



(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

KR1020000033008 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 8 항

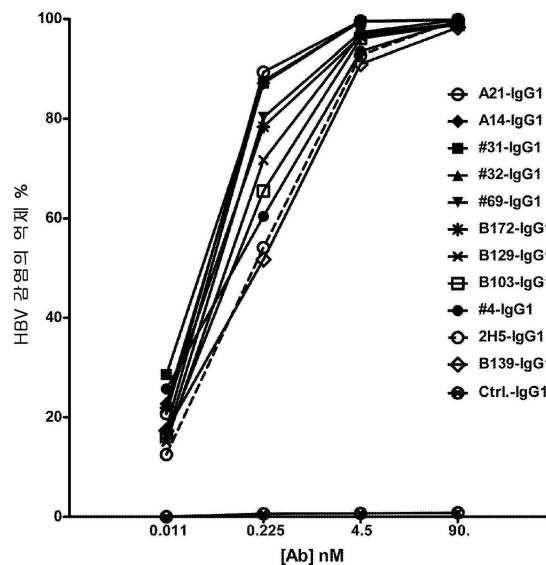
심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 항-Pre-S1 HBV 항체

(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 이 런 항체를 사용하는 인간 항체가 제공된다.

대표도 - 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

W02013159243 A1
US07115723 B1
US20070116721 A1
공개특허공보 제10-2000-33008호*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- 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 CDR1, 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:

[0006] 독특한 HBV Pre-S1 특이 항체의 HCDR

MAbs	CDR1	CDR2	CDR3
m36 -HC	<u>GETFDDYAMH</u>	<u>GISWNSGSI</u> GYADSVKG	<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>SGNTSNIGSYAY</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>GYTTGYIYH</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	I: SEQ ID NO:66	I: SEQ ID NO:67
	C: SEQ ID NO:65	C: SEQ ID NO:66	C: SEQ ID NO:67
71- LC	<u>RSSQSLHLSNGYNY</u>	<u>LGSNRAS</u>	<u>MOGLQPPIT</u>
	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	<u>GFTESSYAMH</u>	<u>VISYDGSNKYYADSVKG</u>	<u>ASGAFDI</u>
	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	<u>RSSHSLVYSDGNTYLS</u>	<u>KVSNRDF</u>	<u>MOGTHWPGT</u>
	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	<u>GDSVSSNSVAWN</u>	<u>RTYYRSKWNNDYAVSVKS</u>	<u>ARADGSRGGGYDQ</u>
	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	<u>KSSQSILYRSNNKNYLA</u>	<u>WASTRES</u>	<u>QQYTTPTQT</u>
	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	<u>GFTESSYAMH</u>	<u>VISYDGSNKYYVDSVKG</u>	<u>ARSTYGM DV</u>
	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	<u>RSSQSLVHSDGNTYLN</u>	<u>KVSNRDS</u>	<u>MOGTHWWT</u>
	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	<u>GDSVSSSKSAAWN</u>	<u>RTYYRSKWHNDYAVS</u>	<u>ARGOMGALDV</u>
	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	<u>SGSSSNIGSYVYVY</u>	<u>GNNQRPS</u>	<u>QSYDSSLSGVI</u>
	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	<u>GFTESSYAMH</u>	<u>VISYDGSNKYYADSVKG</u>	<u>ARLVAGRSAFDI</u>
	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	<u>RASQSVSSNLA</u>	<u>GASTRAT</u>	<u>QQYNNWPPIT</u>

	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

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

MAbs	HCDR1	HCDR2	HCDR3
#4 VH	<u>GDSVSSKSVTWN</u>	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARAKMGMDV</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>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKQWYNDYAVS</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>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKQWYNDYAVS</u>	<u>ARSIATGTDY</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>GDSVSSSRATWN</u>	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARAKMGMDV</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>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKQWYNDYAVS</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>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKQWYNDYAVS</u>	<u>ARAKVYGVDV</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>GDSVSSKSAFTWN</u>	<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>GDRVSSNRAAWN</u>	<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>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKQWYNDYAVS</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>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKQWYNDYAVS</u>	<u>ARQGTGFDY</u>

[0011]

	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

[0012]

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

MAbs	LCDR1	HCDR2	HCDR3
#8 VL	<u>SGSSSNIGNYVSWY</u>	<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	<u>SGTSSNIGSKYVYWY</u>	<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	<u>SGTSSNIGSFYVYWY</u>	<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	<u>SGTSSNIGSFYVYWY</u>	<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	<u>SGTSSNIGSYVYVYWY</u>	<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]

[0015] 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.

[0016] 실시태양에서, 항체 항원 결합 도메인은 pre-S1의 aa11-28 또는 aa19-25와 특이적으로 결합한다.

[0017] 본 발명은 또한 항체, 특히 단클론 항체, 및 대상 결합 도메인을 포함하는 F(ab) 또는 F(ab)2를 제공한다.

[0018] 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 이중 전사 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있으며, 이런 벡터, 세포 등에 통합될 수 있다.

[0019] 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 의학의 제조를 위한 대상 조성물의 사용을 추가로 제공한다.

[0020] 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, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본 발명에 참조로 포함된다.

발명의 효과

[0021] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1. 2H5 VH 사슬 서플링된 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; 다이아바디(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 분자로서 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 또는 자가 복제가 가능한 임의의 공급원으로부터 유도된 플라스미드, 코스미드, 바이러스, 자발적으로 복제하는 폴리뉴클레오타이드 분자, 파지 또는 선형 또는 환형 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA 폴리뉴클레오타이드 분자와 같은 임의의 재조합 폴리뉴클레오타이드 분자를 의미하며, 하나 이상의 폴리 뉴클레오타이드 분자가 기능적으로 작동 가능한 방식으로 연결되어 있는, 즉 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오타이드 분자를 포함한다. 재조합 구조체는 통상적으로 의도된 숙주 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 전사를 지시할 전사 개시 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 포함할 것이다. 이중 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 결합될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 의미하는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가 DNA 절편은 바이러스 게놈에 결합될 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 분자를 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 폴리 펩타이드의 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, 파지

미드 또는 코스미드 발현 벡터로부터 유도될 수 있다.

[0030]

실시에

[0031]

인간 단클론 항체는 B형 및 D형 간염 바이러스의 바이러스 감염을 차단한다

[0032]

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 서플링 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 펩타이드. 선택을 위한 항원으로서 본 발명자는 HBV의 pre-S1 도메인으로부터 유도된 2개의 펩타이드를 사용하였다. 이들은 95% 초과 순도로 실라이트-펩타이드(Scilight-peptide(중국, 베이징))에 의해 합성되었다. NC36b: C-말단에 바이오틴 변형을 갖는 HBV L 단백질의 pre-S1 도메인의 잔기 4-38을 포함하는 펩타이드. m47b: C-말단에 바이오틴 변형 및 N-말단에 미리스토일화 변형을 갖는 pre-S1 도메인의 아미노산 2-48을 포함하는 미리스토일화된 리포펩타이드.

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

[0034]

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

[0035]

파지 디스플레이 항체 라이브러리. 93명의 건강한 기능자의 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.

[0036]

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. 펩타이드를 스트렙타비딘-결합된 자성 M-280 Dynabeads®(라이프 테크놀로지스) 상에 포획하고, 라이브러리로부터 각각 제조된 5×10^{12} 파지 입자와 함께 배양하였다. 각각의 펩타이드의 경우, 2회의 선택을 수행하였다. 각 회의 선택마다, 고 친화성 항체를 얻기 위해, 자성 비드 상에 포획된 펩타이드의 양을 최적화하고 광범위한 세척 단계를 적용하였다. 또한, 자성 비드로부터 고 친화성 결합체를 회수하고 회수된 파지-scFv의 다양성을 증가시키기 위해, 펩타이드 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. $450\text{nm} > 1.0$ 에서 광학 밀도의 값을 갖는 m47b 및/또는 NC36b에 결합된 클론을 양성으로 점수를 받았고, 음성 클론은 <0.1 의 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.

[0037]

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.

[0038]

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.

[0039]

- [0040] *scFv-Fc 미니항체의 제조.* 파지-scFv 발현 벡터로부터의 ScFv 암호화 유전자를 scFv의 C-말단에 인간 IgG1 Fc 단편을 함유하는 발현 벡터에 서브클로닝하였다. scFv-Fc를 생산하기 위해, 형질감염 72 시간 후에 293F(라이프 테크놀로지) 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, MaxiSorp™)에 4℃에서 밤새 또는 37℃에서 1시간 동안 웰당 100 µL로 코팅하였다. 웰당 100 µL의 m47b 또는 NC36b 펩타이드 2 µg/mL(370 nM)을 플레이트에 30℃에서 0.5-1시간 동안 배양하여 포획하였다. 파지-scFv 기초 ELISA의 경우, 2% 탈지유가 함유된 PBS 속 연속 희석 파지-scFv를 웰당 100 µL로 각 웰에 첨가하였다. HRP-결합된 생쥐 항-M13 항체(GE Healthcare)를 첨가하여 특이적 결합 파지-scFv를 검출하고 30℃에서 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℃에서 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, 파지-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 뉴클레오타이드 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 게놈 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 소독 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 게놈 당량(mge)의 HDV 또는 200mge의 HBV: 파지-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 델타 항원을 5 µg/mL의 FITC 결합된 4G5(생쥐 항-HDL 델타 항원 단클론 항체)로 염색하고 핵을 DAPI로 염색하였다. 이미지는 형광 현미경(Nikon)에 의해 수집하였다. HDV에 대한 중화 활성은 염색된 델타 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 펩타이드)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 테스트에서 제외시켰다. 2H5 및 m1Q는 HDV 중화 활성을 위해 더 비교되었고, 2H5는 HDV 감염을 중화하는데 보다 우수한 활성을 나타내었다. 펩타이드와의 높은 결합 활성 및 HBV 및 HDV에 대한 강력한 중화 활성에 기초하여, 2H5가 추가 개발을 위해 선택되었다. 또한, 2H5는 이전에 발표된 pre-S1 펩타이드 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 활성에 대해 19, 20, 22 및 23 위치에 단일 알려진 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 나타내었다. 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 2H-5의 결정 구조(N 말단에서 His₆ 태그와 융합된 scFv 단편으로서)를 결정하였다. 59C의 아미노산 서열은 유전자형 C의 pre-S1의 aa-10~48에 상응한다: GGWSSKPRQGMGTNLSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNNPDWDFNPNKDHWPENQV(SEQ ID NO: 147). 2H5-scFv 및 59C를 대장균에서 동시에 발현시켰다. 복합체는 Ni-NTA 아가로스 비드(QIAGEN)를 사용한 고정화 금속 이온 친화성 크로마토그래피(IMAC) 후 슈퍼팩스 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 행잉-드롭(hanging-drop) 증기 확산법을 사용하여 20℃에서 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(Phenix)[13]에서 추가로 정제되었고 수동으로 쿄트(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 포함된 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.

[0050] VH-사슬 서플링에 의한 2H5 친화성 및 중화 활성의 향상.

[0051] 2H5의 VH-사슬 서플링된 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 서플링을 사용하였다. 첫째로, 본 발명자는 2H5의 VL이 고정되고 VH 사슬의 라이브러리와 쌍을 이룬 VH 사슬 서플링을 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 테크놀로지)에서 포획된 펩타이드를사용함으로써, 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.

[표 1]

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

	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY
#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.....
	NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGKMGGMVWVGQGTTVTVSS (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.....

도 1은 2H5 VH-사슬 서플링된 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 백분을 변화로서 표현하였다.

2H5 VH 사슬 서플링된 라이브러리로부터 4개의 상위 항체의 항원 결정기 매핑. 상기한 바와 같이, 본 발명자는 2H5 VH 사슬 서플링된 라이브러리로부터 확인된 4개의 상위 항체의 결합 항원 결정기를 매핑하기 위해 펩타이드 경쟁 ELISA 방법을 사용하였다. LN16 펩타이드(pre-S1 도메인의 NT 아미노산(aa) 11-28에 상응) 및 LN16 펩타이드 돌연변이체, LN16-L19A, -D20A, -P21A, -F23A를 사용하여 이들 항체의 m47b 펩타이드에 대한 결합에 경쟁시켰다. 본 발명자의 데이터는 모두 2H5와 유사한 펩타이드 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.

2H5 VH 사슬 서플링된 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 초과

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℃의 최고 Fab 용융 온도(T_m)를 가진 것이다. A14는 원래 2H5에 비해 약 2℃ 정도 안정화되는 반면, 다른 3개의 nAb는 모두 약간 감소된 열안정성을 가진다. 열 안정성은 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 펩타이드: m59)과 효과적으로 경쟁하였다.

[0061] A14는 6개의 다른 조직을 나타내는 12개의 상이한 세포주와 교차 반응성이 없다. 이것을 웨스턴 블로팅 및 면역색 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 서플링된 유도된 것들: 4, 31, 32, 69, A14, A21, B103, B129, B139, B172 및 VL 사슬 서플링된 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 분자 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 게놈 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. HDV 면역원성 검사 6일 후, 생쥐를 희생시키고 간 조직을 수집 직후에 액체 질소에서 수거하였다. 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(게놈 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 게놈 당량 복제물을 표준 곡선으로 계산하고 세포 GAPDH RNA를 내부 대조군으로 사용하였다. A14 mAb는 HDV 감염을 완전히 차단한 반면 HDV 감염은 대조군에서 1-10x10⁶ 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(게놈 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 뉴클레오타이드 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 서플링에 의한 A14 친화성 및 중화 활성의 향상.** A14 활성을 추가로 향상시키기 위해, 본 발명자는 A14-VH 사슬 서플링된 파지 디스플레이 라이브러리를 만들었는데, 여기에 A14의 VH가 고정되고 VL 사슬의 라이브러리와 쌍을 이루었다. 제작된 최종 라이브러리(A14VH/VLlib)는 $\sim 3 \times 10^8$ 의 크기를 가졌다. 표적으로서 스트랩 타비딘-결합된 자성 M-280 Dynabeads®(라이프 테크놀로지스) 상에 포획된 m47b 펩타이드를 사용하여, A14VH/VLlib 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.

[0068] 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 C α geometry: phi, psi and C β 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:

CAAGTTCCTTTATGTGCTGTCTCATCATTTTTGGCAAGAATTCGCCACCATGAAACATCTGTGGT
TCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCGGGCCAGCCGGCCATGGCCCAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGG
GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTT
GATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTA
TTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG
AGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTG
TATTACTGTGCAAAAACGTCTACGGGGGGGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCA
CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:01)

m36 VL DNA:

CAGCCTGTGCTGACTCAATCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACACTTCCAACATCGGAAGTTATTATGCATACTGGTATCAGCAACTCCCAGGAAC
GGCCCCAAACTCCTCATCTATGATAATAATCAGCGGCCCTCGGGGATCCCTGCCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCAG
ATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGT
CACCGTCCTA (SEQ ID NO:02)

m36 VH Amino acid:

QMQLVQSGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSV
KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKTSYGGAFDIWGQGTMTVTSS (SEQ ID
NO:03)

m36 VL Amino acid:

QPVLTQSPSASGTPGQRVTISCSGNTSNIGSYAYWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSPGIPARFS
GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGPVFGGGTKVTVL (SEQ ID NO:04)

[0091]

[0092]

71:

71 VH DNA:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT
GCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATACATTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA
AGGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAACTATGCACAGAAGTTT
CAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACAGTCCATCAGGACGGCCTACATGGAACTGAGTACAC
TGACATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGAAGGAAGGGCGGCATGGACGTCTG
GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:05)

71 VL DNA:

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCT
CCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACCTATTTGGATTGGTACCTGCA
GAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCT
GACAGGTTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTG
AGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTCTACAACCTCCCATCACCTTCGGCCAGGGGAC
ACGACTGGAGATTTAA (SEQ ID NO:06)

71 VH Amino acid:

QVQLVESGAIEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYIHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKF
QGRVTMTDRDTSIRTAIMESTLTSDDTAVYYCAREGRGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:07)

71 VL Amino acid:

DVVMTQSPSLPVPTEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLOKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQGLQPPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:08)

[0093]

[0094]

76:

[0095]

76 VH DNA:

GAGGTGCAGCTGTTGGAGACCGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT
GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA
GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCGTG
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGG
GACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:09)

76 VL DNA:

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCT
CCTGCAGGTCTAGTCACAGCCTCGTATACAGTGATGGAACACCTACTTGAGTTGGTTTCACCA
GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAATCGGGACTTTGGGGTCCCA
GACAGATTACGGCGCAGTGGGTGAGGCACTGACTTCACACTGAAGATCAGCAGGCTGGAGGCTG
AGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCTGGGACGTTCCGCCAGGGGAC
CAAATGGATATCAAA (SEQ ID NO:10)

76 VH Amino acid:

EVQLLETGGGVVQPGRLRLSCLASGFTFSYAMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRLEDTAIVYFCASGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID
NO:11)

76VL Amino acid:

DVVMTQSPSLPVTILGQPASISCRSSSLVYSDGNTYLSWFHQRPQSPRRLIYKVSNRDFGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHTWPGTFGQGTKLDIK (SEQ ID NO:12)

[0096]

[0097]

T47:

T47 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCTCCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCCAGCAACAGTGTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTCTCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAGCTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCAAGAGCCGATGGTTCGCGAGG
GGGAGGGTATGACCAGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:13)

T47 VL DNA:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA
AATGCAAGTCCAGTCAGTCTATTTTATACAGGTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA
ACACAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTC
CCTGACCGATTACAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGCCTGCAGG
CTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTGCAATATTATACTACTCCTCAGACTTTTGGCCAGGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:14)

T47 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLISLSCAISGDSVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLSSVTPEDTAVYYCARADGSRGGGYDQWGQGLVTVSS (SEQ
ID NO:15)

T47 VL Amino acid:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATIKCKSSQSILYRSNNKNYLAWYQHKPGQPPKLLISWASTRESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQYYTTPQTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:16)

[0098]

[0099]

m1Q

m1Q VH DNA

CAGGTCCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT
GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA
GGGGCTGGAGCAGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGTAGACTCCGTG
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCTACATACGGTATGGACGTCTGGGG
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:17)

[0100]

m1Q-VL DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGTCGGCCTCCATCT
CCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCA
GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAATCGGGACTCCGGGGTCCCA
GACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGACACTGATTTACACTGGAAATCAGCAGGGTGGAGGCCG
AGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGTGGACGTTTCGCCAAGGGACCAA
GCTGGATATCAA (SEQ ID NO:18)

m1Q VH Amino acid:

QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSQAASGFTFSYAMHWVRQAPGKLEQVAVISYDGSNKYYVDSV
KGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGMVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:19)

m1Q Vk Amino acid:

DVVMTQSPLSLPVTLGQSASISCRSSQSLVHSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVP
DRFSGSGSDTDFLEISRVEAEDVGIYYCMQGTHTWTFGQGTKLDIK (SEQ ID NO:20)

2H5:

2H5 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGGCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAAGAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
TTCCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGCATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTCCCTGCAGC
TGAACCTCTGTGACCCCGAAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGCGCGGCCAGATGGGAGCTTT
GGACGCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:21)

2H5 VL DNA:

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTTATTATGTATACTGGTACCAGCAATCCCAGGAAC
GGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGTGAGTCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTGTGATATTGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:22)

2H5 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCGISGDSVSSKSAAWNWRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWHNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGQMGAALDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:23)

2H5 VL Amino acid:

QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSGSSNIGSYVYVYQQFPGTAPKLLIYGNNQRPSGVPDRFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGVIFFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:24)

m150

m150 VH DNA:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT
GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA
GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTTGGTGGCTGGTCAAGTGCTTTTGA
TATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:25)

m150 VK DNA:

GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT
CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGC
TCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCAAGTGGC

AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTT
ATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT
TAAA (SEQ ID NO:26)

m150 VH Amino acid:

EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVAGRSAFDIWGQGTTTVTVSS (SEQ ID
NO:27)

m150 VK Amino acid:

EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG
SGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQYNNWPPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:28)

[0106]

[0107]

2H5 VH-사슬 서플링된 라이브러리 선택으로부터 유도된 10개 항체의 항체 서열. 주의, 이런 항체는 2H5와 동일
한 VL 서열을 가지며, 따라서, 이런 항체의 VH 서열만이 아래에 나열되었다.

[0108]

#4

#4 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGGCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAAGAGTGTTACTTGGAACTGGATCAGGGAGTCTCC
AACGGGAGGCCTTGAGTGGCTGGGACAGGACATACTATAGGTCCAAGTGGTTTAAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACTGTCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTCCCTGCAGC
TAAACTCTGTGACTCCCGAGGACAGGGGTGTCTATTACTGCGCACGCGCCAAGATGGGAGGTAT
GGACGTCTGGGGCCAGGGACCGGTACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:29)

#4 VH Amino Acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCGISGDSVSSKSVTWNWIRESPTGGLEWLGRYYRSKWFNDYA
VSVKSRITVNPDTSKNQFSLQLNSVTPEDRGVYYCARAKMGGMDVWGQTTTVTVSS (SEQ ID
NO:30)

#31 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAAGTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTTTATTACTGTACAAGACAGAGTTGGCAGGTAT
GGAAGTCTGGGGCCAAGGGACCGGTACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:31)

#31 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIHQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCTRQSWHGMEVWGQTTTVTVSS (SEQ ID
NO:32)

#32 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACTCAGACACATCGAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAAGTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGAGTATAGCAACAGGTAC
TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:33)

[0109]

#32 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYA
VSVKSRITINSDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSIAITGTDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID
NO:34)

#69 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGATGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGTAGCCGTGCTACTTGGAACTGGATCAGGGAGTCTCC
AACGGGAGGCCTTGAGTGGCTGGGCAGGACATACTATAGGTCCAAGTGGTTTAAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACTGTCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCAGC
TAAACTCTGTGACTCCCGAGGACAGGGGTGTCTATTACTGCGCACGCGCCAAGATGGGAGGTAT
GGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:35)

#69 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLMKPSQTLSTLCAISGDSVSSSRATWNWIRESPGGLEWLGRITYYRSKWFNDYA
VSVKSRITVNPDTSKNQFSLQLNSVTPEDRGVYYCARAKMGGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:36)

A14 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAACCTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACACGTTGGGGTAT
GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACTGTCTCCTCA (SEQ ID NO:37)

A14 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGTRWGMVWGQGLTVTVSS (SEQ ID
NO:38)

A21 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAACCTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGCGAAAGTGTACGGTGT
GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:39)

A21 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARAKVYGVVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:40)

B103 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT
GTGGCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAAGAGTGCCACTTGGAACTGGGTCAAGCAGTCCGC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAGGTGGTTTAAATGATTATGCA
GTGTCTGTGAAAAGTCGAATAACCGTCAAGCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTCCCTGCAAT
TAAATTCTGTGAGTCCCGAGGACACGGCTATCTATTACTGTGCACGCGGCAACATGGGAGCTAT
GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:41)

B103 VH Amino acid:

[0110]

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCGISGDSVSSKSTATWNWVRQSSASRGLEWLGRITYYRSRWFNDYA
VSVKSRITVTPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAIYYCARGNMGAMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:42)

B129 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGCTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGGGTCTCTAGCAATAGAGCTGCTTGGAAGTGGGTAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCCAGTGGTATAATGATTATGCA
GTCTCTGTAAAAAGTCGAGTGACCATCAGCCCAGACGCATCCAAGAACCAAGTCTCCCTGCAGC
TGAAGTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGTACAGCTATGGGTGA
CGCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:43)

B129 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLLKPSQTLSTLCAISGDRVSSNRAAWNVRQSPSRGLEWLGRITYYRSQWYNDYA
VSVKSRVTISPDAASKNQVSLQLNSVTPEDTAVYYCARGTAMGDAWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:44)

B139 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCACTCACCT
GTGTCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTTTCTCTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAAGTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGACAAGCCTCCAACGGTTT
TGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:45)

B139 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTLCVISGDSVSSNSAAWNWRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYA
VSLKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQASNGFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID
NO:46)

B172 VH DNA:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACCT
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC
TGAAGTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGACAGGGGACGACAGGCTT
TGACTACTGGGGCCAGGGAACACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:47)

B172 VH Amino acid:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWYNDYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGTTFDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:48)

[0111]

[0112]

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

[0113]

#8 VL DNA:

CAGTCTGTCTGTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCT
GCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATTATTATGTGTCCTGGTACCAGCACCTCCAGGAAC
AGCCCCAACTCCTCATTTATGACAATGCTAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAGCCACCCTGGGCATCACTGGGCTCCGGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCTTATGACAATAGCCTTAGTGGTTTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:49)

[0114]

#8 VL amino acid:

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNYYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNAKRPSGIPDRFS
GSKSGTSATLGITGLRAEDEADYYCQSYDNSLSGLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:50)

#20 VL DNA:

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTAAGTATGTATACTGGTACCAGCGGCTCCAGGAAC
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:51)

#20 VL amino acid:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSKYVYQYRLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:52)

#20-m1 VL DNA:

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTTTCTATGTATACTGGTACCAGCGGCTCCAGGAAC
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:53)

#20-m1 VL amino acid:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSFYVYQYRLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:54)

#20-m2 VL DNA:

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTTTCTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCAGGAAC
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:55)

#20-m2 VL amino acid:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSFYVYQYQLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:56)

#20-m3 VL DNA:

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTTACTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCAGGAAC
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG
ATTATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:57)

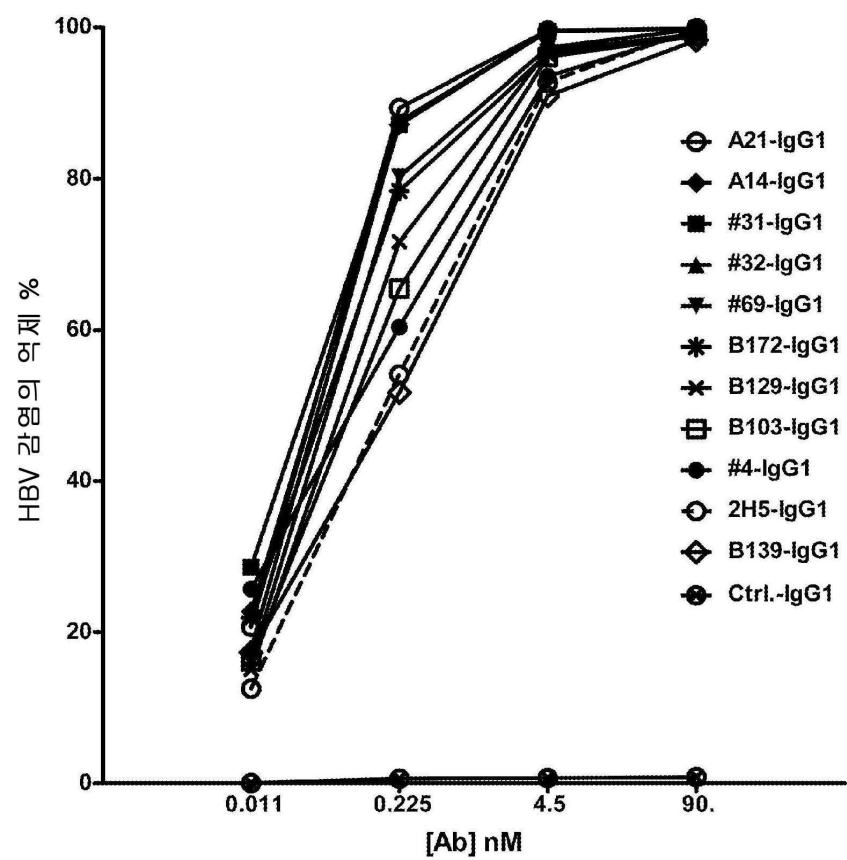
#20-m3 VL amino acid:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSYVYQYQLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:58)

[0115]

도면

도면1



서열 목록

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 tatgtgctgt ctcatcattt tggcaagaat tggccacat gaaacatctg 60
 tggttcttcc ttctcctggg ggcagcggcc cagccggcca tggcccagat gcagctgggt 120

 cagtctgggg gaggtttggg acagcctggc aggtccctga gactctcctg tgcagcctct 180
 ggattcacct ttgatgatta tgccatgcac tgggtccggc aagctccagg gaagggcctg 240
 gagtgggtct caggtattag ttggaatagt ggtagcatag gctatgcgga ctctgtgaag 300
 ggccgattca ccattctcag agacaacgcc aagaactccc tgtatctgca aatgaacagt 360
 ctgagagctg aggacacggc cttgtattac tgtgcaaaaa cgtcctacgg gggggctttt 420
 gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc gtctcctca 459
 <210> 2
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 cagcctgtgc tgactcaatc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaaacacttc caacatcgga agttattatg catactggta tcagcaactc 120
 ccaggaacgg ccccaaaact cctcatctat gataataatc agcggccctc ggggatccct 180
 gcccattctt ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaggatg aggagatta ttactgtgca acatgggatg acagcctgaa tgggtccggtg 300
 ttcggcggag 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 Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
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 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 15
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 80
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 Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 5
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 caggtgcagc tggctggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60

tctctgaagg ctcttgata caccitcacc ggctactata tacattgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggacgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag gacggcctac 240
 atggaactga gtacactgac atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagga 300
 aggggcggca tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctctc a 351

<210> 6
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatcttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggtcaggga tgttgggatt tattactgca tgcaaggtct 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 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 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

gaggtgcagc tgttggagac cgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtgggtgct 300
tttgatatct ggggcccaagg gacaatggtc accgtctctt ca 342

<210> 10

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc cagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

tttcaccaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taatcgggac 180
tttggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgacttcac actgaagatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggagt tttactgca tgcaaggtac aactggcct 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 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 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 ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc	60
tcctgtgcc tctccgggga cagtgtctcc agcaacagtg ttgcttgaa ctggatcagg	120
cagtcccat cgagaggcct tgatggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat	180
aatgattatg cagtctctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240

cagttctccc tgcagctgag ctctgtgact cccgaggaca cggtgtata ttactgtgca	300
agagccgatg gtctcgagg gggagggtat gaccagtggg gccagggaac cctggtcacc	360
gtctcttca	369

<210> 14

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60
atcaaagca agtccagtc gtctatttta tacaggcca acaataagaa ctacttagct	120
tggtaccaac acaaaccagg acagcctcct aagctgtca tttctgggc atctaccgg	180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcaacagcc tgcaggctga agatgtggcg gtttattact gtcagcaata ttatactact	300
cctcagactt ttggccaggg gaccaaggtg 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 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 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 tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag ccctcggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagca ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180
 gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatctaca 300
 tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccg tctcctca 348

<210> 18

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gtcggcctcc 60
 atctcctgca ggcttagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta ctgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgctaattt ataaggtttc taatcgggac 180
 tccggggtec cagacagatt cagcggcagt gggtcagaca ctgatttcac actggaaatc 240

agcagggtgg aggccgagga tgttgggatt tattactgca tgcaaggtac aactggtgg 300
 acgttcggcc aagggaacaa gctggatatc aaa 333

<210> 19

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser 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 ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60
acctgtggca tctccgggga cagtgtctct agcaagagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccctt cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggcat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttttccc tgcagctgaa ctctgtgacc cccgaagaca cggctgtgta ttattgtgcg 300
cgcgccaga tgggagcttt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 22

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agttattatg tatactggta ccagcaattc 120
ccaggaacgg cccccaact cctcatctat ggtaataatc agcgccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggtccag 240
gctgaggatg aggtgatta ttactgtcag tcctatgaca gcagcctgag tgggtgtgata 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 25

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400>

> 25

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggttggtg 300
gtgggtcgaa gtgcttttga tatctggggc caagggacca cggtcaccgt ctctca 357

<210> 26

<211> 324

<212> DNA

<213>

Homo sapiens

<400> 26

gaaattgtgc tgactcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctccgat 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

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtggca tctccgggga cagtgtctct agcaagagtg ttacttggaa ctggatcagg 120

gagtctccaa cgggaggcct tgagtggctg ggcaggacat actataggtc caagtggttt 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataactgtca acccagacac atccaagaac 240

cagttttccc tgcagctaaa ctctgtgact cccgaggaca ggggtgtcta ttactgcgca 300
 cgcgccaaga tgggaggtat ggacgtcttg ggccagggga ccacggtcac cgtctcttca 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

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60
 acctgtgcc tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
 cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
 aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgttta ttactgtaca 300
agacagagtt ggcacgggat ggaagtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 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	95	
Tyr	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

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca actcagacac atcgaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa gtctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300
aggagtatag caacaggtac tgactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtctcctca 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	95	
Tyr	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

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctgatgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agtagccgtg ctacttggaa ctggatcagg 120
gagttctcaa cgggaggcct tgagtggctg ggccaggacat actataggtc caagtggttt 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataactgtca acccagacac atccaagaac 240

cagttttccc tgcagctaaa ctctgtgact cccgaggaca ggggtgtcta ttactgcgca 300
 cgcgccaaga tgggaggtat ggacgtctgg ggccaggga ccacggtcac cgtctcctca 360
 <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 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> 37
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 37

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60
 acctgtgcc tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
 cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
 aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300
agaggaacac gttgggggat ggacgtctgg ggccaaggga ccctggtcac tgtctcctca 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 95
Tyr 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

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtcceccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300
agagcgaaag tgtacgggtg ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 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	95	
Tyr	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

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtggca tctccgggga cagtgtctct agcaagagtg ccacttggaa ctgggtcagg 120
cagtcgcgat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caggtggttt 180
aatgattatg cagtgtctgt gaaaagtcga ataaccgtca agccagacac atccaagaac 240

cagttttccc tgcaattaaa ttctgtgagt cccgaggaca cggtatctta ttactgtgca 300
 cgcggcaaca tgggagctat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcttca 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
 caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctgctgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc a tctccgggga cagggtctct agcaatagag ctgcttgga ctgggtcagg 120
 cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc ccagtggtat 180
 aatgattatg cagtctctgt aaaaagtcga gtgaccatca gccagacgc atccaagaac 240

caagtctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300
agaggtacag ctatgggtga cgcctggggc 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 95
Tyr 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
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctcacactc 60

acctgtgtca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtttctct gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300
agacaagcct ccaacgggtt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 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 95
Tyr 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
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtctgtga ttactgtgca 300
agacagggga cgacaggctt tgactactgg ggccaggga ccacggtcac cgtctcctca 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 95
Tyr 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
cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgtcttg gaagcagctc caacattggg aattattatg tgtcctggta ccagcacctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatTTat gacaatgcta agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac tgggctccgg 240

gctgaggatg aggcctgatta ttactgccag tcctatgaca atagccttag tggtttggtg 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 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 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 actaatgata agcggccctc aggggtccct 180
 gcccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggtccag 240
 gctgaggatg aggcctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg 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 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 53

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtttctatg tatactggta ccagcggctc 120
ccaggaacgg cccccaact cctcatctat actaatgatc agcgccctc aggggtcctt 180

gcccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240
gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg tgctgtggtt 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 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 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 ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtttctatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaatgate agcggccctc aggggtccct 180

gcccgattct ctggctccaa 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 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 ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agttactatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaact cctcatctat actaatgac agcggccctc aggggtccct 180

gcccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggtccag 240

gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg tgctgtggtt 300

ttcggcggag 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 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 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				