAAGCAGCGCAGCCGACCCGACTTC ACCCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCAGGACTTCGCGCTGACTACTGCCAG CAGGAACAGGACCCCCAGCTGGTGTGCTGAAACAACCTTACCCCAGGGAGGC ACCGTGGCCGCCAGGGTGTGCTGACGGAGCTGAGCAGCTGAAG AGCCGACCCGCCAGGGTGTGCTGAAACAACCTTACCCCAGGGAGGC AAGGTGCACTGGAAGGTGGACAACGCCCCCTGCAAGCCGCAACAGCAGGAGAC GTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCGTACC CTGAGCAAGGGCCACTACAGAAGACAAGGGTGTACGCCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTACACAGGGCCAGTGC	H1DR 의 경쇄의 뉴클레오타이드 서열
105	EIVLTQSPATLSSLSPGERATLSCRASQSVHSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDYRTPSFGQQTRLEIT	H1DR 의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열
106	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCCGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCCGGAGAGG GCCACCCCTGAGCTGCAGGGCCAGGCCAGAGCGCTGACAGCAGCTACCTGGCTGG TACCAAGCAGAAGCCCCGGCACGGCTGCTGATCTACGGGCCAGCAGC AGGGCCACCCGAGCTCCCGACAGGTTCAAGCAGCGCAGCCGACCCGACTTC ACCCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCAGGACTTCGCGCTGACTACTGCCAG CAGGAACAGGACCCCCAGCTGGCCAGGGCACCCGAGGTGAGATCACC	H1DR 의 경쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 서열
107	SAME AS E06 HCDR1	H1DR 의 HCDR1 의 아미노산 서열
108	SAME AS E06 HCDR2	H1DR 의 HCDR2 의 아미노산 서열
109	SAME AS E06 HCDR3	H1DR 의 HCDR3 의 아미노산 서열
110	RASQSVHSSYLA	H1DR 의 LCDR1 의 아미노산 서열
111	SAME AS E06 LCDR2	H1DR 의 LCDR2 의 아미노산 서열
112	QQDYRTPS	H1DR 의 LCDR3 의 아미노산 서열

[0093]

실시예

[0094]

본원에 기재된 실험을 위해, Avastin®(문현[Ferrara, N et al. BiochemBiophys Res Comm, 333:328–335, 2005]), G6-31(문현[Liang, WC et al. J Biol Chem, 281: 951–961, 2006]), B20-4.1(문현[Liang, WC et al. J Biol Chem, 281: 951–961, 2006]), 및 R347로 지정된 아이소타입 대조군을 포함한 다양한 항체들을 필요에 따라 단일특이적 또는 이중특이적 항체로서 사용하였다. 마우스와 교차-반응성이지 않은 모든 VEGF 동종형들에 결합할 수 있는 항-VEGF IgG1 항체를 일부 결합 및 기능성 연구를 위한 양성 대조군으로서 사용할 수 있다. 마우스 VEGF에 대한 교차-반응성이 필요하다면, 항체 G6-31 및 B20-4.1을 양성 대조군으로서 사용할 수 있다.

[0095]

실시예 1: 파지 항체 디스플레이 라이브러리로부터 항-VEGF 항체의 식별

[0096]

용액 파지 패닝(solution phage panning)을 적용하여, 항체 파지 라이브러리로부터 항-VEGF 항체를 단리하였다. 파지 라이브러리를 최종 농도 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (제1 및 제3회의 경우 인간 VEGF165 및 제2 및 제4회 패닝의 경우 mVEGF164)의 비오틴화된 VEGF165(PeproTech, 미국 뉴저지주 소재)와 함께 인큐베이션하였다. 30분 동안의 인큐베이션 후, 스트렙타비딘 비드(Invitrogen)를 첨가함으로써, VEGF 결합된 파지를 용액으로부터 포착하였으며, 상기 비드를 포스페이트 완충 식염수(PBS)로 예비세척하고, PBS 중 3% 소 혈청 알부민(BSA)을 이용하여 블로킹시켰다. 비드 포착된 파지를 100 mM TEA 완충제를 이용하여 용출시키고, 1 M Tris-HCl(pH8.0)을 이용하여 중화시킨 다음, 1 ml의 용출된 파지를 사용하여, 파지 증폭을 위해 5 ml의 로그 파지 TG1 및 4 ml의 2YT 배지(Teknova)를 감염시켰다. 수조에서 37°C에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 4000 g에서 회전 침강시키고, 2YT에 재현탁시킨 다음, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 카르베니실린 및 2% 글루코스를 함유한 2YT 한천 플레이트(Teknova) 상에

확산시키고, 30°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 2일째에, 콜로니를 한천 플레이트로부터 수합하고, 2YT 상으로 OD600 = 0.1의 최종 밀도로 접종한 다음, 로그 파지가 헬퍼 파지(Invitrogen)에 의해 감염될 때까지 37°C에서 성장시키고, 카르베니실린(Invitrogen) 및 카나마이신(Sigma)을 함유한 2YT에서 30°C에서 밤새 성장시켜, 고(high) 역가 파지를 발생시켰다. 증폭된 파지를 PEG8000을 이용하여 침전시키고, PBS에 재현탁시키고, 표준 절차를 사용한 다음회의 패닝에 사용하였다. 총 4회의 패닝을 적용하여, VEGF 특이적 항체를 단리시켰다. 산출 파지 수의 유의한 농화를 제1회에서 2×10^5 pfu로부터 제4회의 패닝에서 4×10^7 pfu까지 관찰하였다.

[0098] 실시예 2: VEGF 특이적 항체의 스크리닝

제4회의 패닝으로부터 개별 파지 Fab의 특이성을 파지 ELISA에 의해 평가하였다. 96-웰 마이크로타이터 플레이트를 40°C에서 밤새 PBS 중 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 인간 VEGF165로 코팅시켰다. PBS로 3회 세척한 후, 웰을 블로킹 완충제(PBS 중 4% 스kim드 밀크(skimmed milk))를 이용하여 37°C에서 1시간 동안 블로킹시켰다. 그 후에, 50 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 파지를 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후, 블로킹 완충제 내에서 1:1,000로 희석된 50 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 호스래디쉬 페옥시다제(HRP)-접합된 마우스 항-M13(Amersham Pharmacia)을 37°C에서 30분 동안 첨가하였다. 검출을 위해, 50 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 SureBlue Reserve TMB 기질(KPL)을 실온에서 5분 동안, 및 50 μL 의 TMB 중단 용액(KPL)을 첨가함으로써 반응을 중단시켰다. 흡광도를 450 nm에서 판독하였다. 4회의 패닝 후, 50% 초과의 클론은 1보다 높은 흡광도를 가져서 VEGF 특이적이며, 대략 0.05에서 판독되는 비특이적 배경보다 20배 더 높다. 대표적인 데이터를 표 1에 제시한다.

표 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0.091	2.276	2.406	0.111	0.116	0.116	0.087	2.534	0.059	2.478	0.098	0.193
0.091	2.755	3.161	1.508	0.054	3.166	0.062	0.066	0.061	3.2	2.354	1.971
2.328	0.078	2.697	2.919	3.216	3.258	3.133	2.948	2.859	2.6	1.314	2.595
2.209	3.056	0.084	3.139	3.181	0.055	3.336	2.472	3.074	0.062	2.741	0.073
0.05	0.052	0.053	3.02	3.57	0.049	0.047	2.862	2.761	2.609	0.051	0.05
0.05	0.05	0.053	2.861	3.469	3.155	0.057	0.387	1.325	0.052	3.067	2.446
1.963	2.641	3.27	3.349	3.246	0.047	3.509	2.727	0.046	2.67	2.679	0.053
0.044	0.05	3.105	0.053	3.215	2.483	0.059	3.004	2.294	2.994	3.091	1.336

[0100] [0101] 실시예 3 - 인간 및 마우스 VEGF에 대한 클론 E06의 결합

초기 파지 스크리닝 후, 마우스 VEGF164와 교차-반응성을 갖는 1가지 클론(E06)을 더 전환시키고, 표준 분자생물학 물질 및 방법을 사용하여 전장 IgG로서 발현시켰다. 96-웰 마이크로타이터 플레이트(Corning)를 4°C에서 밤새 PBS 중 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 50 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 인간 및 마우스 VEGF165 또는 VEGF121로 코팅시켰다. 0.1% Tween-20(PBST)을 함유하는 PBS로 3회 세척한 후, 웰을 블로킹 완충제(PBS 중 4% 스kim드 밀크)를 이용하여 블로킹시켰다. 실온에서 1시간 인큐베이션한 후, 플레이트를 PBST로 세척하고, 블로킹 완충제 중 항체의 2배 단계 희석물(8 nM에서 출발함)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBST로 세척하여 항체 용액을 제거하고, 후속해서 PBST에서 제조된 항-인간-Fc-HRP 항체(Thermo Scientific)의 1:3000 희석물과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 50 μL 의 SureBlue Reserve TMB 기질(KPL)을 실온에서 5분 동안 첨가하여 결합을 시각화시키고, 50 μL 의 TMB 중단 용액(KPL)을 첨가함으로써 반응을 중단시켰다. 450 nm에서의 흡광도를 마이크로타이터 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 데이터를 Prism 5 소프트웨어(GraphPad)를 사용하여 분석하였다.

[0103] 인간 VEGF165 및 마우스 VEGF164에 대한 항체 E06의 유사한 결합 활성을 0.048 nM 및 0.049 nM의 EC50에서 각각 관찰하였다. 예상된 바와 같이, Avastin®(항-VEGF 항체)은 인간 VEGF165에 대해 강한 결합을 보여주었으나, 마우스 VEGF164에 대해서는 검출 가능한 결합을 보여주지 않았다. 아이소타입 대조군 항체 R347은 인간 또는 마우스 형태의 VEGF 중 어느 것에도 결합하지 않았다. 대표적인 데이터를 도 1에 제시한다.

[0104] 항체 E06이 Avastin®(항-VEGF 항체)보다 상이한 에피토프에 결합하는지 평가하기 위해, 인간 VEGF121을 사용하여 ELISA 검정을 수행하였다. Avastin®(항-VEGF 항체)은 인간 VEGF121에 대해 매우 강한 결합을 보여주었다. 그러나, E06에 대해서는 어떠한 결합도 검출되지 않았으며, 이는, 항체 E06이 Avastin®(항-VEGF 항체)보다 상이한 에피토프에 결합함을 가리킨다. 아이소타입 대조군 항체 R347은 인간 VEGF121에 대해 임의의 결합을 나타내지 않았다. 대표적인 데이터를 도 2에 제시한다.

[0105]

실시예 4 - 클론 E06의 생식선

[0106]

클론 E06의 골격 서열을 이의 가장 근접한 생식선 서열과 매칭하도록 조작하였다. IgG 생식선 유전자 데이터베이스에 대한 서열 분석은, E06 VL 서열이 생식선 유전자 VK3-NL5*01과 가장 양호하게 매칭하되, VL의 위치 1, 3, 4 및 86에 4개 아미노산 차이가 존재함을 보여주었다. VH 서열이 생식선 유전자 VH3-23*2와 동일하더라도, T98은 이 위치에서 R 또는 K의 가장 보존된 생식선 아미노산과 상이하다. 생식선 E06에게, 4개의 변이체를 디자인하고 발현시켰다. 이들 변이체는, E06 서열이 가장 양호하게 매칭된 생식선 유전자와 상이한 위치에서 생식선 유전자 인코딩된 아미노산으로 부분적으로 또는 전체적으로 치환된다. 예를 들어, M1은 VL에 D1E/Q3V/M4L 치환, 및 VH에 T98R 치환을 함유하며; M4는 VL에 D1E/Q3V/M4L/T86V 치환을 함유하며; M7은 VL에 D1E/Q3V/M4L/T86V 치환, 및 VH에 T98R 치환을 함유하고; F1은 VL에 D1E/Q3V/M4L 치환을 함유하는데, 여기서, 첫번째 글자는 원래의 서열의 1글자 아미노산 코드를 나타내고, 두번째 글자는 생식선 서열의 1글자 아미노산 코드를 나타낸다. 도 3은 부모 E06 및 가장 상동성인 생식선 유전자의 서열 정렬을 보여준다.

[0107]

생식선 변이체를 Fab로서 발현시키고 정제하였으며, 재조합 VEGF165에 대한 이들 변이체의 결합을 ELISA에 의해 결정하였다. 결합 결과는, 전체적인 또는 부분적인 VL 생식선 아미노산 치환을 함유하는 생식선 변이체 M4 및 F1이 E06 WT Fab 결합 활성을 보유함을 보여주었다. 또한, HUVEC를 사용하는 pVEGFR2 검정에서 M4는 WT E06 Fab와 비교하여 유사한 활성을 보여주었다. 한편, 위치 T98에 VH 생식선 아미노산 치환을 함유하는 생식선 변이체 M1 및 M7은 급격하게 감소된 결합 및 pVEGFR2 인산화를 나타내었으며, 이는, T98이 결합 및 활성에 참여하였고, 보유되어야 함을 가리킨다. 생식선 클론, M4를 추가의 친화성 최적화를 위한 주형으로서 사용하였다.

[0108]

실시예 5 - 친화성 최적화

[0109]

생식선 클론 M4의 모든 6개 CDR들의 각각의 아미노산을 혼성화 돌연변이발생 방법(문헌[Kunkel, Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 82, pp. 488-492, 1985])을 사용하여 다른 20개 아미노산으로 개별적으로 돌연변이화시켰다. 2개의 DNA 프라미어 세트를 사용하여 각각의 표적화된 CDR 위치에 돌연변이를 도입하였으며, 1개의 세트는 8개의 아미노산을 인코딩하는 NSS 코돈을 함유하고, 나머지 1개 세트는 12개의 상이한 아미노산을 인코딩하는 NWS 코돈을 함유하였다. 개별 변성 프라이머를 혼성화 돌연변이발생 반응에 사용하였다. 간략하게는, 각각의 변성 프라이머를 인산화시키고, 유리디닐화된(uridinylated) M4 Fab ssDNA와 10:1의 비율로 사용하였다. 혼합물을 95°C까지 가열하고, 그 후에 55°C까지 1시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이후, T4 리가제 및 T7 DNA 폴리머라제를 첨가하고, 혼합물을 37°C에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. VH 및 VL CDR을 위한 합성 생성물을 각각 풀링(pool)하였으며; 그러나, NSS 및 NWS 라이브러리를 별도로 유지시키고, 독립적으로 스크리닝하였다. 전형적으로, 1 μL의 풀링된 라이브러리 DNA를, XL1-Blue 박테리아 론(lawn) 상에서 플라크 형성을 위해, 또는 Fab 단편의 생성을 위해 XL1-Blue 내로 전기천공시켰다(문헌[Wu H, An LL. Tailoring kinetics of antibodies using focused combinatorial libraries. Methods Mol Biol 2003; 207:213-33]). 그 후에, 이들 돌연변이체를 활성에 대해 스크리닝하였다.

[0110]

1차 스크린은, 어디에서나 기재된 바와 같이 96-웰 플레이트(딥 웰)에서 성장시키고 개별 재조합 M13 클론으로 감염시킨 박테리아의 배양물 상층액을 사용하여 수행한 단일 포인트 ELISA(SPE) 검정으로 구성되었다(문헌[Wu H, An LL. Tailoring kinetics of antibodies using focused combinatorial libraries. Methods Mol Biol 2003; 207:213-33]). 간략하게는, 이러한 포착 ELISA는 96-웰 맥시소프 면역플레이트의 개별 웰을 pH 8.5에서 카르보네이트 완충제 중 대략 50 ng의 양(sheep) 항-인간 Fd 항체(Biodesign International, ME)로 4°C에서 밤새 코팅시키는 단계를 수반하였다. 이튿날, 플레이트를 PBS 완충제 중 3% BSA로 실온에서 1시간 동안 블로킹시켰다. 그 후에, Fab 상층액을 플레이트에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후, 비오틴화된 VEGF165 단백질을 웰에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 뉴트라비딘-호스래디쉬 페옥시다제(HRP) 접합체(Pierce, 미국 일리노이주 소재)와 함께 실온에서 대략 40분 동안 인큐베이션 하였다. HRP 활성을 테트라-메틸-벤지딘(TMB) 기질을 이용하여 검출하고, 0.2 M H2SO4를 이용하여 반응을 소광시켰다. 플레이트를 450 nm에서 판독하였다.

[0111]

450 nm에서 부모 클론 M4 Fab보다 큰 광학 밀도(OD) 신호를 나타내는 클론을 골라서 재성장시키고(15 mL)(문헌[Wu H, An LL. Tailoring kinetics of antibodies using focused combinatorial libraries. Methods Mol Biol 2003; 207:213-33]), ELISA(상기 기재된 바와 같이)에 의해 2별 중복하여 재검정하여, 양성 결과를 확인하였다. M4 Fab의 신호보다 큰 신호를 반복적으로 나타낸 클론을 시퀀싱하였다. 그 후에, CDR 변화를 가진 각각의 클론의 Fab 단백질 농도를 정량적 Fab ELISA에 의해 결정하였으며, 여기서, 공지된 농도의 Fab를 참조로서 사용하였다. ELISA 신호를 참조 Fab에 의해 발생된 신호와 비교함으로써 Fab 농도를 결정하였다. 돌연변이체 Fab 및 부

모 M4 Fab의 상대적 결합 친화성을 결정하기 위해, 정규화된 Fab 농도 하에 모든 양성 변이체들에 대해 결합 검정을 1회 더 반복하였다.

[0112] 많은 점 돌연변이는 VEGF165에 대해 M4를 능가하는 결합 개선을 보여주었다. 이들 돌연변이체 중에서, D04, J05 및 I20이 Fab로서 생식선 E06과 비교하여 EC50에서 10배 과량의 개선을 보여주었다. 대표적인 데이터를 도 4에 제시한다. 서열 분석은, VEGF165 결합에 대한 이득이 VL, 특히 VL-CDR3에서 발견되는 아미노산 치환을 보여주었다. 예를 들어, 돌연변이체 J05에서 점 돌연변이 S94R은 결합을 E06을 능가하여 대략 25배 개선하였으며, 이는 결합에서 이러한 아미노산의 주된 기여를 가리킨다.

[0113] 그 후에, 개선된 결합을 나타낸 점 돌연변이체들을 부위-지향적(directed) 돌연변이발생 방법을 사용하여 조합하였다. 조합 돌연변이체를 Fab 및 IgG로서 표현하고, VEGF165 ELISA에서 시험하였다. 대표적인 데이터를 도 5에 제시한다.

[0114] 조합 돌연변이체는 ELISA 검정에서 점 돌연변이체, J05보다 유의하게 높은 결합을 보여주었다. 조합 돌연변이체의 겉보기 결합 친화성은 Fab로서 J05를 능가하여 대략 3배 내지 10배 개선되었다. 유사하게는, IgG로서 시험된 모든 조합 돌연변이체들은 부모 클론 E06과 비교하여 유의한 결합 개선을 보여주었다. 친화성 최적화된 클론의 평형 결합 상수(KD)는 KinExA를 사용한 측정이었다. 대표적인 데이터를 표 2에 제시한다. 점 돌연변이체뿐만 아니라 조합 돌연변이체의 서열을 표 3에 제시한다.

표 2

<u>IgG</u>	<u>K_D, pM (95% CI)</u> <u>(Std. Aff. 모델 - ref [VEGF165])</u>	<u>배수 ΔK_D</u> <u>vs. E06-wt</u>
H1R	23.2 (10.8-40.9)	109
J05	220.3 (179.1-268.4)	11
Wt (E06)	2520 (1800-4260)	-
Avastin®	99.9 (71.1-137.0)	25

표 3

VL	CDR 1												CDR 3					P	S
	R	A	S	Q	S	V	<u>H</u>	S	S	Y	L	A	Q	Q	S	Y	S		
E06	R	A	S	Q	S	V	<u>H</u>	S	S	Y	L	A	Q	Q	S	Y	S	P	S
D04	R	A	S	Q	S	V	<u>H</u>	S	S	Y	L	A	Q	Q	S	Y	S	P	S
J05	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	Q	Q	S	Y	<u>R</u>	P	S
I20	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	Q	Q	<u>D</u>	Y	S	P	S
H1R	R	A	S	Q	S	V	<u>H</u>	S	S	Y	L	A	Q	Q	S	Y	<u>R</u>	P	S
H1DR	R	A	S	Q	S	V	<u>H</u>	S	S	Y	L	A	Q	Q	<u>D</u>	Y	<u>R</u>	P	S

[0115]

실시예 6 - 인간 VEGF165에 대한 아바스틴, E06 및 친화성 최적화된 E06 변이체의 결합에 대한 KD의 측정

[0116]

평형 결합 상수(KD) 측정을 KinExA 3000 및 3200 장비(Sapidyne Instruments, 미국 아이다호주 보이시 소재) 상에서 수행하였다. 인간 VEGF 165(huVEGF) 단백질을 코팅 완충제(50 mM 소듐 카르보네이트 완충제, pH 9) 중 2 ug/mL, 3 ug/mL 및 30 ug/mL의 농도에서 UltraLink® 바이오스포트(Biosupport) 비드(PIERCE, 미국 일리노이주 록퍼드 소재) 상으로 코팅시켰다. 그 후에, 코팅된 비드를 미반응된 huVEGF 단백질 용액으로부터 분리하고(회전(spin)), 10 mg/mL에서 BSA를 함유하는 1 M Tris, pH 8을 이용하여 실온에서 대략 15분 동안 블로킹시켰다. 이후, 비드 슬러리를 회전시켜, 블로킹 용액을 제거하고, 그 후에, 신선한 블록 완충제를 사용하여 블록 단계를

대략 2시간 동안 반복하고, 사용할 때까지 4°C에 보관하였다. 사용 전에, huVEGF-코팅된 비드를 비드 바이얼에 전이시키고, 대략 27 mL의 장비 완충제(10 mM HEPES+300 mM NaCl+5 mM CaCl₂+0.05% P20+0.02% NaN₃, pH8)에 재현탁시키고, KinExA 장비에 부착시켰다. KD 측정을 위해, 항체들의 개별 용액을 BSA(mg/mL)를 함유하는 장비 완충제 내에서 100 pM 및 2.5 nM 농도에서 제조하고, 13개 투브의 2개의 개별 시리즈로 배분하였다. 수용체- 및 KD-조절된 조건들 둘 다 하에 각각의 KD 측정을 수행할 수 있도록 mAb의 이들 농도를 선택하였으며, 이는 시약 활성 및 친화성의 보다 엄격한 추정을 각각 초래하였다. 이의 상대적으로 약한 KD로 인해, mAb EO6-wt에 대한 제3 농도 시리즈(50 nM)를 또한 제조하여, 전체적으로 수용체-조절된 측정에 대한 요건을 충족시켰다. 그 후에, huVEGF 단백질의 2배 단계 희석물을 각각의 mAb 시리즈 내 9개의 투브에 걸쳐 적정하였으며, 후속해서 2개의 추가의 10배 희석물을 적정하였고, 하나의 투브를 mAb-단독, "제로" 대조군으로서 남겨 두었다. 그렇게 하여, 이는 huVEGF 단백질의 농도 시리즈를 488 fM 내지 25 nM(100 pM mAb 실험), 3.91 pM 내지 200 nM(2.5 nM mAb 실험), 및 9.77 pM 내지 500 nM(50 nM mAb 실험) 범위로 제공하였다. 판매 회사 소프트웨어(Sapidyne Instruments, 미국 아이다호주 보이시 소재)를 통해 입수 가능한 이론 곡선 시뮬레이션을 기초로, 혼합물을 실온에서 1 내지 4일 동안 인큐베이션하여, 결합이 평형에 도달하도록 하였다. 이 시간의 종결 시, 신호-시험 실험을 수행하여, 각각의 측정 세트에 적절한 진행 조건을 결정하였다. 1 mg/mL에서 BSA를 함유하는 장비 완충제 중 0.75 ug/mL, 1 ug/mL 또는 2 ug/mL에서 이용된 종-특이적인, 2차 항체 시약(염소 항-인간 IgG (H+L)-DyLight649, 파트 #109-495-088, Jackson ImmunoResearch Laboratories)을 사용하여 유리 항체의 검출을 가능하게 하였다. 그 후에, 각각의 mAb/huVEGF 상호작용에 대해 수득된 데이터를 공급업체의 소프트웨어를 사용하여 1-부위 결합 모델에 동시에 적합화시켜, 평형 KD를 수득하였다. 친화성 최적화된 클론의 KD를 KinExA를 사용하여 측정하고, 그 결과를 표 2에 요약하였다.

[0119]

실시예 7 - 뮤린 VEGF164에의 결합에 대한 친화성 최적화된 변이체의 검정.

[0120]

친화성 최적화된 변이체를 스크리닝하여, 뮤린 VEGF164를 제외하고 VEGF165 ELISA에 대해 이전에 기재된 바와 유사하게, 뮤린 VEGF164에 대한 결합을 확인하였다. EC50 값을 GraphPad Prism, 버전 5.01(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)에서 비-선형 회귀 분석(로그 용량 반응, 4-매개변수 적합도 곡선)을 사용하여 결정하였다. 대표적인 데이터를 도 6에 제시한다. 모든 친화성 최적화된 변이체들은 부모 EO6 항체와 유사하게, 뮤린 VEGF164에 대한 강한 결합을 나타내었다.

[0121]

실시예 8 - VEGF121에의 감소된 결합에 대한 친화성 최적화된 변이체의 검정.

[0122]

친화성 최적화된 변이체를 스크리닝하여, VEGF165 ELISA에 대해 이전에 기재된 바와 유사하게, 인간 VEGF121에 대한 결합을 ELISA에서 확인하였다. EC50 값을 GraphPad Prism, 버전 5.01(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)에서 비-선형 회귀 분석(로그 용량 반응, 4-매개변수 적합도 곡선)을 사용하여 결정하였다. 대표적인 데이터를 도 7에 제시한다. VEGF121에 대해 강한 결합(0.0063 nM의 EC50)을 갖는 VEGF 양성 대조군 항체와는 대조적으로, VEGF121 결합은 J05, H1R 및 H1DR에 대해 감소되었다.

[0123]

실시예 9 - VEGF189에의 결합에 대한 친화성 최적화된 변이체의 검정.

[0124]

친화성 최적화된 변이체를 ELISA 포맷에서 VEGF189 결합에 대해 스크리닝한다. Ca++ 또는 Mg++ 없이 PBS에 희석된 25 μ L의 2 μ g/mL 인간 VEGF189(R&D Systems)를 이용하여 96-웰 하프 웰 맥시소프 플레이트를 코팅시키고, 밤새 냉장시킬 것이다. 플레이트를 디캔팅시키고, 그 후에, 1X PBS 중 3% BSA(Sigma, Cat #A-3059) 및 0.1% Tween-20을 함유하는 180 μ L의 블로킹 완충제를 이용하여 37°C에서 1.5시간 동안 블로킹시킬 것이다. 0.1% Tween-20을 함유하는 1 X PBS로 플레이트를 3회 세척할 것이다. 블로킹 완충제 중 50 μ L의 6.7 nM 및 단계 희석의 친화성 최적화된 변이체, 양성 대조군 및 음성 대조군을 2별 중복하여 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 세척 완충제를 이용하여 3회 세척할 것이고, 그 후에, 50 μ L의 1:5000 염소 항-인간 HRP IgG H+L(Jackson Immunoresearch)을 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 50 μ L의 TMB 용액(KPL)을 각각의 웰에 첨가하여 플레이트를 발색시키고, 그 후에 50 μ L의 1 M 인산을 이용하여 반응을 중단시킬 것이다. 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 플레이트를 450 nm에서 판독할 것이다. 친화성 최적화된 변이체는 VEGF189에 대한 결합의 저하를 보여준다.

[0125]

실시예 10 - 친화성 최적화된 변이체의 약효를 비교하기 위한 기능성 세포-기초 검정.

[0126]

인간 및 뮤린 pVEGFR2 세포-기초 검정을 이전에 기재된 바와 같이 수행하여, 친화성 최적화된 변이체의 약효를 확인하였다. EC50 값을 GraphPad Prism, 버전 5.01(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)에서 비-선형 회귀 분석(로그 용량 반응, 4-매개변수 적합도 곡선)을 사용하여 결정하였다. 대표적인 데이터를 도 8a 및 8b에

제시한다. 인간 pVEGFR2 검정에서 클론 J05, H1R 및 H1DR은 20배 이하의 개선(EC50 범위 2.6 내지 10.15 nM) vs. E06 부모 대조군(EC50은 52.25 nM임)을 나타내었으며(도 8a), 한편, 마우스 pVEGFR2 검정에서의 개선은 부모 항체와 비교하여 2배 이하이었다(EC50 범위 2.38 내지 3.57 nM vs 5.34 nM(도 8b)).

[0127] 실시예 11 - 친화성 최적화된 E06 변이체의 생체내 활성.

[0128] 생체내 활성에 대한 친화성 최적화된 변이체 시험을 망막 혈관형성 모델, 및 786-0 신세포암종 및 BxPC3 췌장암 종 모델에서 수행할 것이다. 이들 모델 외에도, 혈소판감소증 모델에서의 평가를 수행할 것이다.

[0129] 망막 혈관형성 모델의 경우, CD1 마우스에게 출생 시, 1일째, 3일째 및 5일째에 복강내 투약하였다. 8일째 후, 마우스를 마취시키고, 플루오레세인-표지 텍스트란을 주입하였다. 눈을 제거하고, 10% 포르말린으로 고정한 후, 플랫 마운트(flat mount)를 제조하였다. 플랫 마운트를 형광 현미경에 의해 검사하였다. 신생(neonatal) 망막 혈관신생은 2개의 과정, 즉, 시신경으로부터 망막 가장자리까지의 혈관 이동, 및 분지화로 구성된다. 비처리된 그룹과 비교하여 H1RK의 존재 하에 분지화의 저하가 존재한다. 대표적인 결과를 도 9에 제시한다. H1RK는, 위치 107(107에서 생식선 교정된 위치)의 경쇄가 라이신 대신에 트레오닌을 함유하는 점에서, H1R과 상이하다.

[0130] 786-0 신세포암종 모델의 경우, 786-0 단편을 우측 옆구리 내로 피하 이식할 것이다. 종양 부피가 대략 200 mm³에 도달한 후, 마우스에게 치료를 수행할 것이다. 마우스를 1주일에 2X 총 6회 투약 동안 치료할 것이다. 친화성 최적화된 변이체는 종양 성장을 감소시키거나, 종양 부피를 감소시키거나, 종양 성장 및 종양 부피를 감소시키는 것 외에도, 친화성 최적화된 변이체는 또한, 종양 맥관 구조(vasculation)를 감소시킨다. 간략하게는, 안락사 전 15분째에 마우스에게 헤파린을 전처리하여, 혈액 응고를 예방할 것이다. 0.1 mM 소듐 니트로 푸루시드 용액을 대략 6 mL/분의 속도로 관류시킬 것이다. 8 mL의 라텍스(lates), 10 mL의 희석제 및 900 uL의 큐어(cure)를 혼합함으로써 Microfil MV-122를 제조할 것이다. 혼합물이 침강된 후(1분), 17 mL의 총 부피가 투여될 때까지 상기 혼합물을 2 mL/분의 속도로 관류시킬 것이다. 60 내지 90분 후, 종양을 절개하고, 10% NBF에 24시간 동안 침지시킬 것이다. 그 후에, 시료를 25% ETOH/PBS, 50% ETOH/PBS, 75% ETOH/PBS, 95% ETOH, 및 그 후에 100% ETOH로 각각 24시간 동안 전이시킬 것이다. 최종 인큐베이션 후, 시료를 메틸 살리실레이트에 침지시켜, 탈수된 종양 시료를 투명화(clear)시킨 후, 광학 현미경에 의해 이미징할 것이다.

[0131] BxPC3 췌장암종 모델의 경우, 암컷 SCID 마우스에게 우측 옆구리 내로 피하 이식할 것이다. 종양 부피가 대략 200 mm³에 도달한 후, 마우스에게 치료를 수행할 것이다. 마우스를 1주일에 2X 총 6회 투약 동안 치료할 것이다. 친화성 최적화된 변이체는 종양 성장을 감소시키거나, 종양 부피를 감소시키거나, 종양 성장 및 종양 부피를 감소시키는 것 외에도, 친화성 최적화된 변이체는 또한, 종양 맥관 구조를 감소시킨다.

[0132] 혈소판감소증 모델의 경우, Meyer 등(문헌[J ThrombHaemost 7:171-81, 2009])으로부터 채택된 방법을 사용할 것이다. 간략하게는, 8 내지 16주령의 FC 감마 수용체 2A 유전자 이식 마우스에게, 예비혼합된 VEGF₁₆₅, 0.6 단위 헤파린, 및 친화성 최적화된 변이체를 측면 꼬리 정맥 내로 주사할 것이다. 그 후에, 고통의 행동 징후에 대해 마우스를 관찰하고, 점수를 매길 것이다: (-) 멈추고, 모서리로부터 모서리까지 일정하게 이동하며, 정상적으로 숨을 쉼, (+) 무기력의 징후가 존재하고, 멈추고, 더 오랫동안 이동하며, 얇은 숨을 쉼, (++) 매우 무기력하고, 이동하는 것을 멈추고, 상자의 거의 한쪽 면에 머물러 있으며, 깊은 숨을 쉼, (+++) 심각한 혈전증성 사례-경련(twitching) 및 빙빙 돌기(twirling), (++++) 사망. 친화성 최적화된 변이체는 항-VEGF 대조군과 비교하여 혈소판감소증의 감소를 나타낸다.

원용에 의한 포함

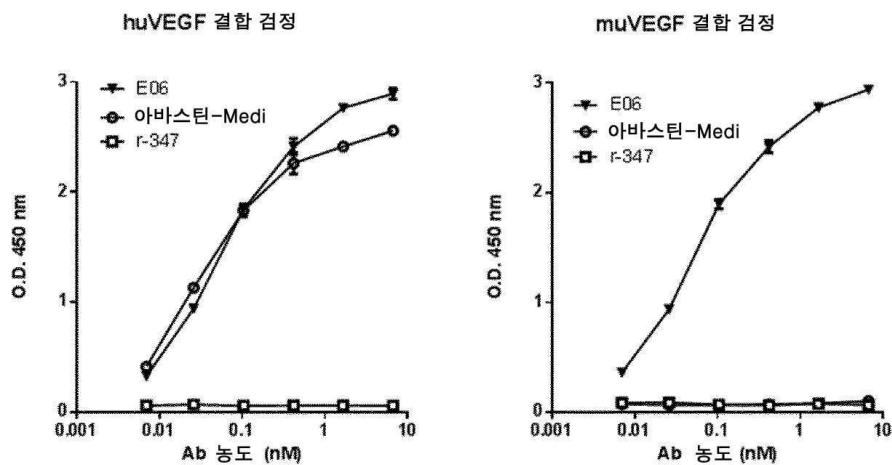
[0134] 특히, 특히 출원, 논문, 교재 등을 포함하여 본원에 인용된 모든 참조문헌들, 및 상기 참조문헌에서 인용된 참조문헌들은 이들이 이미 존재하지 않는 정도까지, 모든 목적을 위해 그 전체가 원용에 의해 본원에 포함된다.

동가사항

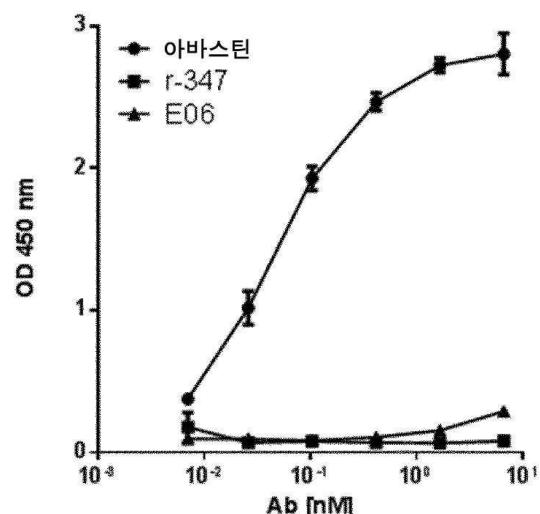
[0136] 상기 기재된 명세서는 당업자가 구현예를 실시할 수 있기에 충분한 것으로 여겨진다. 그러나, 상기 내용이 문맥에서 아무리 상세히 나타날 수 있더라도, 구현예는 많은 방식으로 실시될 수 있고, 청구항은 이의 임의의 등가 사항을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

```

<-----FWR1-----> <CR1> <-----FWR2-----> <-----CDR2-----> <-----FWR3----->
EVOLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFS WYEMY WVRQAPGKLEWVS SISPSGGWTMYADSVKG RFTISRDNSKNLTYLQMNSSLRAEDTAVYYCAT 98
23*2 ..... S.A.S ..... A.G..S.Y.....-

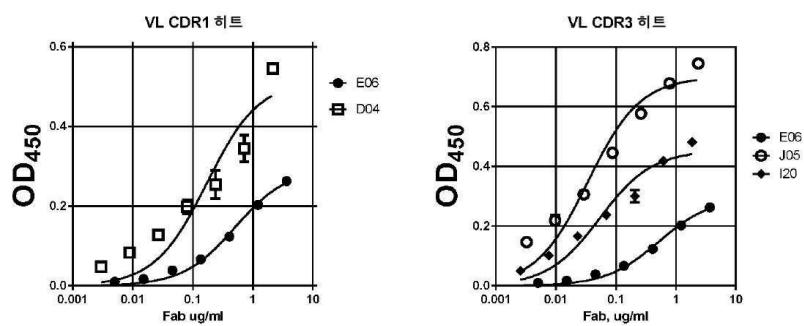
```

```

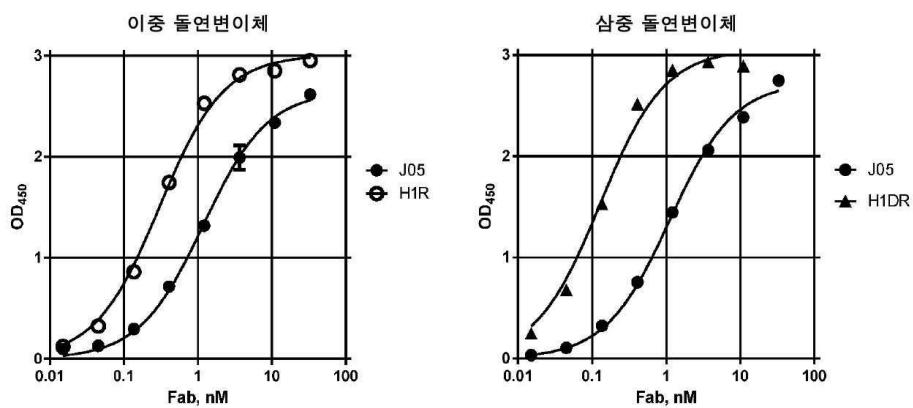
<-----FWR1-----> <---CDR1---> <-----FWR2-----> <-CDR2> <-----FWR3----->
DIQMTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFLTISRLPEPDFTAYYC QQSystps 97
1.5 E.VL..... D..... V.....

```

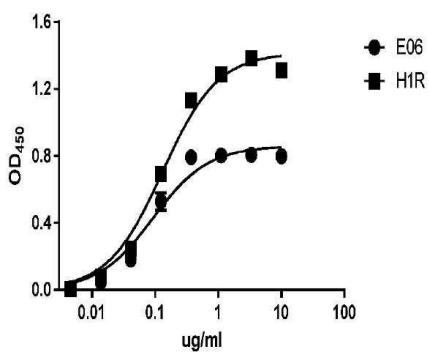
도면4



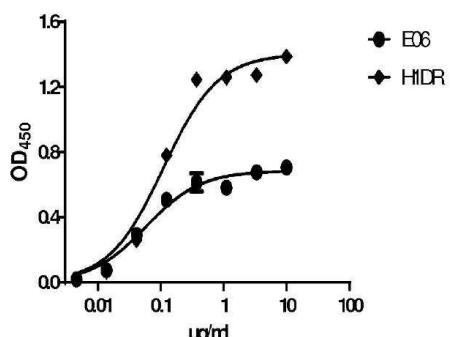
도면5



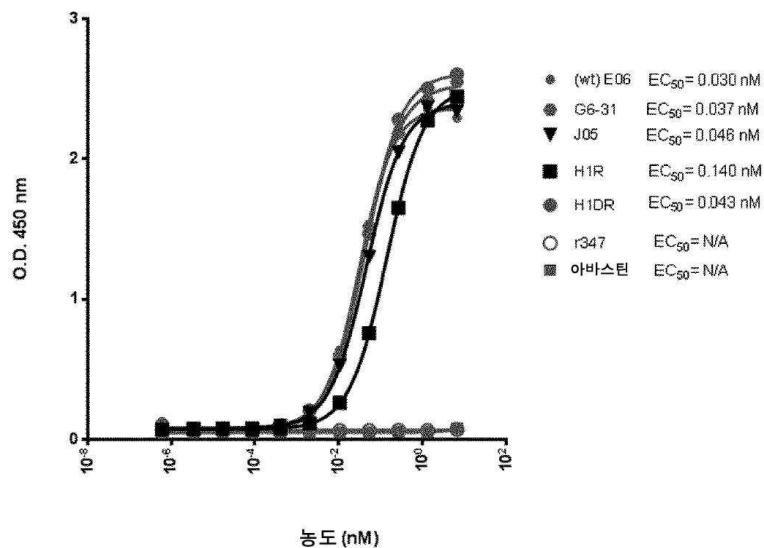
VEGF 히트 랭킹-정제된 IgG(플레이트 1)



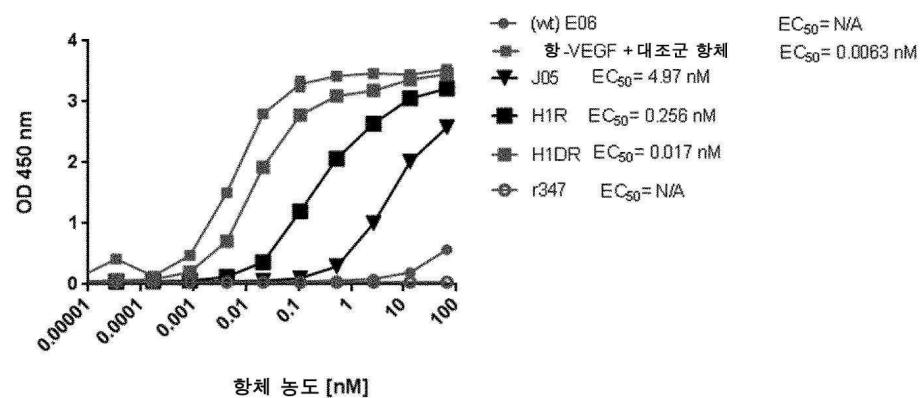
VEGF 히트 랭킹-정제된 IgG(플레이트 2)



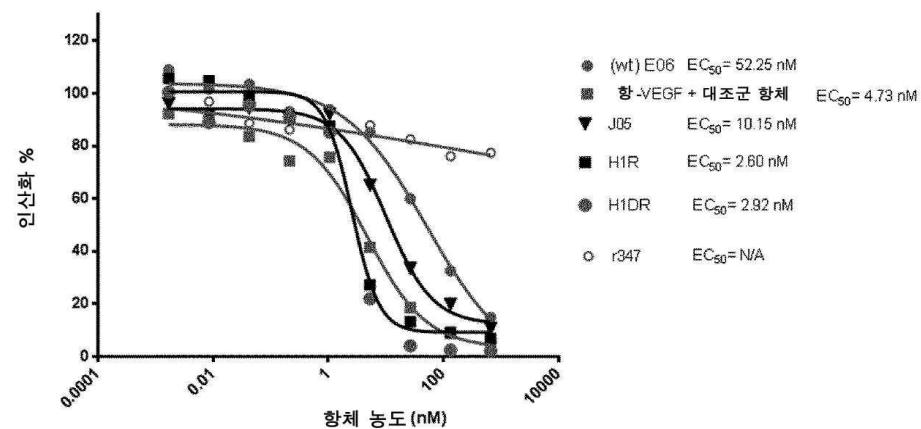
도면6



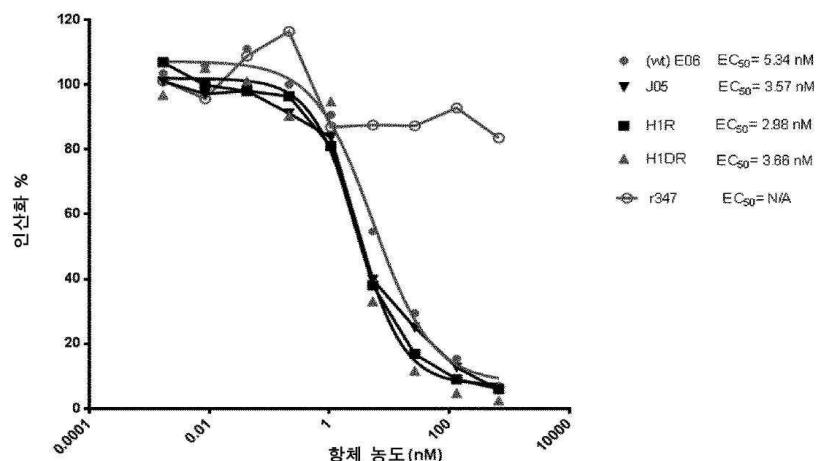
도면7



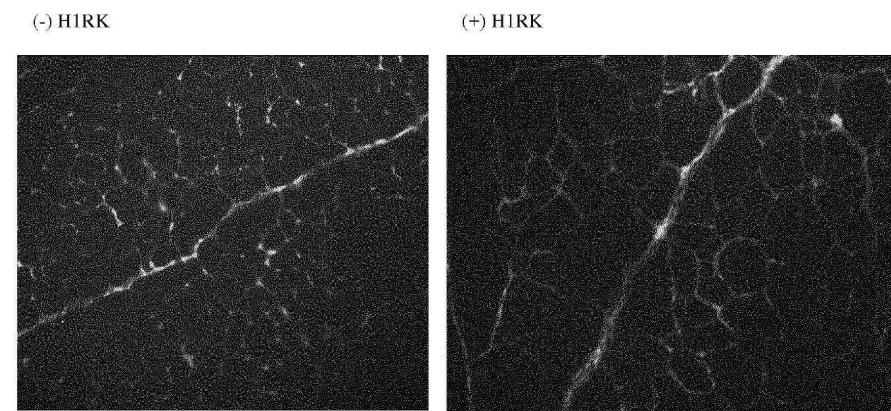
도면8a



도면8b



도면9



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE LIMITED

<120> ANTI-VEGF-A ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> VEGF-105-WO-PCT

<140> PCT/EP2017/071106

<141> 2017-08-22

<150> 62/378,391

<151> 2016-08-23

<160> 118

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 2

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 2

gagggtgcagc	tgcgtggagag	cggcgccggc	ctgggtgcagc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcggtt	cacccttcagc	tggtaacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagtg	ggtgagcagc	atcagcccc	gcccggctg	gaccatgtac	180
gccgacagcg	tgaagggcag	gttcaccatc	agcaggaca	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagccttag	ggccgaggac	accggctgt	actactgcgc	cacccccc	300
tacagcagcg	acggccttag	cgccggcgcac	atctggggcc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagcgcca	gcaccaaggg	ccccagcgtg	ttccccctgg	cccccagcag	caagagcacc	420
agcggcggca	ccggccccc	gggctgcctg	gtgaaggact	acttccccga	gcccgtgacc	480
gtgagctgga	acagcgccgc	cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttccccgc	cgtgctgcag	540
agcagcggcc	tgtacagcct	gaggcgcgtg	gtgaccgtgc	ccagcagcag	cctggcacc	600
cagacctaca	tctgcaacgt	gaaccacaag	cccagcaaca	ccaagggtgga	caagagggtg	660
gagcccaaga	gctgcgacaa	gaccacacc	tgccccccct	gccccggccc	cgagctgctg	720
ggcgccccca	gctgtttcct	gttccccccc	aagcccaagg	acaccctgtat	gatcagcagg	780
accccgagg	tgacctgcgt	ggtggtggac	gtgagccacg	aggaccccga	ggtgaagtgc	840
aactggtaacg	tggacggcgt	ggaggtgcac	aacgccaaga	ccaagccag	ggaggagcag	900
tacaacagca	cctacagggt	ggtgagcgtg	ctgaccgtgc	tgcaccagga	ctggctgaac	960
ggcaaggagt	acaagtgcac	ggtgagcaac	aaggccctgc	ccgccccat	cgagaagacc	1020
atcagcaagg	ccaagggcca	gcccaggag	ccccaggtgt	acaccctgac	ccccagcagg	1080
gaggagatga	ccaagaacca	ggtgagcctg	acctgcctgg	tgaaggctt	ctaccccagc	1140
gacatcgccg	tggagtggaa	gagcaacggc	cagcccgaga	acaactacaa	gaccaccccc	1200
cccggtctgg	acagcgacgg	cagtttttc	ctgtacagca	agctgaccgt	ggacaagagc	1260
aggtggcagc	aggcaacgt	gttcagctgc	agcgtgtatgc	acgaggccct	gcacaaccac	1320
tacacccaga	agagccttag	cctgagcccc	ggcaag			1356

<210> 3

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 4

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

gagggtgcgc	tgtctggagag	cggcgccggc	ctgggtgcgc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcgctt	caccctcgc	tggtacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagt	ggtgagcgc	atcagcccc	gcggcggtg	gaccatgtac	180
gccgacacgc	tgaagggcag	gttaccatc	agcaggacac	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac	accgcgtgt	actactgcgc	cacccctgt	300
tacagcagcg	acggcctgag	cgccggcgac	atctgggccc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagc						366

<210> 5

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Thr 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
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		160
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> 6		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 6		
gacatccaga tgaccagag cccggccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc	60	
ctgagactgca gggccagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag	120	
cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggccgcagca gcagggccac cgccatcccc	180	
gacaggttca gggcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag	240	
cccgaggact tcgccaccta ctactgccag cagagctaca gcaccccccag cttcgccag	300	
ggcaccaggc tggagatcac caggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc	360	
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgccc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420	
cccaggaggc ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480	
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc	540	
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccaggc	600	
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagttcaac aggggcgagt gc	642	
<210> 7		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 7

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

1 5 10 15

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

<210> 8

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

gacatccaga tgacccagag cccgcacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc 60
ctgagctgca gggcagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag 120cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggcccagca gcagggccac cgccatcccc 180
gacaggttca gccgcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag 240

cccgaggact tcgccaccta ctactgccag cagagctaca gcaccccccag cttcgccag 300
 ggcaccaggc tggagatcac c 321
 <210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 9
 Trp Tyr Glu Met Tyr
 1 5

<210> 10
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 10
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 11
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 11
 Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile

1 5 10

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 14

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser

1 5

<210> 15

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 16

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 16

gagggtgcagc tgcgtggagag cggcgccggc ctgggtgcagc cggcgccggcag cctgaggctg	60
agctgcgcgg ccagcggtt caccttcagc tggtacgaga tgtactgggt gaggcaggcc	120
cccgcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagccccca gccggcgctg gaccatgtac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcaggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagccttag ggccgaggac accggcgctgt actactgcgc cacccccctg	300
tacagcagcg acggccttag cgccggcgac atctggggcc agggcaccat ggtgaccgtg	360
agcagcgcca gcaccaaggg ccccgacgtg ttccccctgg ccccgacgtc caagagcacc	420
agcggcgca cggccgcctt gggctgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgacc	480
gtgagctgga acagcgccgc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccgc cgtgctgcag	540
agcagcgccgc tttacagcctt gaggcgtgtc gtgaccgtgc ccagcagcag cctggcacc	600
cagaccta tctgtcaacgtt gaaccacaag cccagcaaca ccaagggttga caagagggtt	660
gagcccaaga gtcgtcgacaa gacccacacc tgccccccctt gccccggcccgagctgt	720
ggcgccccca gctgtttctt gttccccccca aagcccaagg acaccctgtat gatcagcagg	780
accccgagg tgacctgcgtt ggtgggtggac gtgagccacg aggacccga ggtgaagttc	840
aacttgtacg tggacggcgtt ggagggtgcac aacgccaaga ccaagcccgag ggaggagcag	900
tacaacagca cttacagggtt ggtgagcgtt ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaggagt acaagtgcac ggtgagcaac aaggccctgc cccggcccat cgagaagacc	1020
atcagcaagg ccaagggcca gcccaggag ccccgagggtt acaccctgtcc ccccgagg	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgagcctt acctgcctgg tgaagggtttt ctaccccgac	1140
gacatcgccg tggagtggaa gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc	1200
cccggtctgg acagcgacgg cagtttttc ctgtacagca agctgaccgtt ggacaagagc	1260
aggtggcagc agggcaacgtt gttcagctgc agcgtgtatgc acgaggccctt gcacaaccac	1320
tacacccaga agagccttag cctgagcccc ggcaag	1356

<210> 17

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 18

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

gagggtgcgc	tgtctggagag	cggcgccggc	ctgggtgcgc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcggttt	caccctcgc	tggtacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagtg	ggtgagcgc	atcagcccc	gcggcggtg	gaccatgtac	180
gccgacacgc	tgaagggcag	gttaccatc	agcaggacac	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac	accgcgtgt	actactgcgc	cacccctgt	300
tacagcagcg	acggcctgag	cgccggcgac	atctggggcc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagc						366

<210> 19

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Thr 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
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		160
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> 20		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 20		
gagatcgtgc tgaccaggag cccggccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc	60	
ctgagactgca gggccagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag	120	
cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggccggcagca gcagggccac cggcatcccc	180	
gacaggttca gcccggcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag	240	
cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagagctaca gcaccccccag cttcgccag	300	
ggcaccaggc tggagatcac caggaccgtg gccggccca gctgttcat cttccccccc	360	
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgccc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420	
cccaggaggc ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480	
gagagcgtga ccgaggcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc	540	
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccaggc	600	
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagttcaac aggggcgagt gc	642	
<210> 21		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

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

1 5 10 15

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

<210> 22

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

gagatcgtgc tgacccagag cccgccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc 60
ctgagctgca gggcagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag 120cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggcccagca gcagggccac cgccatcccc 180
gacaggttca gccgcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag 240

cccgaggact tcgcgtgta ctactgccag cagagctaca gcaccccccag cttcgccag 300
ggcaccaggc tggagatcac c 321

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

Trp Tyr Glu Met Tyr

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

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

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile

1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser

1 5

<210> 29

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 30

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 30

gagggtgcagc	tgttgtggag	cggcgccggc	ctgggtgcagc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcggtt	cacccttcagc	tggtaacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagtg	ggtgagcagc	atcagcccc	gcccggctg	gaccatgtac	180
gccgacagcg	tgaagggcag	gttcaccatc	agcaggacaca	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagccttag	ggccgaggac	accggctgt	actactgcgc	cacccccctg	300
tacagcagcg	acggccttag	cgccggcgcac	atctggggcc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagcgcca	gcaccaaggg	ccccagcgtg	ttccccctgg	cccccagcag	caagagcacc	420
agcggcggca	ccggccccc	gggctgcctg	gtgaaggact	acttccccga	gcccgtgacc	480
gtgagctgga	acagcgccgc	cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttccccgc	cgtgctgcag	540
agcagcggcc	tgtacagcct	gaggcgcgtg	gtgaccgtgc	ccagcagcag	cctggcacc	600
cagaccta	tctgcaacgt	gaaccacaag	cccagcaaca	ccaagggtgga	caagagggtg	660
gagcccaaga	gctgcgacaa	gacccacacc	tgccccccct	gccccggccc	cgagctgctg	720
ggcgccccca	gctgtttct	gttccccccc	aagcccaagg	acaccctgtat	gatcagcagg	780
accccccagg	tgacctgcgt	ggtgtggac	gtgagccacg	aggaccccga	ggtgaagttc	840
aactggta	cggtggcgt	ggaggtgcac	aacgccaaga	ccaagccag	ggaggagcag	900
tacaacagca	cctacagggt	ggtgagcgtg	ctgaccgtgc	tgcaccagga	ctggctgaac	960
ggcaaggagt	acaagtgcac	ggtgagcaac	aaggccctgc	ccgcccccat	cgagaagacc	1020
atcagcaagg	ccaagggcca	gcccaggag	ccccaggtgt	acaccctgcc	ccccagcagg	1080
gaggagatga	ccaagaacca	ggtgagcctg	acctgcctgg	tgaaggctt	ctaccccac	1140
gacatcgccg	tggagtggaa	gagcaacggc	cagcccgaga	acaactacaa	gaccaccccc	1200
cccggtctgg	acagcgacgg	cagtttttc	ctgtacagca	agctgaccgt	ggacaagagc	1260
aggtggcagc	aggcaacgt	gttcagctgc	agcgtgtatgc	acgaggccct	gcacaaccac	1320
tacacccaga	agagccttag	cctgagcccc	ggcaag			1356

<210> 31

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 32

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

gagggtgcgc	tgctggagag	cggcgccggc	ctgggtgcgc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcgctt	caccctcgc	tggtaacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagt	ggtgagcgc	atcagcccc	gcggcggt	gaccatgtac	180
gccgacacgc	tgaagggcag	gttacccatc	agcaggacac	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac	accgcgtgt	actactgcgc	cacccctgt	300
tacagcagcg	acggcctgag	cgccggcgac	atctgggccc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagc						366

<210> 33

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Thr 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
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> 34		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 34		
gagatcgtgc tgaccaggag cccggccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc		60
ctgagactgca gggccagcca gagcgtgcac agcagctacc tggcctggta ccagcagaag		
cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggccgcagca gcagggccac cggcatcccc		
gacaggttca gcccgcagg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag		
cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagagctaca gcaccccccag cttcgccag		
ggcacccaggc tggagatcac caggaccgtg gccgcacccca gctgttcat cttccccccc		
agcgcacggc agctgaagag cggcaccgccc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac		
cccaggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag		
gagagcgtga ccgaggcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc		
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccaggc		
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagttcaac aggggcgagt gc		
<210> 35		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

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

1 5 10 15

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

<210> 36

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

gagatcgtgc tgacccagag cccgccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc 60
ctgagctgca gggcagcca gagcgtgcac agcagctacc tggcctggta ccagcagaag 120cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggcccagca gcagggccac cgccatcccc 180
gacaggttca gccgcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag 240

cccgaggact tcgcgtgta ctactgccag cagagctaca gcaccccgag cttcgccag 300
 ggcaccaggc tggagatcac c 321
 <210> 37
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 37
 Trp Tyr Glu Met Tyr
 1 5

<210> 38
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 38
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 39
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 39
 Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile

1 5 10
<210> 40
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 40

Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 41

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5
<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 42

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser

1 5
<210> 43
<211> 452
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 44

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 44

gagggtgcagc	tgcgtggagag	cggcgccggc	ctgggtgcagc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcggtt	cacccttcagc	tggtaacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagtg	ggtgagcagc	atcagcccc	gcccggctg	gaccatgtac	180
gccgacagcg	tgaagggcag	gttcaccatc	agcaggacaca	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagccttag	ggccgaggac	accggctgt	actactgcgc	cacccccc	300
tacagcagcg	acggccttag	cgccggcgcac	atctggggcc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagcgcca	gcaccaaggg	ccccagcgtg	ttccccctgg	cccccagcag	caagagcacc	420
agcggcggca	ccggccccc	gggctgcctg	gtgaaggact	acttccccga	gcccgtgacc	480
gtgagctgga	acagcgccgc	cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttccccgc	cgtgctgcag	540
agcagcggcc	tgtacagcct	gaggcagcgtg	gtgaccgtgc	ccagcagcag	cctggcacc	600
cagaccta	tctgcaacgt	gaaccacaag	cccagcaaca	ccaagggtgga	caagagggtg	660
gagcccaaga	gctgcgacaa	gacccacacc	tgccccccct	gccccggccc	cgagctgctg	720
ggcgccccca	gctgtttct	gttccccccc	aagcccaagg	acaccctgtat	gatcagcagg	780
accccccagg	tgacctgcgt	ggtggtggac	gtgagccacg	aggaccccga	ggtgaagttc	840
aactggta	cggtggcgt	ggaggtgcac	aacgccaaga	ccaagcccag	ggaggagcag	900
tacaacagca	cctacagggt	ggtgagcgtg	ctgaccgtgc	tgcaccagga	ctggctgaac	960
ggcaaggagt	acaagtgcac	ggtgagcaac	aaggccctgc	ccgccccat	cgagaagacc	1020
atcagcaagg	ccaagggcca	gcccaggag	ccccaggtgt	acaccctgcc	ccccagcagg	1080
gaggagatga	ccaagaacca	ggtgagcctg	acctgcctgg	tgaagggtt	ctaccccagc	1140
gacatcgccg	tggagtggaa	gagcaacggc	cagcccgaga	acaactacaa	gaccaccccc	1200
cccggtctgg	acagcgacgg	cagtttttc	ctgtacagca	agctgaccgt	ggacaagagc	1260
aggtggcagc	aggcaacgt	gttcagctgc	agcgtgtatgc	acgaggccct	gcacaaccac	1320
tacacccaga	agagccttag	cctgagcccc	ggcaag			1356

<210> 45

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 46

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

gagggtgcgc	tgtctggagag	cggcgccggc	ctgggtgcgc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcggctt	cacccttcagc	tggtacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagtg	ggtgagcgc	atcagcccc	gcggcggtg	gaccatgtac	180
gccgacacgc	tgaagggcag	gttaccatc	agcaggacac	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac	accgcgtgt	actactgcgc	cacccctgt	300
tacagcagcg	acggcctgag	cgccggcgac	atctgggccc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagc						366

<210> 47

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Thr 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
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> 48		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 48		
gagatcgtgc tgaccaggag cccggccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc		60
ctgagactgca gggccagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag		
cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggccggcagca gcagggccac cggcatcccc		
gacaggttca gcccggcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag		
cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagagctaca ggaccccccag cttccggcag		
ggcacccaggc tggagatcac caggaccgtg gccggccca gctgttcat cttccccccc		
agcgacggc agctgaagag cggcaccggc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac		
cccaggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag		
gagagcgtga ccgaggcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc		
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccaggc		
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagttcaac aggggcgagt gc		
<210> 49		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

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

1 5 10 15

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

<210> 50

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

gagatcgtgc tgacccagag cccgccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc 60
ctgagctgca gggcagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag 120cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggcccagca gcagggccac cgccatcccc 180
gacaggttca gccgcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag 240

cccgaggact tcgcgtgta ctactgccag cagagctaca ggaccccaag cttcgccag 300
 ggcaccaggc tggagatcac c 321

<210> 51

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

Trp Tyr Glu Met Tyr

1 5

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

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

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile

1 5 10

<210> 54

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Ser

1 5

<210> 57

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 58

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

gagggtgcagc tgcgtggagag cggcgccggc ctgggtgcagc cggcgccggcag cctgaggctg	60
agctgcgcgg ccagcggtt caccttcagc tggtacgaga tgtactgggt gaggcaggcc	120
cccgcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagccccca gccggcgctg gaccatgtac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcaggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagccttag ggcggaggac accggcgctgt actactgcgc cacccccctg	300
tacagcagcg acggccttag cgccggcgac atctggggcc agggcaccat ggtgaccgtg	360
agcagcgcca gcaccaaggg ccccgacgtg ttccccctgg ccccgacgtg caagagcacc	420
agcggcgca cggccgcctt gggctgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgacc	480
gtgagctgga acagcgccgc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccgc cgtgctgcag	540
agcagcgccgc tttacagcctt gaggcgtgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctggcacc	600
cagaccta tctgtcaacgtt gaaccacaag cccagcaaca ccaagggttga caagagggtt	660
gagcccaaga gtcgtcgacaa gacccacacc tgccccccctt gccccggcccgagctgt	720
ggcgccccca gctgtttctt gttccccccca aagcccaagg acaccctgtat gatcagcagg	780
accccccagg tgacctgcgtt ggtgggtggac gtgagccacg aggacccca ggtgaagtgc	840
aacttgtacg tggacggcgtt ggagggtgcac aacgccaaga ccaagccca ggaggagcag	900
tacaacagca cttacagggtt ggtgagcgtt ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaggaggta acaagtgcac ggtgagcaac aaggccctgc ccggcccat cgagaagacc	1020
atcagcaagg ccaagggcca gcccaggag ccccaagggtt acaccctgac ccccaagg	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgagcctt acctgcctgg tgaagggtttt ctacccca	1140
gacatcgccg tggagtggaa gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc	1200
cccggtctgg acagcgacgg cagtttttc ctgtacagca agctgaccgtt ggacaagagc	1260
aggtggcagc agggcaacgtt gttcagctgc agcgtgtatgc acgaggccctt gcacaaccac	1320
tacacccaga agagccttag cctgagcccc ggcaag	1356

<210> 59

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 60

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

gagggtgcgc	tgctggagag	cggcgccggc	ctgggtgcgc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcgctt	caccctcgc	tggtacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagt	ggtgagcgc	atcagcccc	gccccggctg	gaccatgtac	180
gccgacacgc	tgaagggcag	gttaccatc	agcaggacac	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac	accgcgtgt	actactgcgc	cacccctgt	300
tacagcagcg	acggcctgag	cgccggcgac	atctgggccc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagc						366

<210> 61

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Thr 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
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		160
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> 62		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 62		
gagatcgtgc tgaccaggag cccggccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc	60	
ctgagactgca gggccagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag	120	
cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggccggcagca gcagggccac cggcatcccc	180	
gacaggttca gcccggcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag	240	
cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag caggactaca gcaccccccag cttcgccag	300	
ggcaccaggc tggagatcac caggaccgtg gccggccca gctgttcat cttccccccc	360	
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgccc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420	
cccaggaggc ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480	
gagagcgtga ccgaggcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc	540	
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccaggc	600	
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagttcaac aggggcgagt gc	642	
<210> 63		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

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

1 5 10 15

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

<210> 64

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

gagatcgtgc tgacccagag cccgccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc 60
ctgagctgca gggcagcca gagcgtgagc agcagctacc tggcctggta ccagcagaag 120cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggcccagca gcagggccac cgccatcccc 180
gacaggttca gccgcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag 240

cccgaggact tcgcgtgta ctactgccag caggactaca gcaccccccag cttcgccag 300
ggcaccaggc tggagatcac c 321

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

Trp Tyr Glu Met Tyr

1 5

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

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

1 5 10 15

Gly

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile

1 5 10
<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 68

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 69

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5
<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 70

Gln Gln Asp Tyr Ser Thr Pro Ser

1 5
<210> 71
<211> 452
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 72

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

gagggtgcagc tgcgtggagag cggcgccggc ctgggtgcagc cggcgccggcag cctgaggctg	60
agctgcgcgg ccagcggtt caccttcagc tggtacgaga tgtactgggt gaggcaggcc	120
cccgcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagccccca gccggcgctg gaccatgtac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcaggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagccttag ggccgaggac accggcgctgt actactgcgc cacccccctg	300
tacagcagcg acggccttag cgccggcgac atctggggcc agggcaccat ggtgaccgtg	360
agcagcgcca gcaccaaggg ccccgacgtg ttccccctgg ccccgacgtg caagagcacc	420
agcggcggca cggccgcctt gggctgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgacc	480
gtgagctgga acagcgccgc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccgc cgtgctgcag	540
agcagcgccgc tttacagcctt gaggcgtgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctggcacc	600
cagaccta tctgtcaacgtt gaaccacaag cccagcaaca ccaagggttga caagagggtt	660
gagcccaaga gtcgtcgacaa gacccacacc tgccccccctt gccccggcccgagctgt	720
ggcgccccca gctgtttctt gttccccccca aagcccaagg acaccctgtat gatcagcagg	780
accccccagg tgacctgcgtt ggtgggtggac gtgagccacg aggacccca ggtgaagtgc	840
aacttgtacg tggacggcgtt ggagggtgcac aacgccaaga ccaagccca ggaggagcag	900
tacaacagca cttacagggtt ggtgagcgtt ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaggagt acaagtgcac ggtgagcaac aaggccctgc ccggcccat cgagaagacc	1020
atcagcaagg ccaagggcca gcccaggag ccccaagggtt acaccctgac ccccaagg	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgagcctt acctgcctgg tgaagggtt ctacccca	1140
gacatcgccg tggagtggaa gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc	1200
cccggtctgg acagcgacgg cagtttttc ctgtacagca agctgaccgtt ggacaagagc	1260
aggtggcagc agggcaacgtt gttcagctgc agcgtgtatgc acgaggccctt gcacaaccac	1320
tacacccaga agagccttag cctgagcccc ggcaag	1356

<210> 73

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 74

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

gagggtgcgc	tgctggagag	cggcgccggc	ctgggtgcgc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcgctt	caccctcgc	tggtacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagt	ggtgagcgc	atcagcccc	gcggcggtg	gaccatgtac	180
gccgacacgc	tgaagggcag	gttaccatc	agcaggaca	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac	accgcgtgt	actactgcgc	cacccctgt	300
tacagcagcg	acggcctgag	cgccggcgac	atctgggccc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagc						366

<210> 75

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Thr 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
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		160
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> 76		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 76		
gagatcgtgc tgaccaggag cccggccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc	60	
ctgagactgca gggccagcca gagcgtgcac agcagctacc tggcctggta ccagcagaag	120	
cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggccgcagca gcagggccac cgccatcccc	180	
gacaggttca gcccgcagg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag	240	
cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagagctaca ggaccccccag cttcgccag	300	
ggcaccaggc tggagatcac caggaccgtg gccgcacccca gctgttcat cttccccccc	360	
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgccc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420	
cccaggaggc ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480	
gagagcgtga ccgaggcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc	540	
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccaggc	600	
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagttcaac aggggcgagt gc	642	
<210> 77		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

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

1 5 10 15

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

<210> 78

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

gagatcgtgc tgacccagag cccgccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc 60
ctgagctgca gggcagcca gagcgtgcac agcagctacc tggcctggta ccagcagaag 120cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggcccagca gcagggccac cgccatcccc 180
gacaggttca gccgcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag 240

cccgaggact tcgcgtgta ctactgccag cagagctaca ggaccccgag cttcgccag 300
 ggcaccaggc tggagatcac c 321
 <210> 79
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 79
 Trp Tyr Glu Met Tyr
 1 5

<210> 80
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 80
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 81
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 81
 Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile

1 5 10

<210> 82

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Ser

1 5

<210> 85

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 86

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 86

gaagtcaat tggtagagtc tgggtggcgt ctgttcagc ctggtggttc ttacgtctt	60
tcttgcgctg ctccggatt cactttctt tggtacgaga tgtattgggt tcgccaagct	120
cctgttaaag gttggagtg ggtttcttct atctctcctt ctggtggtcg gactatgtat	180
gctgactccg ttaaaggctcg ctcaactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac	240
ttcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaccgccttg	300
tatagcagtg acggccttc ggcggggat atctggggcc aaggacaat ggtcaccgtc	360
tcaagcgcgt cgaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc	420
tctggggca cagcgccct gggctgcgt gtcaaggact acttcccga accggtgacg	480
gtgtcctgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca cttcccgcc tgtcctacag	540
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtc cttccagcag cttggcacc	600
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtgga caagagagtt	660
gagccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccccgt gcccagcacc tgaactcctg	720
gggggaccgt cagtcttctt cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg	780
accctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	900
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaaacc	1020
atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa ccacaggctt acaccctgcc cccatccgg	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccac	1140
gacatcgccg tggagtggaa gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1200
cccggtgtgg actccgacgg ctccttctt ctttatagca agtcaccgt ggacaagagc	1260
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgtatgc atgaggctt gcacaaccac	1320
tacacgcaga agacccttc cctgtctcg ggtaaa	1356

<210> 87

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 88

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 88

gaaggtaat tggtagagtc tggcgccgt ctgttcagc ctgggggtt tttacgttt	60
tcttcgcgtg ctccggatt cacttctct tggtacgaga tgtattgggt tcgccaagct	120
cctggtaaag gttggagtg ggtttcttct atcttcctt ctggggctg gactatgtat	180
gctgactccg ttaaaggctcg cttcaactatc tctagagaca actctaagaa tactcttac	240
ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gacccttg	300
tatagcagtg acgggcttc ggccccggat atctggggcc aaggacaat ggtcaccgtc	360
tcaagc	366

<210> 89

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 89

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln 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
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		160
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> 90		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 90		
gagatcgtgc tgaccaggc tccagccacc ctctttgt ctccaggga aagagccacc	60	
ctctcctgca gggccagtca gagtgttcac agcagctact tagcctggta ccagcagaaa	120	
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcatccca	180	
gacaggttca gtggcagtgg gtctggaca gacttcactc tcaccatcg cagactggag	240	
cctgaagatt ttgcagtttta ctactgtcaa cagagttacc gcaccccttc cttcgccaa	300	
gggacacgac tggagattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttccgcca	360	
tctgtatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttcat	420	
cccaagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggt taactccag	480	
gagagtgtca cagaggcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540	
ctgagcaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcaggc	600	
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagttcaac aggggagagt gt	642	
<210> 91		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

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

1 5 10 15

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

<210> 92

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

gagatcgtgc tgaccaggc tccagccacc ctctttgt ctccagggaa aagagccacc 60
ctctcctgca gggcagtca gagtggtcac agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120cctggccagg ctcaggcct cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagttt caactgtcaa cagagttacc gcacccttc cttcgccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321
<210> 93	
<211> 5	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"	
<400> 93	
Trp Tyr Glu Met Tyr	
1 5	
<210> 94	
<211> 17	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"	
<400> 94	
Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
1 5 10 15	
Gly	
<210> 95	
<211> 13	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"	
<400> 95	
Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile	

1 5 10

<210> 96

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Ser

1 5

<210> 99

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 100
<211> 1356
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

<400> 100

gagggtgcagc tgcggagag cggcgccggc ctgggtgcagc cggcgccag cctgaggctg	60
agctgcgcgg ccagcggtt caccttcagc tggtacgaga tgtactgggt gaggcaggcc	120
cccgcaagg gcctggatgt ggtgagcagc atcagccccca gccggcgctg gaccatgtac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcaggaca acagcaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga acagccttag ggccgaggac accgcccgtt actactgcgc caccctctg	300
tacagcagcg acggccttag cgccggcgac atctggggcc agggcaccat ggtgaccgtg	360
agcagcgcca gcaccaaggg ccccgacgtt ttcccccgtt ccccgacgtt caagagcacc	420
agcggcgca cggccgcctt gggctgcgt gtgaaggact acttccccga gcccgtgacc	480
gtgagcttga acagcgccgc cctgaccatc ggcgtgcaca cttccccgc cgtgctgcag	540
agcagcgccgc tttacagcctt gaggcgttgc gtgaccgttgc ccagcgttgc cttggcacc	600
cagacctaata tcgtcaacgtt gaaccacaag cccagcaaca ccaagggttga caagagggtt	660
gagcccaaga gtcgtcgacaa gacccacacc tgcccccgtt gccccggcccgagctgt	720
ggcgccccca gctgtttctt gttccccccca aagcccaagg acaccctgtat gatcagcagg	780
accccccagg tggacttcgtt ggtgggtggac gtgagccacg aggacccga ggtgaagttc	840
aacttgttacg tggacggcgtt ggagggtgcac aacgccaaga ccaagccacg ggaggagcag	900
tacaacagca cttacagggtt ggtgagcgtt ctgaccgttgc tgcaccatgtt ctggctgtt	960
ggcaaggatgtt acaagtgcac ggtgagcaac aaggccctgc cccggccat cgagaagacc	1020
atcagcaagg ccaagggcca gcccaggatgtt acaccctgtt ccccgaggatgtt	1080
gaggagatgtt ccaagaacca ggtgagcgtt acctgcgttgc tgaagggtt ctaccctgtt	1140
gacatcgccg tggagtggatgtt gagcaacggc cagcccgatgtt acaactacaa gaccacccca	1200
cccggtgtttt acagcgacgg cagtttttc ctgtacagca agctgaccgtt ggacaagacg	1260
aggtggcagc agggcaacgtt gttcagctgttgc agcgtgtatgtt acgaggccctt gcacaaccac	1320
tacacccaga agagccttagt cctgagccccca ggcaag	1356

<210> 101

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 102

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

gagggtgcgc	tgctggagag	cggcgccggc	ctgggtgcgc	ccggcgccag	cctgaggctg	60
agctgcgcgg	ccagcgctt	caccctcgc	tggtacgaga	tgtactgggt	gaggcaggcc	120
cccgcaagg	gcctggagt	ggtgagcgc	atcagcccc	gccccggctg	gaccatgtac	180
gccgacacgc	tgaagggcag	gttaccatc	agcaggacac	acagcaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac	accgcgtgt	actactgcgc	cacccctgt	300
tacagcagcg	acggcctgag	cgccggcgac	atctgggccc	agggcaccat	ggtgaccgtg	360
agcagc						366

<210> 103

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Arg Thr Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Thr 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
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		160
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> 104		
<211> 642		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 104		
gagatcgtgc tgaccaggag cccggccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc	60	
ctgagactgca gggccagcca gagcgtgcac agcagctacc tggcctggta ccagcagaag	120	
cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggccgcagca gcagggccac cggcatcccc	180	
gacaggttca gcccgcagg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag	240	
cccgaggact tcgcccgtga ctactgccag caggactaca ggaccccccag cttcgccag	300	
ggcaccaggc tggagatcac caggaccgtg gccgcacccca gctgtttcat cttccccccc	360	
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgccc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420	
cccaggaggc ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480	
gagagcgtga ccgaggcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc	540	
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccaggc	600	
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagttcaac aggggcgagt gc	642	
<210> 105		
<211> 107		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

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

1 5 10 15

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

<210> 106

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

gagatcgtgc tgacccagag cccgccacc ctgagcctga gccccggcga gagggccacc 60
ctgagctgca gggcagcca gagcgtgcac agcagctacc tggcctggta ccagcagaag 120cccgccagg cccccaggct gctgatctac ggcccagca gcagggccac cgccatcccc 180
gacaggttca gccgcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag caggctggag 240

cccgaggact tcgcgtgta ctactgccag caggactaca ggaccccgag cttcgccag 300
ggcaccaggc tggagatcac c 321

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

Trp Tyr Glu Met Tyr

1 5

<210> 108

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

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

1 5 10 15

Gly

<210> 109

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 109

Pro Leu Tyr Ser Ser Asp Gly Leu Ser Ala Gly Asp Ile

1 5 10

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

Gln Gln Asp Tyr Arg Thr Pro Ser

1 5

<210> 113

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 114

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

Arg Ala Ser Gln Ser Val His Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 115

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser

1 5

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 116

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Ser

1 5

<210> 117

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 117

Gln Gln Asp Tyr Ser Thr Pro Ser

1 5

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 118

Gln Gln Asp Tyr Arg Thr Pro Ser

1 5