



등록특허 10-2770671



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월24일
(11) 등록번호 10-2770671
(24) 등록일자 2025년02월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/082 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7036711
- (22) 출원일자(국제) 2016년05월23일
심사청구일자 2021년04월28일
- (85) 번역문제출일자 2017년12월20일
- (65) 공개번호 10-2018-0009780
- (43) 공개일자 2018년01월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2016/082985
- (87) 국제공개번호 WO 2016/188386
국제공개일자 2016년12월01일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2015/079534 2015년05월22일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문헌
KR10200000033008 A
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 8 항
- (54) 발명의 명칭 항-Pre-S1 HBV 항체

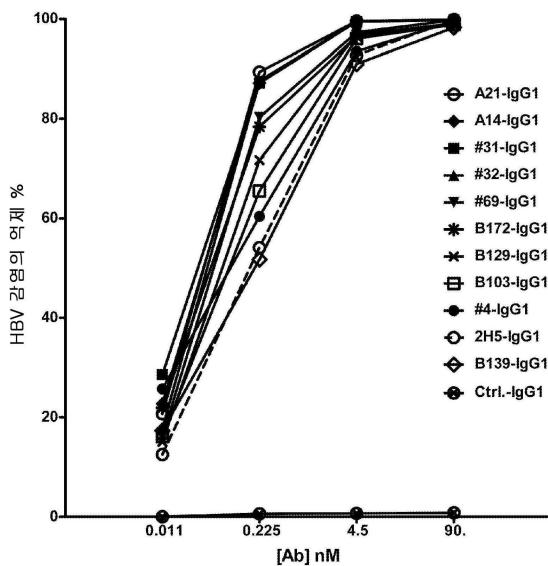
- (73) 특허권자
화후이 헬스 리미티드
중국 베이징 102206 창평 디스트릭트 라이프 사이언스 파크 이케 로드 넘버 9 빌딩 5 7-8층
- (72) 발명자
수이 지안화
중국 102206 베이징 창평 지취씨 라이프 사이언스 파크 사이언스 파크 로드 7
리 단
중국 102206 베이징 창평 지취씨 라이프 사이언스 파크 사이언스 파크 로드 7
리 웬후이
중국 102206 베이징 창평 지취씨 라이프 사이언스 파크 사이언스 파크 로드 7
- (74) 대리인
특허법인(유한)케이비케이

심사관 : 조경주

(57) 요약

HBV Pre-S1 도메인 리간드에 특이적으로 결합하고 HBV 또는 HDV 감염을 억제하는 인간 항체, 바이러스 수용체 결합에 중요한 아미노산 잔기의 세트에 결합하는 항체, 및 HBV 또는 HDV 감염을 예방 또는 치료 또는 진단하는 이런 항체를 사용하는 인간 항체가 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

WO2013159243 A1
US07115723 B1
US20070116721 A1
공개특허공보 제10-2000-33008호*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

B형 간염 바이러스(HBV) Pre-S1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 SEQ ID NO: 94에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

i) Kabat 시스템을 이용한, SEQ ID NO: 122의 잔기 6-12에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, SEQ ID NO: 123에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 및 SEQ ID NO: 124의 잔기 3-9에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 SEQ ID NO: 92에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, SEQ ID NO: 93에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 SEQ ID NO: 94에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

j) Kabat 시스템을 이용한, SEQ ID NO: 125의 잔기 6-12에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, SEQ ID NO: 126에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 및 SEQ ID NO: 127의 잔기 3-10에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 SEQ ID NO: 92에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, SEQ ID NO: 93에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 SEQ ID NO: 94에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

k) Kabat 시스템을 이용한, SEQ ID NO: 128의 잔기 6-12에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, SEQ ID NO: 129에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 및 SEQ ID NO: 130의 잔기 3-10에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 SEQ ID NO: 92에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, SEQ ID NO: 93에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 SEQ ID NO: 94에 제시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

a) SEQ ID NO: 38을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

b) SEQ ID NO: 23을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

c) SEQ ID NO: 30을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

d) SEQ ID NO: 32를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

e) SEQ ID NO: 34를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

f) SEQ ID NO: 36을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

g) SEQ ID NO: 40을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

h) SEQ ID NO: 42를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

i) SEQ ID NO: 44를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

j) SEQ ID NO: 46을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;

k) SEQ ID NO: 48을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 24를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

- a) SEQ ID NO: 37을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- b) SEQ ID NO: 21을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- c) SEQ ID NO: 29를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- d) SEQ ID NO: 31을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- e) SEQ ID NO: 33을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- f) SEQ ID NO: 35를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- g) SEQ ID NO: 39를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- h) SEQ ID NO: 41을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- i) SEQ ID NO: 43을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- j) SEQ ID NO: 45를 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나;
- k) SEQ ID NO: 47을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화되는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

pre-S1의 aa11-28 또는 aa19-25와 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 5

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하거나 제 3 항의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화되는 단클론 IgG 항체.

청구항 6

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하거나 제 3 항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 D형 간염 바이러스(HDV) 감염 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 암호화하거나 제 3 항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 8

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 발현하거나 제 3 항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 배양 세포.

청구항 9

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 항-Pre-S1 HBV 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세계 인구의 3분의 1 이상이 B형 간염 바이러스(HBV)에 감염되어 왔고, 현재 2억4천만명이 만성적으로 감염되어 있다. HBV 감염 및 관련 질환은 연간 약 백만 명 사망을 초래한다.

[0003] HBV의 표면 항원은 대형(L), 중형(M) 및 소형(S) 단백질로 구성된다. L 및 M 단백질은 S 도메인만을 갖는 S 단백질과 비교하여 N 말단에 추가 도메인을 갖는다. L은 Pre-S1, Pre-S2 및 S 도메인을 함유하고; M은 Pre-S2 및 S 도메인을 함유하고; S 단백질은 S 도메인만을 함유한다. L 단백질의 pre-S1 도메인은 인간 간세포 표면에 발현되는 HBV 수용체(들)의 표적 분자이며, HBV의 pre-S1 도메인에 대한 항체가 예를 들어, Watashi et al., Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 2892-2905, refs 22-27에 보고되어 있다. 관련 문헌은 WO 2013159243A1의 HBV 수용체, 생쥐 하이브리도마로부터의 인간화 항체, US 7115723의 KR127 및 US 7892754의 pre-S1 펩타이드의 설명을 포함한다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0004] 본 발명은 상기한 문제를 해결하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 HBV 및/또는 HDV를 억제함으로써 면역 활성화를 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 한 양태에서, 본 발명은 HBV Pre-S1과 특이적으로 결합하고, 다음과 같이 (a)-(r)로부터 선택된 조합으로, 상보성 결정 영역 CDR 1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 항체 항원 결합 도메인을 제공하며, 항체(Ab), 중쇄(HC) 또는 경쇄(LC) 및 CDR 조합이 유도되는 CDR 명명법 시스템(Kabat, IMGT 또는 복합체)이 첫 번째 열에 표시되고 굵은 글씨의 나머지는 Kabat 시스템이며 밑줄 친 나머지는 IMGT 시스템이다:

독특한 HBV Pre-S1 특이 항체의 HCDR

MAbs	CDR1	CDR2	CDR3
m36 -HC	<u>GFTFDDYAMH</u>	<u>GISWNSGSIGYADSVKG</u>	<u>AKTSYGGAFDI</u>
	K: SEQ ID NO:59, res. 6-10	K: SEQ ID NO:60	K: SEQ ID NO:61, res. 3-11
	I: SEQ ID NO:59, res. 1-8	I: SEQ ID NO:60, res. 2-9	I: SEQ ID NO:61
	C: SEQ ID NO:59	C: SEQ ID NO:60	C: SEQ ID NO:61
m36 -LC	<u>SGNTSNIGSYYAY</u>	<u>DNNQRPS</u>	<u>ATWDDSLNGPV</u>
	K: SEQ ID NO:62	K: SEQ ID NO:63	K: SEQ ID NO:64
	I: SEQ ID NO:62, res. 4-11	I: SEQ ID NO:63, res. 1-3	I: SEQ ID NO:64
	C: SEQ ID NO:62	C: SEQ ID NO:63	C: SEQ ID NO:64
71 -HC	<u>GYTTGYYIH</u>	<u>RINPNSGGTN</u>	<u>AREGRGGMDV</u>
	K: SEQ ID NO:65, res. 5-9	K: SEQ ID NO:66	K: SEQ ID NO:67, res. 3-10

[0007]

	I: SEQ ID NO:65, res. 1-7 C: SEQ ID NO:65	I: SEQ ID NO:66 C: SEQ ID NO:66	I: SEQ ID NO:67 C: SEQ ID NO:67
71 - LC	RSSQSLLHSNGYNY	LGSNRAS	MOGLOPPIT
	K: SEQ ID NO:68, res. 1-12	K: SEQ ID NO:69	K: SEQ ID NO:70
	I: SEQ ID NO:68, res. 4-14	I: SEQ ID NO:69	I: SEQ ID NO:70
	C: SEQ ID NO:68	C: SEQ ID NO:69	C: SEQ ID NO:70
76 - HC	GFTFS SYAMH	VISYDGNSNKYYADSVKG	ASGAFDI
	K: SEQ ID NO:71, res. 6-10	K: SEQ ID NO:72	K: SEQ ID NO:73, res. 3-7
	I: SEQ ID NO:71, res. 1-8	I: SEQ ID NO:72, res. 2-9	I: SEQ ID NO:73
	C: SEQ ID NO:71	C: SEQ ID NO:72	C: SEQ ID NO:73
76 - LC	RSSHSLVYSDGNTYLS	KVSNRDF	MQGTHWPGT
	K: SEQ ID NO:74	K: SEQ ID NO:75	K: SEQ ID NO:76
	I: SEQ ID NO:74, res. 4-14	I: SEQ ID NO:75, res. 1-3	I: SEQ ID NO:76
	C: SEQ ID NO:74	C: SEQ ID NO:75	C: SEQ ID NO:76
T47 - HC	GDSVS SNSVAWN	RTYYRSKWHNDYAVSVKS	ARADGSRGGGYDQ
	K: SEQ ID NO:77, res. 6-12	K: SEQ ID NO:78	K: SEQ ID NO:79, res. 3-13
	I: SEQ ID NO:77, res. 1-10	I: SEQ ID NO:78, res. 2-10	I: SEQ ID NO:79
	C: SEQ ID NO:77	C: SEQ ID NO:78	C: SEQ ID NO:79
T47 - LC	KSSQSILYRSNNKNYLA	WASTRES	QOYYTTPOT
	K: SEQ ID NO:80	K: SEQ ID NO:81	K: SEQ ID NO:82
	I: SEQ ID NO:80, res. 4-15	I: SEQ ID NO:81, res. 1-3	I: SEQ ID NO:82, res. 1-8
	C: SEQ ID NO:80	C: SEQ ID NO:81	C: SEQ ID NO:82
m1Q - HC	GFTFS SYAMH	VISYDGNSNKYYVDSVKG	ARSTYGMDV
	K: SEQ ID NO:83, res. 6-10	K: SEQ ID NO:84	K: SEQ ID NO:85, res. 3-9
	I: SEQ ID NO:83, res. 1-8	I: SEQ ID NO:84, res. 2-9	I: SEQ ID NO:85
	C: SEQ ID NO:83	C: SEQ ID NO:84	C: SEQ ID NO:85
m1Q - LC	RSSQSILVHSDGNTYLN	KVSNRDS	MQGTHWWT
	K: SEQ ID NO:86	K: SEQ ID NO:87	K: SEQ ID NO:88
	I: SEQ ID NO:86, res. 4-14	I: SEQ ID NO:87, res. 1-3	I: SEQ ID NO:88
	C: SEQ ID NO:86	C: SEQ ID NO:87	C: SEQ ID NO:88
2H5 - HC	GDSVS SKSAAWN	RTYYRSKWHNDYAVS	ARGOMGALDV
	K: SEQ ID NO:89, res. 6-12	K: SEQ ID NO:90	K: SEQ ID NO:91, res. 3-10
	I: SEQ ID NO:89, res. 1-10	I: SEQ ID NO:90, res. 3-10	I: SEQ ID NO:91
	C: SEQ ID NO:89	C: SEQ ID NO:90	C: SEQ ID NO:91
2H5 - LC	SGSSSNIGSYYVWY	GNNQRPS	QSYDSSLGVI
	K: SEQ ID NO:92	K: SEQ ID NO:93	K: SEQ ID NO:94
	I: SEQ ID NO:92, res. 4-11	I: SEQ ID NO:93, res. 1-3	I: SEQ ID NO:94
	C: SEQ ID NO:92	C: SEQ ID NO:93	C: SEQ ID NO:94
m150 - HC	GFTFS SYAMH	VISYDGNSNKYYADSVKG	ARLVAGRSAFDI
	K: SEQ ID NO:95, res. 6-10	K: SEQ ID NO:96	K: SEQ ID NO:97, res. 3-12
	I: SEQ ID NO:95, res. 1-8	I: SEQ ID NO:96, res. 2-9	I: SEQ ID NO:97
	C: SEQ ID NO:95	C: SEQ ID NO:96	C: SEQ ID NO:97
m150 - LC	RASQS VSSNLA	GASTRAT	QOYNNWPPIT

	K: SEQ ID NO:98	K: SEQ ID NO:99	K: SEQ ID NO:100
	I: SEQ ID NO:98, res. 4-9	I: SEQ ID NO:99, res. 1-3	I: SEQ ID NO:100
	C: SEQ ID NO:98	C: SEQ ID NO:99	C: SEQ ID NO:100

[0008]

[0009]

[0010] 2H5 VH-사슬 셔플링된 라이브러리로부터 유도된 항체의 HCDR

MAbs	HCDR1	HCDR2	HCDR3
#4 VH	<u>GDSVS SKS</u> TWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>RAKMGGMDV</u>
	K: SEQ ID NO:101, res 6-12	K: SEQ ID NO:102	K: SEQ ID NO:103, res 3-10
	I: SEQ ID NO:101, res. 1-10	I: SEQ ID NO:102, res. 2-10	I: SEQ ID NO:103
	C: SEQ ID NO:101	C: SEQ ID NO:102	C: SEQ ID NO:103
#31 VH	<u>GDSVS SNS</u> AWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>TRQSWHGMEV</u>
	K: SEQ ID NO:104, res 6-12	K: SEQ ID NO:105	K: SEQ ID NO:106, res 3-10
	I: SEQ ID NO:104, res. 1-10	I: SEQ ID NO:105, res. 2-10	I: SEQ ID NO:106
	C: SEQ ID NO:104	C: SEQ ID NO:105	C: SEQ ID NO:106
#32 VH	<u>GDSVS SNS</u> AWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARSIA TGTDY</u>
	K: SEQ ID NO:107, res 6-12	K: SEQ ID NO:108	K: SEQ ID NO:109, res 3-10
	I: SEQ ID NO:107, res. 1-10	I: SEQ ID NO:108, res. 2-10	I: SEQ ID NO:109
	C: SEQ ID NO:107	C: SEQ ID NO:108	C: SEQ ID NO:109
#69 VH	<u>GDSVS SS</u> RATWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>RAKMGGMDV</u>
	K: SEQ ID NO:110, res 6-12	K: SEQ ID NO:111	K: SEQ ID NO:112, res 3-10
	I: SEQ ID NO:110, res. 1-10	I: SEQ ID NO:111, res. 2-10	I: SEQ ID NO:112
	C: SEQ ID NO:110	C: SEQ ID NO:111	C: SEQ ID NO:112
A14 VH	<u>GDSVS SNS</u> AWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARGTRWGMDV</u>
	K: SEQ ID NO:113, res 6-12	K: SEQ ID NO:114	K: SEQ ID NO:115, res 3-10
	I: SEQ ID NO:113, res. 1-10	I: SEQ ID NO:114, res. 2-10	I: SEQ ID NO:115
	C: SEQ ID NO:113	C: SEQ ID NO:114	C: SEQ ID NO:115
A21 VH	<u>GDSVS SNS</u> AWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>RAKVYGVDV</u>
	K: SEQ ID NO:116, res 6-12	K: SEQ ID NO:117	K: SEQ ID NO:118, res 3-10
	I: SEQ ID NO:116, res. 1-10	I: SEQ ID NO:117, res. 2-10	I: SEQ ID NO:118
	C: SEQ ID NO:116	C: SEQ ID NO:117	C: SEQ ID NO:118
B103 VH	<u>GDSVS SKS</u> SATWN	<u>RTYYRSRWFNDYAVS</u>	<u>ARGNMGAMDV</u>
	K: SEQ ID NO:119, res 6-12	K: SEQ ID NO:120	K: SEQ ID NO:121, res 3-10
	I: SEQ ID NO:119, res. 1-10	I: SEQ ID NO:120, res. 2-10	I: SEQ ID NO:121
	C: SEQ ID NO:119	C: SEQ ID NO:120	C: SEQ ID NO:121
B129 VH	<u>GDRVS SNR</u> AWN	<u>RTYYRSQWYNDYAVS</u>	<u>ARGTAMG-DA</u>
	K: SEQ ID NO:122, res 6-12	K: SEQ ID NO:123	K: SEQ ID NO:124, res 3-9
	I: SEQ ID NO:122, res. 1-10	I: SEQ ID NO:123, res. 2-10	I: SEQ ID NO:124
	C: SEQ ID NO:122	C: SEQ ID NO:123	C: SEQ ID NO:124
B139 VH	<u>GDSVS SNS</u> AWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARQASNGFDI</u>
	K: SEQ ID NO:125, res 6-12	K: SEQ ID NO:126	K: SEQ ID NO:127, res 3-10
	I: SEQ ID NO:125, res. 1-10	I: SEQ ID NO:126, res. 2-10	I: SEQ ID NO:127
	C: SEQ ID NO:125	C: SEQ ID NO:126	C: SEQ ID NO:127
B172 VH	<u>GDSVS SNS</u> AWN	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARQGTTGF DY</u>

	K: SEQ ID NO:128, res 6-12	K: SEQ ID NO:129	K: SEQ ID NO:130, res 3-10
	I: SEQ ID NO:128, res. 1-10	I: SEQ ID NO:129, res. 2-10	I: SEQ ID NO:130
	C: SEQ ID NO:128	C: SEQ ID NO:129	C: SEQ ID NO:130

[0011]

[0012]

[0013] A14 VL-사슬 셔플링된 라이브러리로부터 유도된 항체의 HCDR

MAbs	LCDR1	HCDR2	HCDR3
#8 VL	SGSSSNIGNYYVSWY	<u>DNAKRPS</u>	<u>QSYDNSLSGLV</u>
	K: SEQ ID NO:131	K: SEQ ID NO:132	K: SEQ ID NO:133
	I: SEQ ID NO:131, res. 4-11	I: SEQ ID NO:132, res. 1-3	I: SEQ ID NO:133
	C: SEQ ID NO:131	C: SEQ ID NO:132	C: SEQ ID NO:133
#20 VL	SGTSSNIGSKYVYWY	<u>TNDQRPS</u>	<u>QSYDSSLRAVV</u>
	K: SEQ ID NO:134	K: SEQ ID NO:135	K: SEQ ID NO:136
	I: SEQ ID NO:134, res. 4-11	I: SEQ ID NO:135, res. 1-3	I: SEQ ID NO:136
	C: SEQ ID NO:134	C: SEQ ID NO:135	C: SEQ ID NO:136
#20-m1 VL	SGTSSNIGSFYVYWY	<u>TNDQRPS</u>	<u>QSYDSSLRAVV</u>
	K: SEQ ID NO:137	K: SEQ ID NO:138	K: SEQ ID NO:139
	I: SEQ ID NO:137, res. 4-11	I: SEQ ID NO:138, res. 1-3	I: SEQ ID NO:139
	C: SEQ ID NO:137	C: SEQ ID NO:138	C: SEQ ID NO:139
#20-m2 VL	SGTSSNIGSFYVYWY	<u>TNDQRPS</u>	<u>QSYDSSLRAVV</u>
	K: SEQ ID NO:140	K: SEQ ID NO:141	K: SEQ ID NO:142
	I: SEQ ID NO:140, res. 4-11	I: SEQ ID NO:141, res. 1-3	I: SEQ ID NO:142
	C: SEQ ID NO:140	C: SEQ ID NO:141	C: SEQ ID NO:142
#20-m3 VL	SGTSSNIGSYYVYWY	<u>TNDQRPS</u>	<u>QSYDSSLRAVV.</u>
	K: SEQ ID NO:143	K: SEQ ID NO:144	K: SEQ ID NO:145
	I: SEQ ID NO:143, res. 4-11	I: SEQ ID NO:144, res. 1-3	I: SEQ ID NO:145
	C: SEQ ID NO:143	C: SEQ ID NO:144	C: SEQ ID NO:145

[0014]

실시태양에서, 본 발명은 CDR1, CDR2 및 CDR3 조합을 포함하는 중쇄 가변 영역(Vh) 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 조합을 포함하는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하거나 m36, 71, 76, T47, m1Q, 2H5, m150; 및 4, 31, 32, 69, A14, A21, B103, B129, B139, B172 및 8, 20, 20-m1, 20-m2, 20-m3으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역(Vh) 및/또는 경쇄 가변 영역(Vl)을 포함하는 항체 항원 결합 도메인을 제공한다.

[0015]

실시태양에서, 항체 항원 결합 도메인은 pre-S1의 aa11-28 또는 aa19-25와 특이적으로 결합한다.

본 발명은 또한 항체, 특히 단클론 항체, 및 대상 결합 도메인을 포함하는 F(ab) 또는 F(ab)2를 제공한다.

본 발명은 또한 대상 항원 결합 도메인을 암호화하는 cDNA 및 발현 벡터와 같은 신규 폴리뉴클레오타이드 및 이런 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포 및 이런 세포를 포함하는 비인간 동물을 제공한다. 폴리뉴클레오타이드는 발현을 위해 이종 전사 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있으며, 이런 벡터, 세포 등에 통합될 수 있다.

본 발명은 HBV 또는 HDV 감염을 치료하거나 또는 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)을 유도하기 위해 대상 도메인을 사용하는 방법을 제공하며, 도메인을 HBV 또는 HDV 감염을 갖는 것으로 결정되거나, HBV 또는 HDV에 노출된 것으로 결정되거나, HBV 또는 HDV에 노출되거나 감염될 위험이 높은 것으로 결정되거나, Pre-S1 도메인 길항 작용이 필요한 것으로 결정되거나 또는 다른 상황에서 필요한 것으로 결정된 사람에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 선택적으로 바이러스 복제 억제제와 함께, HBV 또는 HDV 감염을 위한 의약의 제조를 위한 대상 조성물의 사용을 추가로 제공한다.

본 발명은 상술한 특정 실시태양의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 추가적인 실시태양 및 전체 적용 범위는 이하의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명의 바람직한 실시예를 나타내는 상세한 설명 및 특정 실시예는 단지 예로 제공되는데, 이는 본 발명의 사상 및 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이기 때문이다. 본 발명에서의 인용을 포함하는 본 발명에 인용된 모든 간행물, 특히 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본 발명에 참조로 포함된다.

발명의 효과

본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1. 2H5 VH 사슬 셔플링된 라이브러리 선택으로부터 10개 항체에 의한 HBV 중화.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 내용이 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며 HBV/HDV Pre-S1을 인지하거나 다른 상황에서 HBV/HDV를 억제하는 한 항체(전장 단클론 항체 포함) 및 항체 단편을 구체적으로 포함한다. 항체 분자는 일반적으로 단일특이적이지만, 특수특이성, 이종특이성 또는 다특이성으로 기술될 수 있다. 항체 분자는 특정 항원 결정기 또는 항원 상의 항원 결정기에 특이적인 결합 부위에 의해 결합한다. "항체 단편"은 전장 항체의 일부, 일반적으로 이의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab').sub.2 및 Fv 단편; 다이어바디(diabodies); 선형 항체; 단쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0024] 천연 및 조작 항체 구조는 당업계, 예를 들어, Strohl et al., *Therapeutic antibody engineering: Current and future advances driving the strongest growth area in the pharmaceutical industry*, Woodhead Publishing Series in Biomedicine No. 11, Oct 2012 ; Holliger et al. *Nature Biotechnol* 23, 1126-1136 (2005) ; Chames et al. *Br J Pharmacol.* 2009 May ; 157(2): 220-233에서 주지되어 있다.

[0025] 단클론 항체(MAb)는 당업자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, Kohler et al(1975), US4,376,110, Ausubel et al(1987-1999), Harlow et al(1988) 및 Colligan et al(1993) 참조. 본 발명의 단클론 항체는 IgG, IgM, IgE, IgA 및 이의 임의의 서브클래스를 포함하는 임의의 면역 글로불린 부류일 수 있다. 단클론 항체를 생산하는 하이브리도마는 시험관 내 또는 생체 내에서 배양될 수 있다. 고 역가의 단클론 항체는 생체 내 생산에서 얻을 수 있는데, 여기에서 개별 하이브리도마의 세포가 프리스틴-프라임드(pristine-primed) Balb/c 생쥐와 같은 생쥐에 복강 내 주사되어 고농도의 원하는 단클론 항체를 함유하는 복수 액체를 생산한다. 아이소타입 IgM 또는 IgG의 단클론 항체는 당업자에게 공지된 컬럼 크로마토그래피 방법을 사용하여 이런 복수 액체 또는 배양 상등액으로부터 정제될 수 있다.

[0026] "분리된 폴리뉴클레오타이드"는 자연 발생 상태에서 폴리뉴클레오타이드에 인접하고 있는 서열로부터 분리된 폴리뉴클레오타이드 절편 또는 단편, 예를 들어 단편과 정상적으로 인접한 서열, 예를 들어 단편이 자연적으로 발생하는 게놈에서 단편에 인접한 서열로부터 제거된 DNA 단편을 의미한다. 따라서 이 용어는, 예를 들어, 벡터, 자립 복제 플라스미드 또는 바이러스, 또는 원핵 생물 또는 진핵 생물의 게놈 DNA에 혼입되거나 또는 다른 서열과 독립적인 별도의 문자로서 존재하는 재조합 DNA를 포함한다(예를 들어, PCR 또는 제한 효소 소화에 의해 생산된 cDNA 또는 게놈 또는 cDNA 단편)을 포함할 수 있다. 또한 추가 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 하이브리드 유전자의 일부인 재조합 DNA를 포함한다.

[0027] "구조체"는 게놈 통합 도는 자가 복제가 가능한 임의의 공급원으로부터 유도된 플라스미드, 코스미드, 바이러스, 자발적으로 복제하는 폴리뉴클레오티드 문자, 과지 또는 선형 또는 환형 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA 폴리뉴클레오타이드 문자와 같은 임의의 재조합 폴리뉴클레오타이드 문자를 의미하며, 하나 이상의 폴리 뉴클레오타이드 문자가 기능적으로 작동 가능한 방식으로 연결되어 있는, 즉 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오타이드 문자를 포함한다. 재조합 구조체는 통상적으로 의도된 숙주 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 전사를 지시할 전사 개시 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함할 것이다. 이 중 및 비 이중(즉, 내인성) 프로모터 모두가 본 발명의 핵산의 발현을 지시하는데 사용될 수 있다.

[0028] "벡터"는 형질전환, 즉 이중 DNA의 숙주 세포로의 도입을 의미한다. 한 유형의 벡터는 추가 DNA 단편이 결찰될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 의미하는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가 DNA 절편은 바이러스 게놈에 결찰될 수 있다. 특정 벡터(예를 들어, 세균성 복제 기원 및 에피솜 포유류 벡터를 갖는 박테리아 벡터)는 도입되는 숙주 세포 속에서 자가 복제가 가능하다. 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포 내로 도입될 때 숙주 세포의 게놈에 통합되어 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터는 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로 불린다.

[0029] 본 발명에 사용된 "발현 벡터"는 숙주 세포 내로 형질전환, 형질감염 또는 형질도입될 때 관심 유전자를 복제 및 발현할 수 있는 핵산 문자를 의미한다. 발현 벡터는 벡터의 유지를 보장하고, 원한다면, 숙주 내에서 증폭을 제공하기 위해 하나 이상의 표현형 선택성 마커 및 복제 기점을 포함한다. 발현 벡터는 세포 내에서 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 프로모터를 추가로 포함한다. 적합한 발현 벡터는, 예를 들어, 상업적으로 구입가능한 pBR322 또는 다양한 pUC 플라스미드로부터 유도된 플라스미드일 수 있다. 다른 발현 벡터는 박테리오파지, 과지

미드 또는 코스미드 발현 벡터로부터 유도될 수 있다.

[0030] 실시예

[0031] 인간 단클론 항체는 B형 및 D형 간염 바이러스의 감염을 차단한다

본 발명자는 HDV 및 HBV 바이러스 감염을 차단할 수 있는 인간 단클론 항체를 개시한다. 이런 항체는 93명의 건강한 기증자의 말초 혈액 단핵 세포를 사용하여 확립된 대형 파지 디스플레이 항체 라이브러리로부터 확인하였다. 표적으로서 HBV 외피 단백질의 pre-S1 도메인을 사용하는 항체 라이브러리의 선택 및 선별에 의해, HBV 및 HDV 감염에 대한 중화 활성을 갖는 인간 단클론 항체 패널을 확인하였다. 그 중 2H5는 HBV 및 HDV 감염에 대해 최상의 중화 작용을 나타내었다. 이의 표적(Pre-S1 도메인의 8개 아미노산)과 복합체인 2H5의 공동 결정 구조가 해명되었다. 사슬 셉플링 접근법에 의해 2H5를 최적화함으로써 본 발명자는 더욱 강력한 중화 항체를 개발하였다. 이들 항체는 2H5와 유사한 항원 결정기를 인식하고 항원 결정기는 HBV의 상이한 유전형 중에서 고도로 보존된다. 예시적인 항체 A14를 인간화 된 NTCP를 갖는 생쥐에서 테스트하고 HDV 감염으로부터 생쥐를 완전히 보호하고 동물 실험은 HBV 감염에 대한 보호를 확인하였다.

[0033] 항원 표적: pre-S1 웨타이드. 선택을 위한 항원으로서 본 발명자는 HBV의 pre-S1 도메인으로부터 유도된 2개의 웨타이드를 사용하였다. 이들은 95% 초과의 순도로 실라이트-웨타이드(Sci light-peptide(중국, 베이징))에 의해 합성되었다. NC36b: C-말단에 바이오틴 변형을 갖는 HBV L 단백질의 pre-S1 도메인의 잔기 4-38을 포함하는 웨타이드. m47b: C-말단에 바이오틴 변형 및 N-말단에 미리스토일화 변형을 갖는 pre-S1 도메인의 아미노산 2-48을 포함하는 미리스토틸화된 리포웨타이드.

Pre-S1(2-48)	GTNLSPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNNPDWDFPNKDHWPLEANQVG (SEQ ID NO:146)
m47b	Myr-G..... K-Biotin
NC36b	N..... K-Biotin

[0034]

[0035] pre-S1 웨타이드에 대한 인간 단클론 항체는 변형된 파지 디스플레이 항체 기술을 기반으로 생성되었다[1, 2].

[0036] 파지 디스플레이 항체 라이브러리. 93명의 건강한 기증자의 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)로부터 인간 비 면역 scFv(단일 사슬 가변 단편) 항체 라이브러리를 제조하였다. 라이브러리는 총 1.1×10^{10} 멤버의 크기이다.

[0037] 파지 항체 라이브러리의 선택 및 선별. 표면 상에 scFv를 발현하는 파지 입자(파지-scFv)를 라이브러리로부터 제조하고, 합성된 NC36b 및 m47b에 대한 scFv의 선택에 사용하였다. 웨타이드를 스트렙타비딘-결합된 자성 M-280 Dynabeads®(라이프 테크놀로지스) 상에 포획하고, 라이브러리로부터 각각 제조된 5×10^{12} 파지 입자와 함께 배양하였다. 각각의 웨타이드의 경우, 2회의 선택을 수행하였다. 각 회의 선택마다, 고 친화성 항체를 얻기 위해, 자성 비드 상에 포획된 웨타이드의 양을 최적화하고 광범위한 세척 단계를 적용하였다. 또한, 자성 비드로부터 고 친화성 결합제를 회수하고 회수된 파지-scFv의 다양성을 증가시키기 위해, 웨타이드 경쟁 용출 및 통상적인 염기성 트라이에탄올 아민 용액을 포함하는 2가지 용출 방법이 사용되었다. 이어서, 총 약 2000개의 단일 클론을 채취하여 세균 배양 상등액에서 파지-scFv를 생산하기 위해 재사용하고, 효소 결합 면역흡착 분석 (ELISA)에 의해 m47b 및/또는 NC36b에 대한 특이적 결합을 선별하였다. 450nm > 1.0에서 광학 밀도의 값을 갖는 m47b 및/또는 NC36b에 결합된 클론을 양성으로 점수를 받았고, 음성 클론은 <0.1의 값을 부여하였다. m47b 및/또는 NC36b 특이적 결합 클론의 경우, 중쇄(VH) 및 경쇄(VL) 사슬의 가변 영역의 유전자를 서열화하였고, 이들의 상응하는 아미노산 서열을 정렬하여 반복된 클론을 제거하고 추가 특성 분석을 위해 상이한 서열을 갖는 항체를 확인하였다. 독특한 서열을 갖는 총 109개의 클론을 확인하였다.

[0038] 최고의 항체 후보를 확인하기 위해 독특한 항체 서열을 갖는 항체의 추가 특성 분석. 독특한 서열을 갖는 항체 클론은 정제된 파지-scFv 입자로서 생산되거나 scFv-Fc 미니항체 또는 전장 인간 IgG1로 전환된 다음 ELISA에 의한 결합 활성 및 세포 배양에서 HBV 및 HDV 중화 활성을 테스트하였다. 이들 분석법에 의해, 항체는 그들의 결합 활성 및 중화 활성에 기초하여 평가되었다. 최고 중화 활성을 가진 상위 항체를 추가로 개발을 위해 선택하였다.

[0039] ELISA 또는 중화 분석을 위한 정제된 파지-scFv의 제조. 10-30mL 박테리아 배양물의 상등액 속 파지-scFv를 PEG/NaCL에 의해 침전시킨 다음 분광계로 정량화 하였다. 항원 결합 또는 바이러스 감염 중화를 위한 상이한 파지-scFv의 활성을 동일한 농도로 표준화된 연속 희석 파지-Abs의 투여량-반응에 기초하여 평가하였다.

- [0040] *scFv-Fc 미니항체의 제조.* 과지-scFv 발현 벡터로부터의 ScFv 암화화 유전자를 scFv의 C-말단에 인간 IgG1 Fc 단편을 함유하는 발현 벡터에 서브클로닝하였다. scFv-Fc를 생산하기 위해, 형질감염 72 시간 후에 293F(라이프 테크놀러지) 또는 293T 세포(ATCC)를 scFv-Fc 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염시키고, 세포 배양 상등액을 채취하고, scFv-Fc를 단백질 A 친화성 크로마토그래피(Protein A Sepharose CL-4B, GE Healthcare)로 정제하였다..
- [0041] *전장 IgG1 항체의 제조.* scFv의 VH 및 VL 암호화 서열을 항체 중쇄(HC) 발현 벡터 및 경쇄(LC) 발현 벡터에 각각 서브클로닝하였다. IgG1 항체를 만들기 위해, 293F 또는 293T 세포를 2가지 발현 플라스미드(HC + LC 플라스미드)와 1:1 비율로 일시적으로 형질감염시켰다. 형질감염 72시간 후에, 세포 배양 상등액을 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 IgG1의 정제를 위해 채취하였다.
- [0042] *ELISA 분석.* 인산 완충 식염수(PBS) 속 스트렙타비딘(Sigma) 5 µg/mL을 U-바닥 96-웰 플레이트(Nunc, MaxiSorpTM)에 4°C에서 밤새 또는 37°C에서 1시간 동안 웰당 100 µL로 코팅하였다. 웰당 100 µL의 m47b 또는 NC36b 웹타이드 2 µg/mL(370 nM)을 플레이트에 30°C에서 0.5-1시간 동안 배양하여 포획하였다. 과지-scFv 기초 ELISA의 경우, 2% 탈지유가 함유된 PBS 속 연속 희석 과지-scFv를 웰당 100 µL로 각 웰에 첨가하였다. HRP-결합된 생쥐 항-M13 항체(GE Healthcare)를 첨가하여 특이적 결합 과지-scFv를 검출하고 30°C에서 30분 동안 배양하였다. 각 배양 단계 사이에, ELISA 플레이트를 PBST 용액(PBS를 함유하는 0.05 % Tween20)으로 웰당 200 µL로 6회 세척하였다. 그런 후에 HRP-결합된 항체 배양하고, ELISA 신호는 TMB 기질(시그마)로 30°C에서 5-10분 동안 배양한 다음 웰당 25 µL로 2M H₂SO₄에 의해 반응을 중지시킴으로써 발생되었다. 450nm에서의 흡광도를 마이크로 플레이트 판독기 (Bio-Rad)로 판독하였다. scFv-Fc 또는 IgG1 기초 ELISA의 경우, 방법은 결합된 항체가 HRP-결합 생쥐 항-인간 IgG Fc 항체(Sigma)에 의해 검출되는 것을 제외하고는, 과지-scFv에 대해 상기한 바와 기본적으로 동일하였다.
- [0043] *HBV 및 HDV 바이러스의 제조.* HBV와 HDV는 이전에 기술한 바와 같이 생산되었다[3]. **HDV.** 간략하게, CMV 프로모터의 제어하에서 유전자형 I 바이러스(진뱅크 수탁 번호: AF425644.1)의 1.0 x HDV cDNA의 머리-꼬리 삼량체를 함유하는 플라스미드를 HDV RNP의 생산을 위해 새롭게 합성된 HDV cDNA로 제조하였다. 내인성 HBV 프로모터의 제어하에서 HBV 외피 단백질을 발현시키기 위해 HBV(유전자형 D, 진뱅크 수탁 번호: U95551.1)의 뉴클레오티아드 2431 ~ 1990을 함유하는 pUC18 플라스미드를 사용하였다. HDV 비리온은 Sureau *et al*[4]에 의해 이전에 기술된 Huh-7에서 플라스미드의 형질감염에 의해 생산되었다. 형질감염된 세포 배양 상등액을 채취하고 HDV 중화 분석을 위해 직접 사용하였다. **HBV.** HBV 유전자형 B, C 및 D 바이러스는 CMV 프로모터의 제어하에서 HBV 계놈 1.05 복제물을 함유하는 플라스미드로 Huh-7 세포의 형질감염에 의해 생산되었다. 유전형 B 또는 C HBV 바이러스는 또한 HBV 환자의 혈장에서 얻었다.
- [0044] *HBV 및 HDV 중화 분석.* 중화 분석은 사소한 변형과 함께 이전에 기술된[3, 5]와 같이 수행되었다. HepG2-hNTCP 세포(HBV 및 HDV 수용체 hNTCP(인간 소듐 타우로 콜레이트 동시수송 폴리펩타이드)를 안정하게 발현하는 aHepG2 세포주)를 이들 분석에 사용하였다. HepG2-hNTCP 세포는 바이러스 감염 전에 48-웰 플레이트에서 12-24시간 동안 PMM 배지에서 배양되었다. 상이한 형태의 항체와 혼합된 약 500배 계놈 당량(mge)의 HDV 또는 200mge의 HBV: 과지-scFv, scFv-Fc 또는 IgG1를 5% PEG8000의 존재하에서 HepG2-hNTCP 세포를 접종하고 16시간 동안 배양하였다. 그런 후에, 세포를 배지로 3회 세척하고 PMM에서 유지하였다. 세포 배양 배지를 2-3일마다 신선한 PMM 배지로 교환하였다. **HDV 감염의 경우,** 감염 후(dpi) 7일째에, HDV 감염 세포를 100% 메탄올로 10분 동안 실온에서 고정시키고, 세포내 엘타 항원을 5 µg/mL의 FITC 결합된 4G5(생쥐 항-HDL 엘타 항원 단클론 항체)로 염색하고 핵을 DAPI로 염색하였다. 이미지는 형광 현미경(Nikon)에 의해 수집하였다. HDV에 대한 중화 활성을 염색된 엘타 항원 양 및 강도에 기초하여 결정되었다. **HBV 감염의 경우,** 감염 후 3, 5 및 7일째에, 배양 상등액을 수집하고 HBV 분비된 바이러스 항원 HBsAg 및/또는 HBeAg을 상업적 ELISA 키트(Wantai, Beijing, China)로 테스트하였다. HBeAg 및/또는 HBsAg의 수준을 사용하여 항체의 HBV 중화 활성을 평가하였다.
- [0045] 상기한 ELISA 및 HBV 중화 분석을 통해 본 발명자는 NC36b뿐만 아니라 m47b 및 47b(m47b와 유사하지만 미리스토 일화가 없는 웹타이드)과 특이적 결합을 나타내고 HBV에서 중화 활성을 나타내는 일부 상위 항체를 확인하였다.
- [0046] 이들 상위 항체 중, m36, 2H5 및 m1Q는 최고의 HBV(유전자형 D) 중화 활성을 나타내는 상위 3개 항체이었다. m36은 전장 IgG1로 전환되었을 때 감소된 발현을 나타내었기 때문에 추가 테스팅에서 제외시켰다. 2H5 및 m1Q는 HDV 중화 활성을 위해 더 비교되었고, 2H5는 HDV 감염을 중화하는데 보다 우수한 활성을 나타내었다. 웹타이드 와의 높은 결합 활성 및 HBV 및 HDV에 대한 강력한 중화 활성에 기초하여, 2H5가 추가 개발을 위해 선택되었다. 또한, 2H5는 이전에 발표된 pre-S1 웹타이드 항체 KR127[6-8]보다 더 큰 HBV와 HDV 중화 활성을 나타내었다.

HBV 감염 분석에서, 2H5-IgG1은 IC₅₀(HBV 감염을 50% 억제하는 항체 농도)에 의해 표시된 바와 같이 KR127보다 11 배 더 강력하며; 2H5는 또한 HDV 감염 분석에 더 큰 억제 효과를 나타내었다.

[0047] 2H5 항체의 결합 항원 결정기의 매핑. pre-S1 영역에 2H5의 항원 결정기를 매핑하기 위해, 본 발명자는 pre-S1 도메인의 다른 영역을 커버하는 짧은 펩타이드를 합성하고 경쟁 ELISA 분석에 의해 m47b에 대한 2H5의 결합을 위해 경쟁하는 능력을 테스트하였다. 결합을 위해 경쟁할 수 있는 가장 짧은 펩타이드는 HBV L 단백질(유전자형 D)의 pre-S1 도메인의 NT 아미노산(aa) 11-28에 상응하는 LN16 펩타이드이며, 2H5의 결합 항원 결정기가 이 영역 내에 위치되는 것을 나타낸다. LD15 및 LA15 펩타이드는 어느 정도의 경쟁 활성을 나타내지만 LN16보다 낮은 수준이다. 3개의 펩타이드 LN16, LD15 및 LA15가 공유하는 일반적인 아미노산은 pre-S1의 aa19-25이다. 따라서 본 발명자는 경쟁 활성을 대해 19, 20, 22 및 23 위치에 단일 알라닌 돌연변이를 각각 가지고 있는 LN16 펩타이드, LN16-L19A, -D20A, -P21A, -F23A를 테스트하였고, 결과는 이들 모두가 경쟁 활성을 감소시켰거나(LN16-L19A) 이 활성을 완전히 상실하였다는 것을 나타내어(LN16-D20A, -P21A, -F23A), 이런 아미노산이 2H5에 대한 pre-S1 결합에 결정적으로 중요하다는 것을 나타내었다.

[0048] 2H5 항원 결정기는 대다수의 HBV 유전자형 중에서 고도로 보존된다. 8개의 HBV 유전자형의 pre-S1 펩타이드의 서열 정렬은 항원 결정기가 그들 사이에 고도로 보존되어 있음을 나타내었다. 주요 가변 아미노산은 24 위치에 있다: 유전자형 A 및 C의 글리신, 유전자형 D 및 기타 유전자형의 라이신 또는 아르기닌. 이 아미노산 변화가 pre-S1 펩타이드에 대한 2H5 결합에 영향을 미치는지 테스트하기 위해, 24 위치에 아르기닌을 함유하는 NC36b 펩타이드를 합성하고, ELISA에 의해 2H5와의 결합을 테스트하였다. 결과는 이 아미노산 변화가 결합에 최소한의 영향만을 미친다는 것을 나타주었다. 이는 2H5가 유전자형 D의 HBV 및 HBV 유전자형 D 외피를 갖고 있는 HDV를 중화시켰다는 HBV 및 HDV 바이러스 중화 결과와 일치한다.

[0049] 2H5 scFv 및 pre-S1 펩타이드 복합체의 구조적 특성 분석. 본 발명자는 또한 pre-S1 펩타이드, 59C와의 복합체인 2H5의 결정 구조(N 말단에서 His₆ 태그와 융합된 scFv 단편으로서)를 결정하였다. 59C의 아미노산 서열은 유전자형 C의 pre-S1의 aa-10~48에 상응한다:
GGWSSKPRQGMGTNLSPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNNPDWDFNPNKDHWPPEANQV(SEQ ID NO: 147). 2H5-scFv 및 59C를 대장균에서 동시에 발현시켰다. 복합체는 Ni-NTA 아가로오스 비드(QIAGEN)를 사용한 고정화 금속 이온 친화성 크로마토그래피(IMAC) 후 슈퍼텍스 S200 10/300 칼럼(GE Healthcare)으로 크기 배제 크로마토그래피-HPLC(SEC-HPLC)에 의해 복합체로서 정제되었다. 그런 후에, 정제된 2H5-scFv/59C 복합체를 1 μL의 단백질(10 mM Tris-HCl pH 8.0 및 100 mM NaCl 속 29mg/mL) 및 2.8M 아세트산 나트륨, pH 7.0을 함유하는 1 μL의 저장 용액과 혼합하여 헹잉-드롭(hanging-drop) 증기 확산법을 사용하여 20°C에서 농축 및 결정화시켰다. 바늘 모양의 결정이 10일 후에 나타났다. X선 회절 데이터를 Shanghai Synchrotron Radiation Facility 빔라인 BL17U에서 수집하고 HKL2000에 의해 처리하였다[9]. 구조는 출발 모델로서 헤르셉틴-Fab 복합체(PDB 3HOT)[12]의 구조에서 유도된 VH와 VL을 사용하여 페이저(Phaser)에서 분자 교체[10, 11]에 의해 2.7 Å 분해능으로 결정되었다. 분자 교체로부터의 초기 모델은 피닉스(Phoenix)[13]에서 추가로 정제되었고 수동으로 쿠트(Coot)[14]로 재구성되었다. 최종 모델은 2H5 scFv의 220개 잔기, 59C 펩타이드의 잔기 20-27을 포함한다. RAMPAGE 분석은 잔류물의 96.71%가 선호 영역에 있고 잔류물의 3.29%가 허용 영역에 있음을 나타낸다[15]. 구조는 2H5 scFv의 VH 및 VL 모두가 펩타이드와의 상호 작용에 참여하는 것으로 나타내었다. 상기 구조에 포함 된 펩타이드의 8개 아미노산은 D₂₀P₂₁A₂₂F₂₃G₂₄N₂₅A₂₆S₂₇이다. 이들 중에서, D₂₀, P₂₁, A₂₂, F₂₃, A₂₆ 및 S₂₇은 2H5와 상호 작용한다. 3개의 아미노산, D₂₀, P₂₁ 및 F₂₃은 2H5 결합과 중요한 상호 작용을 한다.

VH-사슬 셀룰링에 의한 2H5 친화성 및 중화 활성의 향상.

[0050] 2H5의 VH-사슬 셀룰링된 라이브러리로부터의 4개 상위 항체의 확인. 본 발명자는 다음 두 사슬(VH 및 VL) 중 하나가 고정되어 다른 사슬의 레퍼토리와 결합하여 우수한 활성을 위해 선택될 수 있는 2차 라이브러리를 생산하는 2H5의 결합 친화성 및 중화 활성을 향상시키기 위해 사슬 셀룰링을 사용하였다. 첫째로, 본 발명자는 2H5의 VL이 고정되고 VH 사슬의 라이브러리와 쌍을 이룬 VH 사슬 셀룰링을 수행하였다. 2개의 VH-Lib/2H5VL 파지 디스플레이 라이브러리가 제조되었다. 하나의 라이브러리 크기는 ~2x10⁸이고, 다른 라이브러리 크기는 약 9x10⁸이다. 표적으로서 스트렙타비딘-결합 자성 M-280 Dynabeads®(라이프 테크놀러지)에서 포획된 펩타이드를 사용함으로써, 2개의 VH-Lib/2H5VL 라이브러리를 각각 1회씩 선택하였다. 두 라이브러리의 1회 선택의 종료시에, 총 576개의 개별 클론을 무작위로 추출하여 ELISA에 의해 m47b와의 결합에 대해 선별되었다. ELISA에서 양성 클론을 선택하고 서열화하였다. 독특한 VH 서열을 갖는 10개 클론(표 1)이 확인되었고, 파지 항

체 형태의 m47b에 대해 2H5와 동등하거나 더 강한 결합 활성이 확인되었다. 이 10개의 클론을 전장 인간 IgG1로 전환하고 ELISA에 의한 m47b에 대한 결합을 검증하고, 시험관 중화 분석법으로 HBV(유전자형 D)(도 1) 및 HDV를 중화시켰다. 4개의 최고 항체 #31, #32, A14 및 A21이 m47b에 대한 결합에서 전체 활성을 기초로 선택하여, HBV 및 HDV를 중화시켰다.

[0052] [표 1]

2H5 VH-사슬 셔플링된 라이브러리 선택으로부터 10개 항체의 VH 서열 정렬.

	QVQLQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIROSPSRGLEWLGRYYRSKWY
#4 VHG.....K.VT.....E..TG.....F
#31 VH
#32 VH
#69 VHM.....SR.T.....E..TG.....F
2H5 VHG.....K.....H
A14 VH
A21 VH
B103 VHG.....K..T...V...A.....R.F
B129 VHL.....R...R....V.....Q..
B172 VH
B139 VHT...V.....
	NDYAVSVKSRTINPDTSKNQFSIQLNSVTPEDTAVYYCARGKMGGMGVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:148)
#4 VHV.....RG.....A.....
#31 VHT.QSWH..E.....
#32 VHS.....K.....SIAT.T.Y....L.....
#69 VHV.....RG.....A.....
2H5 VHQ..AL.....
A14 VHTRW.....L.....
A21 VHA.VY.V.....
B103 VHVK.....S.....I.....N..A.....
B129 VHV..S..A...V.....TAM.-.A.....L.....
B172 VHQGTT.F.Y.....
B139 VHL.....QASN.F.I.....M.....

[0054]

도 1은 2H5 VH-사슬 셔플링된 라이브러리 선택으로부터 10개 항체에 의한 HBV 중화를 나타낸다. HepG2-hNTCP 세포는 16시간 동안 상이한 농도의 항체의 존재하에 HBV(유전자형 D)에 의한 배양으로 감염되었다. 항체와 바이러스를 이후에 세척하고 7일 동안 배양을 계속하고, 세포 배양 배지를 2일마다 교체하였다. 분비된 HBeAg은 감염 후 7일째에 ELISA에 의해 검출되었다. HBeAg 수준의 감소에 기초하여, HBV 중화 활성을 계산하고 대조군(대조군 항체의 존재하에 감염된 세포)에 대한 항체의 존재하에 감염된 세포에 대한 백분율 변화로서 표현하였다.

[0056] 2H5 VH 사슬 셔플링된 라이브러리로부터 4개의 상위 항체의 항원 결정기 매핑. 상기한 바와 같이, 본 발명자는 2H5 VH 사슬 셔플링된 라이브러리로부터 확인된 4개의 상위 항체의 결합 항원 결정기를 매핑하기 위해 웨타이드 경쟁 ELISA 방법을 사용하였다. LN16 웨타이드(pre-S1 도메인의 NT 아미노산(aa) 11-28에 상응) 및 LN16 웨타이드 돌연변이체, LN16-L19A, -D20A, -P21A, -F23A를 사용하여 이들 항체의 m47b 웨타이드에 대한 결합에 경쟁 시켰다. 본 발명자의 데이터는 모두 2H5와 유사한 웨타이드 경쟁 패턴을 가지고 있음을 보여 주었고, 아미노산, L19, D20, P21 및 F23은 이들 항체의 결합에 중요하다. D20과 F23은 모든 항체에서 가장 중요한 반면, L19와 P21은 다른 항체에 대해 약간 다른 역할을 하였다.

[0057] 2H5 VH 사슬 셔플링된 라이브러리에서 4개 상위 항체를 추가로 특성 분석한다. 이들 항체는 부모 2H5 항체와 비교하여 15-20배 초과 향상된 HBV(유전자형 D) 중화 활성을 갖는다. 이들 항체에 대한 IC50은 약 ~10-40pM이다. 이 4개 항체 중 대표적인 항체 A14는 HBV(유전자형 D) 감염을 중화하는데 B형 간염 면역글로불린과 더 비교되었다. HBIG는 B형 간염 표면 항원(HBsAg)의 높은 항체 수치를 가진 기증자의 혈장으로부터 제조되고 클리닉에서 B형 간염을 발병할 위험이 있는 사람들을 대상으로 사후 예방 조치로 사용된다. A14는 HBIG보다 1000배 초과의

중화 활성을 나타내었다. 또한, A14는 다른 2개의 HBV 유전자형 B 및 C에 대한 중화 활성을 광범위하게 나타내었다. 유전자형 B, C 및 D에 대한 IC₅₀은 각각 80 pM, 30 pM 및 10 pM이다. A14는 또한 HBV 감염 환자의 혈장으로부터 6개 HBV 유전자형 C 바이러스를 중화시키는 것에 대해 조사되었다. 다시 A14는 이러한 바이러스를 중화하는데 HBIG보다 적어도 수 백배 내지 1000배 더 강력하였다.

[0058] A14는 이의 가변 도메인의 최고의 열 안정성을 반영하는 80.2°C의 최고 Fab 용융 온도(*T_m*)를 가진 것이다. A14는 원래 2H5에 비해 약 2°C 정도 안정화되는 반면, 다른 3개의 nAb는 모두 약간 감소된 열안정성을 가진다. 열안정성은 시차 주사 열량계(DSC)를 사용하여 측정하였다.

[0059] 일차 인간 간세포(PHH)를 사용하여, 본 발명자는 HBV 환자의 혈장 샘플로부터의 2개의 HBV 임상 균주에 대한 A14의 강력한 중화 활성을 입증하였다. 한 바이러스는 유전자형 B이고, 다른 바이러스는 유전자형 C 바이러스이다. 세포 배양 상등액에 분비된 HBsAg 또는 HBeAg를 상업적 키트(Autobio Diagnostics Co., Ltd.)를 사용하여 전체 감염 과정에 걸쳐 2일마다 검사하였다.

[0060] A14는 세포에서 발현된 NTCP에 대한 결합을 위해 pre-S1과 경쟁하였다. A14는 HepG2 세포에 발현된 NTCP에 대한 결합을 위해 pre-S1(FITC 표지된 pre-S1 웨타이드: m59)과 효과적으로 경쟁하였다.

[0061] A14는 6개의 다른 조직을 나타내는 12개의 상이한 세포주와 교차 반응성이 없다. 이것을 웨스턴 블로팅 및 면역 염색 분석법으로 분석하였다.

[0062] A14는 세포 표면 및 HBV 생산 세포뿐만 아니라 감염된 세포에 항원 결정기를 운반하는 세포에 대한 항체 매개 세포독성(ADCC) 활성을 갖는다. ADCC 분석법에서, A14의 항원 결정기는 CHO 세포 표면에서 안정하게 발현되었고, HBV 생산 DE 19 및 감염된 HepG2-hNTCP 세포는 표적 세포로 사용되었다. CD16(V158 대립 유전자) 및 FcR감마 사슬을 발현하는 인간 NK 세포주(NK92-MI)를 효과기 세포로서 사용되었다. 효과기 세포와 표적 세포(E/T)를 6:1의 비율로 6시간 동안 A14 또는 Fc 돌연변이체의 존재하에서 공동 배양하였다. A14 또는 그 Fc 돌연변이의 존재 여부를 확인 하였다. 세포 사멸은 프로메가의 LDH 방출 분석 키트를 사용하여 결정하였다. ADCC 분석은 A14가 항원 결정기 발현, 비-HBV 생산 세포 및 비-HBV 감염 세포가 없는 대조군 세포가 아닌 항원 결정기를 발현하는 CHO 세포, HBV 생산 세포 및 HBV-감염 HepG2-hNTCP 세포의 강한 특이적 살해를 나타내었다는 것을 보여주었다. 한편, ADCC 활성이 결핍되지만 동일한 결합 활성을 유지하는 A14의 Fc 돌연변이체(D265A/N297A)는 ADCC 활성을 갖지 않았다.

[0063] ADCC 활성은 2H5 및 이의 VH 사슬 셔플링된 유도된 것들: 4, 31, 32, 69, A14, A21, B103, B129, B139, B172 및 VL 사슬 셔플링된 클론 #8, 20, 20-m1, 20-m2, 20-m3를 포함하는 A14와 동일한 또는 유사한 항원 결정기를 갖는 항체에 일반적이며 m36, 71, 76, T47, m150, m1Q와 같은 별개의 항원 결정기를 갖는 항체는 또한 ADCC 활성을 제공할 수 있다; 예를 들어, m1Q는 또한 ADCC 활성을 보였으며, 이의 항원 결정기는 preS1 상의 A14 항원 결정기의 C-말단에 가깝다.

[0064] **A14는 HDV 감염으로부터 생쥐를 보호하였다.** 본 발명자는 이전에 HBV 및 HDV의 바이러스 유입을 지원하도록 생쥐 NTCP(mNTCP)를 제한하는 문자 결정인자가 mNTCP의 잔기 84-87 내에 위치한다는 것을 밝혀내었다. 잔기 84-87이 인간 NTCP 대응물과 대체되었을 때, 세포 배양에서 바이러스 감염을 효과적으로 지원할 수 있다[16]. 이를 기초로, 84-87에서 mNTCP 잔기를 제거 편집 방법, TALEN을 사용하여 hNTCP의 해당 잔기로 대체하여 HDV 감염을 지원할 수 있는 생쥐 모델(FVB 균주의 배경)을 확립하였다[17, 18]. 이 생쥐 모델을 사용하여, A14가 생쥐를 HDV 감염으로부터 보호할 수 있는지 테스트하였다. mNTCP 변형된 동형 접합체의 aa84-87을 갖는 FVB 생쥐(출생 후 9일령)에게 A14 mAb를 10 mg/kg 체중으로 투여하였다. 단클론 항체 투여 1시간 후, 생쥐를 HDV 바이러스로 면역원성 검사를 하였다. 그런 후에 생쥐 간 샘플을 균질화하고 Trizol® 시약으로 용해하여 총 RNA를 추출하였다. RNA 샘플을 프라임 스크립트(Prime Script) RT-PCR 키트(Takara)에 의해 cDNA로 역전사시켰다. HDV 총 RNA(개놈 당량)와 편집된 NTCP RNA 복제물을 정량화하기 위해, 20 ng RNA에서 얻은 cDNA를 실시간 PCR 분석용 주형으로 사용하였다. 실시간 PCR은 ABI Fast 7500 실시간 계측기(Applied Biosystems, USA)에서 수행되었다. 편집된 NTCP 및 HDV 바이러스 개놈 당량 복제물을 표준 곡선으로 계산하고 세포 GAPDH RNA를 내부 대조군으로 사용하였다. A14 mAb는 HDV 감염을 완전히 차단한 반면 HDV 감염은 대조군에서 $1-10 \times 10^6$ 복제물/20ng 간 RNA에 도달하였다. 두 그룹의 생쥐는 간 조직에서 필적할만한 NTCP mRNA 복제물을 가졌다.

[0065] **A14는 예방 생쥐 모델에서 HBV 감염으로부터 생쥐를 보호하고 치료 생쥐 모델에서 HBV 감염을 억제하였다.** 인간 간세포를 이식한 FRG(Fah-/Rag2/-/IL2rg/-) 삼중 녹아웃 생쥐를 사용하여 생쥐 HBV 감염 모델을 확립하였다

[19, 20]. FRG 생쥐는 생쥐 간에서 복제된 이식된 사람 간세포가 98% 인간 간세포와 키메라 간을 형성하도록 허용하는데, 이와 같이 간 인간화 FRG 마우스(FRGC)는 HBV 감염에 매우 취약하다. A14의 예방 효과를 테스트하기 위해, 10마리 FRGC 생쥐를 각각 5마리씩 2 그룹으로 나누었다. A14 예방 그룹 생쥐에게 HBV 바이러스 면역원성 검사 하루 전 단일 IP 투여에 의해 A14를 15 mg/kg 투여량으로 주사하면서 대조군의 생쥐에 동일한 부피의 PBS를 주사하였다. 0 일째에, 모든 생쥐에게 10e9 GE(계놈 당량) HBV를 꼬리 정맥을 통해 주입하였다. A14의 치료 효과를 테스트하기 위해, 0 일에 꼬리 정맥을 통해 10e9 GE/생쥐의 HBV로 면역원성 검사를 사용하였고, 감염 후 5 일에, 생쥐를 엔테카비어(ETV) 대조군 또는 A14 또는 HBIG로 처리하였다. ETV는 매일 0.1mg/kg로 투여되었고; A14 또는 HBIG는 3 일마다 20mg/kg 및 72mg/kg(40IU/kg)으로 I.P. 주사에 의해 각각 주사하였다. 예방 및 치료 모델 모두에 대해, 혈청에서 HBsAg 및 HBV DNA 역가를 측정하기 위한 모든 생쥐로부터 혈액 샘플을 3 일마다 수집하였다. 생쥐는 실험의 마지막에 희생되었고, dpi35와 간 조직은 HBsAg과 HBcAg의 면역조직화학 염색(IHC)을 위해 보존되었다. A14는 예방 모델에서 HBV 감염으로부터 FRGC 생쥐의 100% 보호를 나타내었고; 치료 모델에서 HBV 감염의 유의한 억제를 나타내었다.

[0066] 종합하면, A14 mAb는 동물 모델에서 강력한 HDV 및 HBV 침입 억제제임을 명백히 입증하였다. A14 mAb는 HDV 및 HBV 감염 예방을 위해 HBIG를 대체하는 데 사용될 수 있다. 한편, 생쥐에서 확립된 HBV 감염의 A14 처리는 HBV 감염을 유의하게 억제하였고, 또한 A14는 HBV 감염 세포에 대해서는 특이적 ADCC 활성을 나타내지만 비 HBV 감염 세포에 대해서는 특이적 ADCC 활성을 나타내지 않았다. 이 결과는 HBV에 만성적으로 감염된 환자를 치료하기 위해 A14 단클론 항체를 ETV와 조합될 수 있음을 나타낸다. A14는 숙주 세포 내로의 새로운 바이러스 진입을 차단하고 감염된 세포에 대한 ADCC 활성을 갖는 반면, ETV는 바이러스 복제를 억제하기 때문에, ATV와 ETV, 라미부딘, 아데포비어, 테노포비르, 텔비부딘 또는 기타 뉴클레오 시드 및 뉴클레오티드 유사체(NUC)의 조합은 환자를 위한 새로운 치료 및 예방 옵션을 제공하고 더 나은 바이러스 혈증 조절 및 HBsAg 감소를 달성할 수 있다.

[0067] **VL 사슬 셔플링에 의한 A14 친화성 및 중화 활성의 향상.** A14 활성을 추가로 향상시키기 위해, 본 발명자는 A14-VH 사슬 셔플링된 과지 디스플레이 라이브러리를 만들었는데, 여기에 A14의 VH가 고정되고 VL 사슬의 라이브러리와 쌍을 이루었다. 제작된 최종 라이브러리(A14VH/VL1ib)는 $\sim 3 \times 10^8$ 의 크기를 가졌다. 표적으로서 스트렙타비딘-결합된 자성 M-280 Dynabeads®(라이프 테크놀로지스) 상에 포획된 m47b 웹타이드를 사용하여, A14VH/VL1ib 라이브러리를 2회 동안 선택하였다. ELISA에 의해 m47b와의 결합을 위해 196개의 클론을 선별하였다. 모든 클론은 양성이었지만, OD450 판독 값이 가장 높은 클론 24개를 서열화를 위해 골랐다. A14의 VL보다 다른 VL 사슬 서열을 갖는 두 개의 클론, #8 및 #20이 확인되었다. 이들 2개 항체를 전장 인간 IgG1로 전환시키고 ELISA에 의해 m47b에 대한 결합을 테스트하였다. 이들은 모두 A14보다 m47b에 강한 결합 활성을 나타내었다. HBV(유전자형 D)의 HBV 중화 분석에서, #8은 HBV 감염을 중화하는데 5배 향상을 나타낸 반면, #20은 A14와 비슷한 활성을 나타내었다. #20(#20-m1, -m2, -m3)의 VL의 추가 돌연변이유발은 A14보다 약 3-5배 중화 활성을 향상시켰고, #8과 유사한 수준에 도달하였다. A14와 비교된 이 #20 돌연변이체의 증가된 HD14 중화 활성이 입증되었다. 따라서, 더욱 향상된 활성을 갖는 이들 A14-유도 항체는 단독으로 또는 바이러스 복제 억제제와 조합하여, 상기한 A14와 유사하게 사용될 수 있다.

참조문헌

- [0069] 1. Harrison, J.L., et al., Screening of phage antibody libraries. *Methods Enzymol*, 1996. 267: p. 83-109.
- [0070] 2. McCafferty, J., et al., Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature*, 1990. 348 (6301) : p. 552-4.
- [0071] 3. Yan, H., et al., Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*, 2012. 1: p. e00049.
- [0072] 4. Sureau, C., et al., Production of infectious hepatitis delta virus in vitro and neutralization with antibodies directed against hepatitis B virus pre-S antigens. *J Virol*, 1992. 66 (2) : p. 1241-5.
- [0073] 5. Yan, H., et al., Viral entry of hepatitis B and D viruses and bile salts transportation share common molecular determinants on sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *J Virol*, 2014. 88 (6) : p. 3273-84.
- [0074] 6. Hong, H.J., et al., In vivo neutralization of hepatitis B virus infection by an anti-preS1

humanized antibody in chimpanzees. *Virology*, 2004. 318 (1) : p. 134-41.

[0075] 7. Ryu, C.J., et al., Mouse monoclonal antibodies to hepatitis B virus preS1 produced after immunization with recombinant preS1 peptide. *Hybridoma*, 2000. 19 (2) : p. 185-9.

[0076] 8. Chi, S.W., et al., Broadly neutralizing anti-hepatitis B virus antibody reveals a complementarity determining region H3 lid-opening mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007. 104 (22) : p. 9230-5.

[0077] 9. Otwinowski, Z. and W. Minor, Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. *Methods Enzymol*, 1997. 276: p. 307-326.

[0078] 10. McCoy, A.J., et al., Phaser crystallographic software. *J Appl Crystallogr*, 2007. 40 (Pt 4) : p. 658-674.

[0079] 11. McCoy, A.J., Solving structures of protein complexes by molecular replacement with Phaser. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2007. 63 (Pt 1) : p. 32-41.

[0080] 12. Jordan, J.B., et al., Hepcidin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure. *J Biol Chem*, 2009. 284 (36) : p. 24155-67.

[0081] 13. Adams, P.D., et al., PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2010. 66 (Pt 2) : p. 213-21.

[0082] 14. Emsley, P. and K. Cowtan, Coot: model-building tools for molecular graphics. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2004. 60 (Pt 12 Pt 1) : p. 2126-32.

[0083] 15. Lovell, S.C., et al., Structure validation by Calpha geometry: phi, psi and Cbeta deviation. *Proteins*, 2003. 50 (3) : p. 437-50.

[0084] 16. Yan, H., et al., Molecular determinants of hepatitis B and D virus entry restriction in mouse sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *J Virol*, 2013. 87 (14) : p. 7977-91.

[0085] 17. Moscou, M.J. and A.J. Bogdanove, A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors. *Science*, 2009. 326 (5959) : p. 1501.

[0086] 18. Boch, J., et al., Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors. *Science*, 2009. 326 (5959) : p. 1509-12.

[0087] 19. Strom, S.C., J. Davila, and M. Grompe, Chimeric mice with humanized liver: tools for the study of drug metabolism, excretion, and toxicity. *Methods Mol Biol*, 2010. 640: p. 491-509.

[0088] 20. Bissig, K.D., et al., Human liver chimeric mice provide a model for hepatitis B and C virus infection and treatment. *J Clin Invest*, 2010. 120 (3) : p. 924-30.

[0089] 고유 라이브러리로부터 유도된 7개 항체의 항체 서열

[0090]

m36**m36 VH DNA:**

CAAGTTCTTATGTGCTGTCATCATTGGCAAGAATTGCCACCATGAAACATCTGTGGT
 TCTCCCTCTCCTGGTGGCAGCGGCCAGCGGCCATGGCCAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGG
 GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGCTTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT
 GATGATTATGCCATGCACTGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGTCTCAGGTA
 TTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCATGCAGCTCTGTGAAGGGCCGATTACCACATCTCAG
 AGACAACGCCAAGAACCTCCGTATCTCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTG
 TATTACTGTGAAAAACGTCCTACGGGGGGCTTTGATATCTGGGCAAGGGACAATGGTCA
 CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:01)

m36 VL DNA:

CAGCCTGTGCTGACTCAATGCCCTCAGCGTCTGGACCCCCGGCAGAGGGTACCATCTCTT
 GTTCTGAAACACTTCAAACATCGGAAGTTATTATGCATACTGGTATCAGCAACTCCCAGGAAC
 GGCCCCAAACTCCTCATCTATGATAATAATCAGCGGCCCTGGGGATCCCTGCCGATTCTCT
 GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGCCATCAGTGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCAG
 ATTATTACTGTGCAACATGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTTCGGCGAGGGACCAAGGT
 CACCGTCTCA (SEQ ID NO:02)

m36 VH Amino acid:

QMQLVQSGGLVQPGRSRLSCAASGTFDDYAMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSIGYADSV
 KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKTSYGGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID
 NO:03)

m36 VL Amino acid:

QPVLQSPSASGTPGQRVTISCSGNNTSNGSYYAYWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGIPARFS
 GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVFGGTVTVL (SEQ ID NO:04)

[0091]

71:**71 VH DNA:**

CAGGTGCAGCTGGTGGAGCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT
 GCAAGGCTTCTGGATACACCTCACCGCTACTATATACATTGGTGGCAGAGGCCCTGGACA
 AGGGCTTGGATGGGACGGATCAACCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAAGTT
 CAGGGCAGGGTCACCATGACAGGGACACGTCCATCAGGACGCCCTACATGGAACGTGAGTACAC
 TGACATCTGACGACACGCCGTTATTACTGTGCGAGAGAAGGAAGGGCGCATGGACGTCTG
 GGGCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:05)

71 VL DNA:

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGAGAGCCGCCCTCCATCT
 CCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCTGCATACTAATGGATACAACATTTGGATTGGTACCTGCA
 GAAGCCAGGGCAGTCTCACAGCTCTGATCTATTGGTTCTAATCGGGCTCCGGGTCCT
 GACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAGACTGGAGGCTG
 AGGATGTTGGATTATTACTGCATGCAAGGTCTACAACCTCCATCACCTCGGCCAGGGAC
 ACGACTGGAGATATAA (SEQ ID NO:06)

71 VH Amino acid:

QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKF
 QGRVTMTRDTISRTAYMELSTLSDDTAVYYCAREGRGGMDVGQGTTVTVSS (SEQ ID
 NO:07)

71 VL Amino acid:

DVVMTQSPLSLPVTPGEPAISCRSSQSLLHSNGNYLDWYLQKPGQSPQOLLIIYLGSNRASGV
 DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQGLQPPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:08)

[0093]

76:

[0095]

76 VH DNA:

GAGGTGCAGCTGGAGACCGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCT
 GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA
 GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATCATATGATGGAAGCAATAAAACTACGCAGACTCCGTG
 AAGGGCGATTCAACCCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
 TGAGAGCTGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGTGGTCTTGATATCTGGGCAAGG
 GACAATGGTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO:09)

76 VL DNA:

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGACAGCCGCCCTCCATCT
 CCTGCAGGTCTAGTCACAGCCTCGTATAACAGTGATGGAACACCTACTTGAGTTGGTTACCA
 GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCCCTAATTATAAGGTTCTAATCGGACTTGGGTCCCA
 GACAGATTCAAGCCAGTGGTCAGGCCTGACTTCACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCTG
 AGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCTGGGACGTTGCCAGGGAC
 CAAACTGGATATCAAA (SEQ ID NO:10)

76 VH Amino acid:

EVQLLETGGVVQPGRSRLSLCAASGFTFSSYAMHWRQAPKGLEWAVAVISYDGSNKYYADSV
 KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID
 NO:11)

76 VL Amino acid:

DVVMQTSPSLPVTLQPASISCRSSHSLVYSDGNTYLSWFHQRPQSPRRLIYKVSNRDFGVP
 DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGLFGQGTKLDIK (SEQ ID NO:12)

[0096]

T47:

T47 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCTCCT
 GTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCCAGCAACAGTGTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
 ATCGAGAGGCCCTGAGTGGCTGGAGGACATACTACAGGTCAAGTGGTATAATGATTATGCA
 GTCTCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAAGTCTCCCTGCAGC
 TGAGCTCTGTGACTCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCAAGAGCCGATGGTCGCGAGG
 GGGAGGGTATGACCAGTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTCA (SEQ ID NO:13)

T47 VL DNA:

GACATCGTATGACCCAGTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGCGAGAGGGCCACCATCA
 AATGCAAGTCCAGTCAGTCTATTATACAGGTCCAACAATAAGAAACTACTTAGCTTGGTACCA
 ACACAAACCAGGACAGCCTCCTAACAGTGTCTTCCCTGGCATCTACCCGGGAATCCGGGTC
 CCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAACAGCCTGCAGG
 CTGAAGATGTGGCGTTTATTACTGTGCAATATTACTACTCCTCAGACTTTGGCCAGGG
 GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:14)

T47 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSSLCAISGDSVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYA
 VSVKSRTINPDTSKNQFLSQLSSVTPEDTAVYYCARADGSRGGGYDQWGQGTLTVSS (SEQ
 ID NO:15)

T47 VL Amino acid:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATIKCKSSQSILYRSNNKNYLAWYQHKPGQPKLLISWASTRESGV
 PDRFSGSGSGTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQQYYTTPQTFQGQTKVEIK (SEQ ID NO:16)

[0098]

m1Q

m1Q VH DNA

CAGGTCCAGTTGGAGCTGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT
 GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA
 GGGGCTGGAGCAGGTGGCAGTTATCATATGATGGAAGTAATAAAACTACGTAGACTCCGTG
 AAGGGCGATTCAACCCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
 TGAGAGCTGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGATCTACATACGGTATGGACGTCTGGGG
 CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:17)

m1Q-VL DNA

[0100]

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTGGACAGTCGGCCTCCATCT
 CCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAACACCTACTGAATTGGTTTCAGCA
 GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCCCTAATTATAAGGTTCTAATCGGGACTCCGGGTCCC
 GACAGATTCAAGCAGGGCAGTGGGTCAAGACACTGATTCACACTGGAAATCAGCAGGGTGGAGGCCG
 AGGATGTTGGGATTTATTACTGCATCAAGGTACACACTGGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAA
 GCTGGATATCAA (SEQ ID NO:18)

m1Q VH Amino acid:

QVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEQVAVISYDGSNKYYVDSV
 KGRFTISRDNSKNLTLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGMGVWQGTTVTVSS (SEQ ID
 NO:19)

m1Q Vk Amino acid:

DVVMQTSPSLPVTLGQSASISCRSSQSLVHSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDGVP
 DRFSGSGSDTDFLEISRVEAEDVGIYYCMQGTHWWTFGQGKTLIK (SEQ ID NO:20)

[0101] 2H5:

2H5 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
 GTGGCATCTCCGGGGACAGTGTCTAGCAAGAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
 TTCGAGAGGCCCTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGCATAATGATTATGCA
 GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACAGTTTCCCTGCAGC
 TGAACCTGTGACCCCCGAAAGACACGGCTGTGATTATTGTGCGCGCCAGATGGGAGCTTT
 GGACGTCTGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:21)

2H5 VL DNA:

CACTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
 GTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTTATTATGTATACTGGTACAGCAATTCCAGGAAC
 GGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAAATAATCAGCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCT
 GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
 ATTATTACTGTCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTGTATTCGGCGAGGACCAAGCT
 GACCGTCCTA (SEQ ID NO:22)

2H5 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCGISGDSVSSKSAAWNWIROSPSRGLEWLGRYYRSKWHNDYA
 VSVKSRTINPDTSKNQFLSQLNSVTPEDTAVYYCARGQMGALDVWQGTTVTVSS (SEQ ID
 NO:23)

2H5 VL Amino acid:

QSVLQQPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYYVYWYQQFPGTAPKLLIYGNNQRPSGVPDFS
 GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGVIFFGGTKLTVL (SEQ ID NO:24)

[0102] m150

m150 VH DNA:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGTCAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT
 GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAA
 GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGAAAGTAATAAAATACTATGCAAGACTCCGTG
 AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
 TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGATTACTGTCGAGGTTGGTGGCTGGTCAAGTGCTTTGA
 TATCTGGGCCAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:25)

m150 VK DNA:

GAAATTGTGCTGACTCAGTCAGTCAGGCAACCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCT
 CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCGAGCAGAAACCTGGCCAGGC
 TCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCAAGTGGC

[0103]

[0104]

[0105]

AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCAGTCTGAAGATTTGCAGTT
ATTACTGTCAGCAGTATAAACTGGCCTCCGATCACCTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT
TAAA (SEQ ID NO:26)

m150 VH Amino acid:

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSYAMHWVRQAPGKGLEWAVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVAGRSAFDIWGQGTTVTVSS (SEQ ID
NO:27)

m150 VK Amino acid:

EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG
SGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQYNNWPPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:28)

[0106] 2H5 VH-사슬 셀플링된 라이브러리 선택으로부터 유도된 10개 항체의 항체 서열. 주의, 이런 항체는 2H5와 동일한 VL 서열을 가지며, 따라서, 이런 항체의 VH 서열만이 아래에 나열되었다.

[0107] #4

#4 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCGGGGACAGTGTCTTAGCAAGAGTGTACTTGGAACTGGATCAGGGAGTCTCC
AACGGGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTATAGGTCCAAGTGGTTAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACTGTCAACCCAGACACATCCAAGAACCAAGTTCCCTGCAGC
TAAACTCTGTGACTCCCGAGGGACAGGGGTGTCTATTACTGCCACCGCCAAGATGGGAGGTAT
GGACGTCTGGGCCAGGGACACGGTACCGTCTCTCA (SEQ ID NO:29)

#4 VH Amino Acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSKSVTNWIRESPTGGLEWLGRYYRSKWFNDYA
VSVKSRTITVNPDTSKNQFSLQLNSVTPEDRGVYYCARAKMGGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID
NO:30)

#31 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCGGGGACAGTGTCTTAGCAACAGTGCTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAAGTTCCCTGCAGC
TGAACTCTGTGACTCCCGAGGGACACGGCTGTTTATTACTGTACAAGACAGAGTTGGCACGGTAT
GGAAGTCTGGGCCAAGGGACACGGTACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:31)

#31 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWFNDYA
VSVKSRTITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCTQSWHGMEVWGQGTTVTVSS (SEQ ID
NO:32)

#32 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCGGGGACAGTGTCTTAGCAACAGTGCTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACTCAGACACATCCAAGAACCAAGTTCCCTGCAGC
TGAAGTCTGTGACTCCCGAGGGACACGGCTGTTTATTACTGTACAAGGAGTATAGCAACAGGTAC
TGACTACTGGGCCAGGGAACCCGGTACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:33)

[0109]

#32 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTRYRSKWYNDYA
VSVKSRITINSDTSKNQFSLQLNSVTPEDEAVYYCARSIAATGTDYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO : 34)

#69 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAGCAACAGTGTGCTTGAACGGATCAGGGAGTCTCC
AACGGGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTTAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACTGTCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTCCCTGCAGC
TAAACTCTGTGACTCCGAGGACAGGGTGTCTATTACTGCGCACCGCAGATGGGAGGTAT
GGACGTCTGGGCCAGGGACCACGGTACCGTCCCTCA (SEQ ID NO:35)

#69 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLMKPSQTLSLTCAISGDSVSSSRATWNWIRESPTGGLEWLGRTRYRSKWFNDYA
VSVKSRITVNPDTSKNQFSLQLNSVTPEDRGVYYCARAKMGMDFVGQGTTVTVSS (SEQ ID NO : 36)

A14 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAGCAACAGTGTGCTTGAACGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCACATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTCCCTGCAGC
TGAACACTGTGACTCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACACGTTGGGTAT
GGACGTCTGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCCCTCA (SEQ ID NO:37)

A14 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTRYRSKWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDEAVYYCARGTRWGMDVWGQGTLTVSS (SEQ ID NO : 38)

A21 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAGCAACAGTGTGCTTGAACGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCACATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTCCCTGCAGC
TGAACACTGTGACTCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGCGAAAGTGTACGGTGT
GGACGTCTGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCCCTCA (SEQ ID NO:39)

A21 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTRYRSKWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDEAVYYCARGTRWGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO : 40)

B103 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
GTGGCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAGCAAGAGTGCCACTTGAACGGTCAAGGCAGTCCGC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAGGACATACTACAGGTCCAAGGTGGTTAATGATTATGCA
GTGTCTGTGAAAAGTCGAATAACCACATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTCCCTGCAAT
TAAATTCTGTGAGTCCGAGGACACGGCTATCTATTACTGTGCAAGCGGGAAACATGGGAGCTAT
GGACGTCTGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCCCTCA (SEQ ID NO:41)

B103 VH Amino acid:

[0110]

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCGISGDSVSSKSATWNWVRQSASRGLEWLGRYYRSRWFNDYA
VSVKSRITVKPDTSKNQFSLQLNSVPEDTAIYYCARGNMGAMDVGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:42)

B129 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
GTGCCATCTCGGGGACAGGGTCTCTAGCAATAGAGCTGCTTGGAACTGGTCAAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGCATACTACAGGTCCCAGTGGTATAATGATTATGCA
GTCTCTGTAAAAAGTCGAGTGACCATCAGCCCAGCGCATCCAAGAACCAAGTCTCCCTGCAGC
TGAACCTGTGACTCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGTACAGCTATGGGTGA
CGCCTGGGCCAGGGAACCTGGTACCGTCTTCA (SEQ ID NO:43)

B129 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLLKPSQTLSLTCAIISGDRVSSNRAAWNVRQSRSRGLEWLGRYYRSQWYNDYA
VSVKSRVTISPDAKSNQVSLQLNSVTPEDAVYYCARGTAMGDAWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:44)

B139 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACACTCACCT
GTGTCATCTCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGCATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTTTCTCTGTAAAAAGTCGAAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAAGCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAACCTGTGACTCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGACAGCCTCAAACGGTTT
TGATATCTGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTTCA (SEQ ID NO:45)

B139 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCVISGDSVSSNSAAWNWIROSPSRGLEWLGRYYRSKWWYNDYA
VSLKSRTINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDAVYYCARQASNGFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:46)

B172 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
GTGCCATCTCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGCATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTAAAAAGTCGAAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAAGCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAACCTGTGACTCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGACAGGGGACGACAGGCTT
TGACTACTGGGCCAGGGAACACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:47)

B172 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAIISGDSVSSNSAAWNWIROSPSRGLEWLGRYYRSKWWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDAVYYCARQGTTGFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:48)

[0111]

A14 VL-사슬 셀플링된 라이브러리 선택으로부터 유도된 2개 항체의 항체 서열. 주의, 이런 항체는 A14와 동일한 VH 서열을 가지며, 따라서, 이런 2개의 항체의 VL 서열만이 아래에 나열되었다.

[0112]

#8 VL DNA:

CACTCTGTCGTGACGCCAGCCGCCCTCACTGCTGCGGGCCCCAGGGACAGAACGGTCACCATCTCCT
GCTCTGGAAAGCAGCTCAACATTGGGAATTATTATGTCCTGGTACCGACACCTCCAGGAAC
AGCCCCCAAACCTCTCATTATGACAATGCTAACGGACCCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCCTGGGCATCACTGGGCTCCGGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAATAGCCTTAGTGGTTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:49)

[0114]

#8 VL amino acid:

QSVVTQPPSVAAPGQKVТИCSGSSSNIGNYYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNAKRPSGIPDRFS
GSKSGTSATLGITGLRAEDEADYYCQSYDNSLSGLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:50)

#20 VL DNA:

CAGTCTGTGTTACGCAGCCACCCCTAGCGTCTGGACCCCCGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCAACATCGGAAGTAAGTATGTATACTGGTACCAGCGCTCCAGGAAC
GGCCCCCAAACCTCATCTATACTAAATGATCAGCGCCCTCAGGGTCCCTGCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGTGGTTTCGGGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:51)

#20 VL amino acid:

QSVLQPPSASGTPGQRVTISCGTSSNIGSKYVYVYQRLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDeadYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:52)

#20-m1 VL DNA:

CAGTCTGTGTTACGCAGCCACCCCTAGCGTCTGGACCCCCGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCAACATCGGAAGTTCTATGTATACTGGTACCAGCGCTCCAGGAAC
GGCCCCCAAACCTCATCTATACTAAATGATCAGCGCCCTCAGGGTCCCTGCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGTGGTTTCGGGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:53)

#20-m1 VL amino acid:

QSVLQPPSASGTPGQRVTISCGTSSNIGSFYVYVYQRLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDeadYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:54)

#20-m2 VL DNA:

CAGTCTGTGTTACGCAGCCACCCCTAGCGTCTGGACCCCCGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCAACATCGGAAGTTCTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCAGGAAC
GGCCCCCAAACCTCATCTATACTAAATGATCAGCGCCCTCAGGGTCCCTGCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGTGGTTTCGGGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:55)

#20-m2 VL amino acid:

QSVLQPPSASGTPGQRVTISCGTSSNIGSFYVYVYQQLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDeadYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:56)

#20-m3 VL DNA:

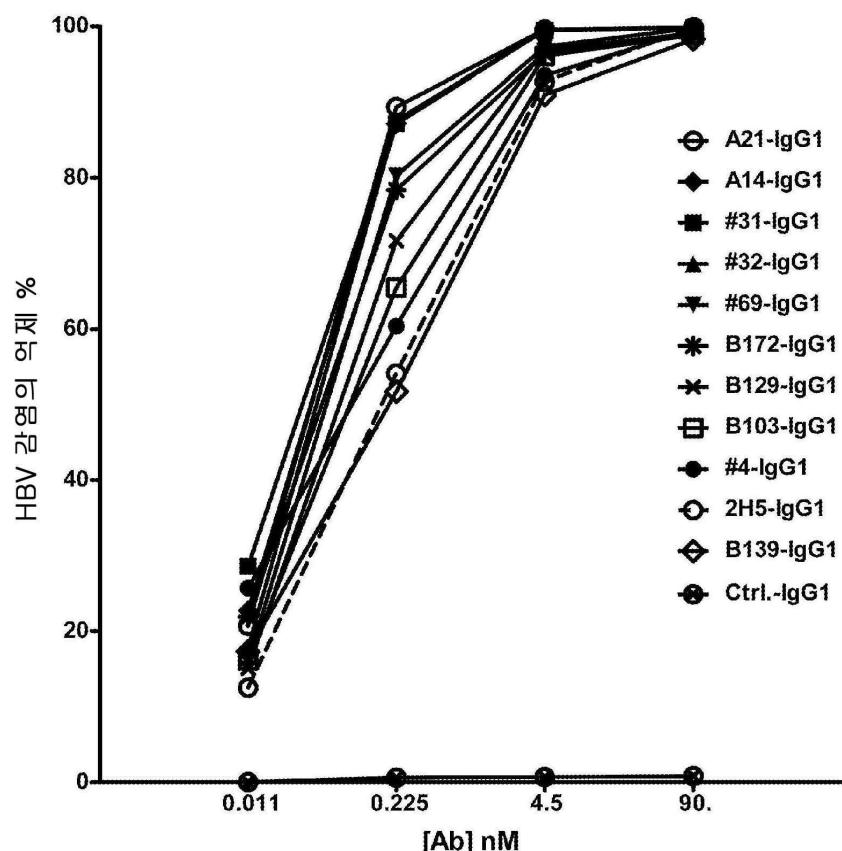
CAGTCTGTGTTACGCAGCCACCCCTAGCGTCTGGACCCCCGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCAACATCGGAAGTTACTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCAGGAAC
GGCCCCCAAACCTCATCTATACTAAATGATCAGCGCCCTCAGGGTCCCTGCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGTGGTTTCGGGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:57)

#20-m3 VL amino acid:

QSVLQPPSASGTPGQRVTISCGTSSNIGSYYVYVYQQLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDeadYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:58)

도면

도면1



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Huahui Health Ltd.

Sui, Jianhua

Li, Dan

Li, Wenhui

<120> ANTI-PRE-S1 HBV ANTIBODIES

<130> HUAH-001/01US 330471-2005

<150> PCT/CN2016/082985

<151> 2016-05-23

<150> PCT/CN2015/079534

<151> 2015-05-22

<160> 148

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 459

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

caagttcctt taatgtgctgt ctcatcattt tggcaagaat tcggccaccat gaaacatctg	60
tgggttcttcc ttctccttgtt ggcagcggcc cagccggcca tggcccagat gcagctggtg	120

cagtcgtgggg gaggccttgtt acagcctggc aggtccctga gactctcctg tgccagcctct	180
ggatttcacctt ttgtatgatta tgccatgcac tgggtccggc aagctccagg gaagggcctg	240
gagtgggtctt caggtatttag ttggaatagt ggttagcatag gctatgcgga ctctgtgaag	300
ggcccgattca ccatctccag agacaacgcc aagaactccc tgtatctgca aatgaacagt	360
ctgagagctg aggacacggc cttgtattac tgtgcaaaaa cgtcctacgg gggggcttt	420
gataatctggg gccaaaggac aatggtcacc gtctcctca	459

<210> 2

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

cagccctgtgc tgactcaatc gccctcagecg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
tctttttctg gaaacacttc caacatcgga agttattatg catactggta tcagcaactc	120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat gataataatc agcggccctc ggggatccct	180
gccccattctt ctggctccaa gtctggcacc tcagectccc tggccatcag tgggctccag	240
tctgaggatg aggagatata ttactgtgca acatggatg acagcctgaa tggccgggtg	300
ttcggccggag ggaccaaggt caccgtccta	330

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 3

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20	25	30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Thr Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr		
100	105	110
Met Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 4		
<211> 110		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400		
> 4		
Gln Pro Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln		
1	5	10
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Thr Ser Asn Ile Gly Ser Tyr		
20	25	30
Tyr Ala Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu		
35	40	45
Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser		
50	55	60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln		
65	70	75
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu		
85	90	95
Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu		
100	105	110

<210> 5

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcagg ctctggata cacccaccg ggctactata tacattgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggacgg atcaacccta acagtggtg cacaactat 180

gcacagaagt ttccaggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcg gacggctac 240

atggaactga gtacactgac atctgacgac acggccgtt attactgtgc gagagaagga 300

aggggcggca tggacgtctg gggccaagg accacggta ccgtctcctc a 351

<210> 6

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctccgtca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccaggcga gtctccacag ctccgtatct atttgggttc taatcggcc 180

tccgggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga ttttggatt tattactgca tgcaaggctt acaacctccc 300

atcaccttcg gccaggggac acgactggag attaaa 336

<210> 7

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

Leu Gln Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 9

<211> 342

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

gagggtgcagc tggggagac cggggaggc gtggccagc ctggggagtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcaactgggt ccgccaggct	120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atgaaagcaa taaatactac	180
gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagccttag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtggtgct	300
tttgcataatct gggccaagg gacaatggtc accgtctttt ca	342

<210> 10

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc	60
atctccctgca ggtctagtca cagcctcgta tacagtgtatc gaaacaccta cttgagttgg	120

tttccccccgaa ggcaggccca atctccaaagg cgcctaattt ataaggtttca taatcggttac	180
tttgggttcc cagacagattt cagcggcagt gggtcaggca ctgacttcac actgaagatc	240
aggcgggtgg aggctgagga tggggatc tattactgca tgcaaggatc acactggctt	300
gggacgttcg gccaggggac caaactggat atcaaa	336

<210> 11

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
		80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val		
100	105	110
Ser Ser		

<210> 12			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 12			
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly			
1	5	10	15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val Tyr Ser			

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

85	90	95	
Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys			
100	105	110	

<210> 13			
<211> 369			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			

<400> 13

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctctactc	60
tcctgtCCA tctccgggaa cagtgtctcc agcaacagtg ttgcttggaa ctggatcagg	120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggc caagtggat	180
aatgattatg cagtctctgt gaaaagtgcg ataaccatca acccagacac atccaagaac	240

cagttctccc tgcaGCTGAG ctctgtgact cccgaggaca cggctgtata ttactgtgca	300
agagccgatg gttcgcgagg gggagggtat gaccagtggg gccaggaaac cctggtcacc	360
gtctcttca	369

<210> 14

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcga gagggccacc	60
atcaaATGCA agtccagtca gtctatTTA tacaggtCCA acaataagaa ctacttagct	120
tggTACCAAC acaaaccagg acagcctct aagctgctca tttcctggc atctacCCGG	180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctacc	240
atcaacagcc tgcaggctga agatgtggcg gtttattact gtcagcaata ttatactact	300
cctcagactt ttggccaggg gaccaagggtg gagatcaaa	339

<210> 15

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Val Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asp Gly Ser Arg Gly Gly Tyr Asp Gln
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Asn Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 17

<211> 348

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

caggtccagt tggtgaggc tgggggagc gtggccagc ctgggaggc cctgagactc	60
tcctgtcgac ccctggatt caccttgcgt agctatgcata tgcaactgggt ccgcgcaggct	120
ccaggcaagg ggctggagca ggtggcagtt atatcatatg atgaaatgtaa taaatactac	180
gttagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatctaca	300
tacggtatgg acgtctgggg ccaaggacc acggtcaccg ttcctca	348

<210> 18

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gtcggcctcc	60
atctcttgca ggtctgtca aagcctcgta cacagtgtatg gaaacaccta cttgaatttgg	120
tttcagcaga ggcaggccca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taatcggcac	180
tccgggtcc cagacagatt cagcggcgtt gggtcagaca ctgattcac actgaaatc	240

agcagggtgg aggccgagga tttggatt tattactgca tgcaaggta acactgggtgg	300
acgttcggcc aaggcacaa gctggatatc aaa	333

<210> 19

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

Thr His Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 21

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctctca	60
acctgtggca tctccggga cagtgtctc agcaagagtg ctgcttggaa ctggatcagg	120
cagtccccctt cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggcat	180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcta ataaccatca acccagacac atccaagaac	240
cagtttccc tgcagctgaa ctctgtgacc cccgaagaca cggctgtgtt ttattgtcg	300
cgcggccaga tgggagctt ggacgtctgg gcccaaggga ccacggtcac cgttcctca	360

<210> 22

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

cagtcgtgt tgacgcagcc gccctcagcg tctggaccc cgggcagag ggtcaccatc	60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agttattatg tatactggta ccagcaattc	120
ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat ggtataatac agcggccctc aggggtccct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag	240
gctgaggatg aggctgatta ttactgtcag tcctatgaca gcagcctgag tgggtgtata	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 23

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp His Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

<210> 24

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Val Ile Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 25

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400

> 25

gaggtgcagc tggtgcatc tgggggaggc gtggccagc ctgggaggc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttca gactatgcta tgcaactgggt ccgccaggct	120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atgaaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggttggtg 300
 gctggtcgaa gtgttttga tatctggggc caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 26

<211> 324

<212> DNA

<213>

Homo sapiens

<400> 26

gaaatttgtc tgactcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggtagcca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtgcagtg gcatgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatttgcagtttata ctgtcagcag tataataact ggcctccgat caccttcggc 300
 caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Val Ala Gly Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 29

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

caggtagcgc tgccggatc aggtccagga ctgggtgaac cctcgacac ccttcactc 60

acctgtggca tctccgggaa cagtgtctt agcaagatg ttacttgaa ctggatcagg 120

gagttctcaa cgggaggcct tgagttggctt ggcaggacat actataggtc caagtggtt 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtgcg ataactgtca acccagacac atccaagaac 240

cagtttccc tgtagctaaa ctctgtgact cccgaggaca ggggtgtcta ttactgcga 300
 cgcgccaaga tgggaggtat ggacgtctgg ggccaggaa ccacggcac cgtctttca 360

<210> 30

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Val Thr Trp Asn Trp Ile Arg Glu Ser Pro Thr Gly Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Phe Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Lys Met Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 31

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

caggtagc tgacgagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctctactc 60

acctgtgcca tctccggga cagtgtctc agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120

cagccccat cgagaggct tgagtggctg ggaaggacat actacaggc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagt cga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgtagtggaa ctctgtact cccgaggaca cggctgtta ttactgtaca 300
 agacagagtt ggcacggat ggaagtctgg ggcgaaggaa ccacggcac cgttcctca 360

<210> 32

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 33

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

caggtagc tgacggatc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac ccttcactc 60

acctgtgcca tctccggga cagtgtctc agcaacagt ctgttgaa ctggatcagg 120

cagtcggat cggaggcct tgagtggct ggaaggacat actacaggc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagt cga ataaccatca actcagacac atcgaagaac 240

cagttctccc tgtagtggaa gtctgtgact cccgaggaca cggctgtgtta ttactgtgca 300
 aggagtatag caacaggtac tgactactgg ggccaggaa ccctggcac cgttcctca 360

<210> 34

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 35

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

caggtagc tgtagcagtc aggtccagga ctgtatgaagc cctcgacac ccttcactc 60

acctgtgcca tctccgggaa cagtgtctt agtagccgtg ctacttgaa ctggatcagg 120

gagttctcaa cgggaggcct tgagtggctg ggcaggacat actataggtc caagtggtt 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcta ataactgtca acccagacac atccaagaac 240

cagtttccc tgtagctaaa ctctgtgact cccgaggaca ggggtgtcta ttactgcga
cgcgccaaga tgggaggtat ggacgtctgg ggccaggaa ccacggcac cgtctccca

<210> 36

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Arg Ala Thr Trp Asn Trp Ile Arg Glu Ser Pro Thr Gly Gly Leu Glu

35 40 45

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

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

caggtagc tgacgagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctctactc 60

acctgtgcca tctccggga cagtgtctc agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120

cagccccat cgagaggct tgagtggct ggaaggacat actacaggc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagt cga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgtagtggaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
 agaggaacac gttgggtat ggacgtctgg ggcagggaa ccctggcac tgtctccta 360

<210> 38

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

caggtagc tgtagcagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctctactc 60

acctgtgcca tctccggga cagtgtctc agcaacagt ctgttgaa ctggatcagg 120

cagccccat cgagaggct tgagtggct ggaaggacat actacaggc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagt cga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgtagtggaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgtta ttactgtgca 300
 agagcgaag tgtacggtgt ggacgtctgg ggcctaaggga ccacggtcac cgtctccctca 360

<210> 40

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 41

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

caggtagc tgtagcagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctctactc 60

acctgtggca tctccgggaa cagtgtctt agcaagatg ccacttgaa ctgggtcagg 120

cagtcccat cgagaggct tgagtggctt ggaaggat actacaggc caggtggtt 180

aatgattatg cagtgtctgt gaaaagt cga ataaccgtca agccagacac atccaagaac 240

cagtttccc tgcattaaa ttctgtgagt cccgaggaca cggttatcta ttactgtgca 300
 cgcggcaaca tgggagctat ggacgtctgg ggcaggaa ccacggcac cgtctttca 360
 <210> 42
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 42
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

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

 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Ser Pro Glu Asp Thr Ala Ile
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Met Gly Ala Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 43
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 43
 caggtagc tgacagtc aggtccagga ctgctgaagc cctcgacac cctctactc 60

 acctgtgcca tctccggga cagggtctt agcaatagag ctgcttgaa ctgggtcagg 120
 cagccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggc ccagtggat 180
 aatgattatg cagtcttgtt aaaaagtcgat gtgaccatca gcccagacgc atccaagaac 240

caagtcctccc tgtagtgcgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agaggtacag ctatgggtga cgccctggggc cagggAACCC tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

Arg Ala Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Val Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Ala Met Gly Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 45

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

caggtagcgc tgtagcagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctcacactc 60

acctgtgtca tctccgggaa cagtgtctc agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggc caagtggat 180

aatgattatg cagttctct gaaaagtcgataaaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgtagtggaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
 agacaaggct ccaacggtt tgatatctgg ggcgaaggga caatggcac cgtctttca 360

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Val Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

Val Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

caggtagc tgtagcagtc aggtccagga ctggtaagc cctcgacac cctctactc 60

acctgtgcca tctccgggaa cagtgtctc agcaacagt ctgcttggaa ctggatcagg 120
 cagccccat cgagaggct tgagtggctg ggaaggacat actacaggc caagtggat 180
 aatgattatg cagtatctgt gaaaagt cga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgtagtggaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgtat ttactgtgca 300
 agacaggggaa cgacaggctt tgactactgg ggccaggaa ccacggcac cgttcctca 360

<210> 48

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 49

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

cagttcttcg tgacgcagcc gccctcagtgc tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctcg gaagcagctc caacattggg aattattatg tgtcctggta ccagcacctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaatgcta agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac tgggctccgg 240

gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca atgccttag tggttggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
 <210> 50
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 50
 Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

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

 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 51
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 51
 cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtaagtatg tatactggta ccagcggctc 120

 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaatgate agggccctc aggggtccct 180
 gcccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240
 gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgctg tgctgtggtt 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 52

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 53

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

cagtcgtgt tgacgcagcc accctcageg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtttctatg tatactggta ccagcggctc 120

ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat actaatgatc agcggccctc aggggtccct 180

gccccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240

gctgaggatg aggttgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgctg tgctgtggtt 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtctta 330

<210> 54

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 55

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtttctatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat actaatgate ageggccctc aggggtccct 180

gcccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240

gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg tgctgtggtt 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 56

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 57

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc cggggcagag ggtcaccatc	60
tcttggttctg gaaccagctc caacatcgga agttactatg tatactggta ccagcagctc	120
ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat actaatgatc agcggccctc aggggtccct	180
gccccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag	240
gctgaggatg aggttgattt ttactgccag tcctatgaca gcagcctgctg tgctgtggtt	300
ttcgccggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 58

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

1	5	10	15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr			
20	25	30	
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu			
35	40	45	
Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser			
50	55	60	
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln			
65	70	75	80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu			
85	90	95	
Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
100	105	110	
<210> 59			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400>			
59			
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His			
1	5	10	
<210> 60			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 60			
Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
1	5	10	15
Gly			
<210> 61			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			

<400> 61

Ala Lys Thr Ser Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 62

<211> 13

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 62

Ser Gly Asn Thr Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gly Tyr Thr Thr Gly Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Ala Arg Glu Gly Arg Gly Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 68

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Met Gln Gly Leu Gln Pro Pro Ile Thr

1 5

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 74

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Arg Ser Ser His Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser

1 5 10 15

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Lys Val Ser Asn Arg Asp Phe

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr

1 5

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Val Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 78

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Ala Arg Ala Asp Gly Ser Arg Gly Gly Tyr Asp Gln

1 5 10

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 81

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Gln Thr

1 5

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

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

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Ala Arg Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 86

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser

1 5

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Met Gln Gly Thr His Trp Trp Thr

1 5

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

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

1 5 10

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp His Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 91

<211> 10

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Ala Arg Gly Gln Met Gly Ala Leu Asp Val

1 5 10

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Tyr Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Val Ile
1 5 10

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 95

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 96

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

<210> 97
<211> 12
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 97
Ala Arg Leu Val Ala Gly Arg Ser Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 98
<211> 11
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Val Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Phe Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ala Arg Ala Lys Met Gly Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 104

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 105

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Thr Arg Gln Ser Trp His Gly Met Glu Val

1 5 10

<210> 107

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Ala Arg Ser Ile Ala Thr Gly Thr Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser Arg Ala Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Phe Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Ala Arg Ala Lys Met Gly Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 113

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Ala Arg Gly Thr Arg Trp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Ala Arg Ala Lys Val Tyr Gly Val Asp Val

1 5 10

<210> 119

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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

1 5 10

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

1 5 10 15

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Ala Arg Gly Asn Met Gly Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 122

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Gly Asp Arg Val Ser Ser Asn Arg Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Ala Arg Gly Thr Ala Met Gly Asp Ala

1 5

<210> 125

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 127

Ala Arg Gln Ala Ser Asn Gly Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 128

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 129

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser

1 5 10 15

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 130

Ala Arg Gln Gly Thr Thr Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 131

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Asp Asn Ala Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Leu Val

1 5 10

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val Tyr Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val

1 5 10

<210> 137

<211>

> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Phe Tyr Val Tyr Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val

1 5 10

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Phe Tyr Val Tyr Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val

1 5 10

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Tyr Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 144

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val

1 5 10

<210> 146

<211> 47

<212> PRT

<213> Hepatitis B virus

<400> 146

Gly Thr Asn Leu Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His

1 5 10 15

Gln Leu Asp Pro Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp

20 25 30

Phe Asn Pro Asn Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly

35 40 45

<210> 147

<211> 57

<212> PRT

<213> Hepatitis B virus

<400> 147

Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu Ser

1 5 10 15

Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala

20 25 30

Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn Lys

35 40 45

Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val

50 55

<210> 148

<211> 60

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Lys Met Gly Gly Met Asp
35 40 45
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
50 55 60