



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0103135  
(43) 공개일자 2014년08월25일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07K 16/32 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)<br/>A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7018339</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년12월04일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년07월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/056950</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/084148<br/>국제공개일자 2013년06월13일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/566,905 2011년12월05일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>노파르티스 아게<br/>스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35</p> <p>(72) 발명자<br/>엘리스, 빈프리트<br/>독일 82152 플라네그 레나-크리스트-스트라쎄 48<br/>모르포시스 아게<br/>에텐버그, 세스<br/>미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애<br/>비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼<br/>리서치, 인크.<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>위혜숙, 양영준</p> |
|---|---|

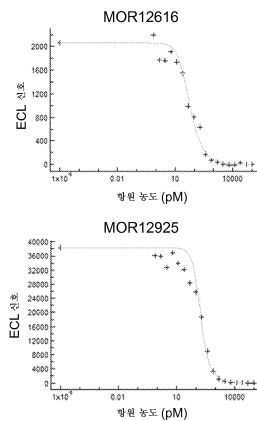
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **HER3의 도메인 II에 대해 지시된 표피 성장 인자 수용체 3 (HER3)에 대한 항체**

**(57) 요약**

본 발명은 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달 둘 다 및 종양 성장을 차단하기 위해 HER3 수용체의 도메인 2 내에 존재하는 HER3 수용체의 에피토프를 표적화하는 항체 또는 그의 단편; 및 그의 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다.

**대표도** - 도1



(72) 발명자

**가르너, 앤드류 폴**

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리  
서치, 인크.

**쿤즈, 크리스티안 카르스텐 실베스터**

독일 82152 플라네그 레나-크리스트-스트라쎄 48  
모르포시스 아게

**자이츠, 토비아스**

독일 82152 플라네그 레나-크리스트-스트라쎄 48  
모르포시스 아게

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체의 에피토프를 인식하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 에피토프가 선형 에피토프, 비-선형 에피토프 및 입체형태적 에피토프로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 불활성 상태의 HER3 수용체에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 리간드 결합 부위에 대한 HER3 리간드 결합이 HER3 신호 전달을 활성화시키는데 실패하는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 5**

제1항에 있어서, HER3 리간드가 HER3 수용체 상의 리간드 결합 부위에 공동으로 결합할 수 있는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 6**

제5항에 있어서, HER3 리간드가 뉴레귤린 1 (NRG), 뉴레귤린 2, 베타셀룰린, 헤파린-결합 표피 성장 인자 및 에피레귤린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 적어도 (도메인 2 내의) 아미노산 잔기 268이 도메인 2에서의 결합에 영향을 미침으로써 항체 또는 항체 단편 결합을 차단하는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 8**

HER3을 분해되기 쉽도록 탈안정화시키는 것, 세포 표면 HER3의 하향 조절을 가속화하는 것, 다른 HER 수용체와의 이량체화를 억제하는 것, 및 단백질분해에 의해 분해되기 쉽거나 또는 다른 수용체 티로신 키나제와 이량체화될 수 없는 비-천연 HER3 이량체를 생성하는 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성을 갖는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 9**

제1항에 있어서, HER3 리간드의 부재 하에 HER3 수용체에 대한 항체 또는 그의 단편의 결합이 HER2 및 HER3을 발현하는 세포에서 HER2-HER3 단백질 복합체의 리간드-비의존성 형성을 감소시키는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 10**

제9항에 있어서, HER3 수용체가 HER2 수용체와 이량체화되어 HER2-HER3 단백질 복합체를 형성하는데 실패하는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 11**

제10항에 있어서, HER2-HER3 단백질 복합체의 형성의 실패가 신호 전달의 활성화를 방지하는 것인 단리된 항체

또는 그의 단편.

**청구항 12**

제9항에 있어서, HER3 리간드-비의존성 인산화 검정에 의해 평가된 바와 같이 HER3의 인산화를 억제하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 13**

제12항에 있어서, HER3 리간드-비의존성 인산화 검정이 HER2 증폭된 세포를 사용하고, 상기 HER2 증폭된 세포가 SK-Br-3 세포 및 BT-474인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 14**

제1항에 있어서, HER3 리간드의 존재 하에 HER3 수용체에 대한 항체 또는 그의 단편의 결합이 HER2 및 HER3을 발현하는 세포에서 HER2-HER3 단백질 복합체의 리간드-의존성 형성을 감소시키는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 15**

제12항에 있어서, HER3 수용체가 HER3 리간드의 존재 하에 HER2 수용체와 이량체화되어 HER2-HER3 단백질 복합체를 형성하는데 실패하는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 16**

제13항에 있어서, HER2-HER3 단백질 복합체의 형성의 실패가 신호 전달의 활성화를 방지하는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 17**

제14항에 있어서, HER3 리간드-의존성 인산화 검정에 의해 평가된 바와 같이 HER3의 인산화를 억제하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 18**

제17항에 있어서, HER3 리간드-의존성 인산화 검정이 뉴레귤린 (NRG)의 존재 하에 자극된 MCF7 세포를 사용하는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 및 합성 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 20**

HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체의 도메인 2 내의 HER3 수용체의 에피토프를 인식하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하고, 적어도  $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^9 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{12} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{13} \text{ M}^{-1}$ 의 해리 상수 ( $K_D$ )를 가지며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 포스포-HER3 및 포스포-Akt로 이루어진 군으로부터 선택된 시험관내 인산화 검정에 의해 측정된 바와 같이 HER3의 인산화를 억제하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 표 1에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 23**

제20항에 있어서, 표 1에 기재된 항체와 교차-경쟁하는 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 24**

제20항에 있어서, 항체의 단편이 Fab, F(ab<sub>2</sub>)', F(ab)<sub>2</sub>', scFv, VHH, VH, VL, dAb로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단리된 항체 또는 그의 단편.

**청구항 25**

HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체에 결합하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 항체 또는 그의 단편, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 추가의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 추가의 치료제가 HER1 억제제, HER2 억제제, HER3 억제제, HER4 억제제, mTOR 억제제 및 PI3 키나제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 추가의 치료제가 마투주맙 (EMD72000), 에르비투스(Erbitux)®/세특시맙, 벡티빅스(Vectibix)®/파니투무맙, mAb 806, 니모투주맙, 이레사(Iressa)®/게피티닙, CI-1033 (PD183805), 라파티닙 (GW-572016), 타이커브(Tykerb)®/라파티닙 디토실레이트, 타르세바(Tarceva)®/에플로티닙 HCL (OSI-774), PKI-166 및 토보크(Tovok)®로 이루어진 군으로부터 선택된 HER1 억제제; 페르투주맙, 트라스투주맙, MM-111, 네라티닙, 라파티닙 또는 라파티닙 디토실레이트/타이커브®로 이루어진 군으로부터 선택된 HER2 억제제; MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 파마 아게(U3 Pharma AG)), AMG888 (암젠(Amgen)), AV-203 (아베오(Aveo)), MEHD7945A (제넨테크(Genentech)), MOR10703 (노파르티스(Novartis)), 및 HER3을 억제하는 소분자로 이루어진 군으로부터 선택된 HER3 억제제; 및 HER4 억제제인 제약 조성물.

**청구항 29**

제27항에 있어서, 추가의 치료제가 템시롤리무스/토리셀(Torisel)®, 리다포롤리무스/테포롤리무스, AP23573, MK8669, 에베롤리무스/아피니토르(Affinitor)®로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR 억제제인 제약 조성물.

**청구항 30**

제27항에 있어서, 추가의 치료제가 GDC 0941, BEZ235, BMK120 및 BYL719로 이루어진 군으로부터 선택된 PI3 키나제 억제제인 제약 조성물.

**청구항 31**

HER3 발현 암을 갖는 대상체를 선택하는 것, 상기 대상체에게 표 1에 개시된 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 항체 또는 그의 단편은 HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체의 에피토프를 인식하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 차단하는 것인, 암을 치료하는 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 대상체가 인간이고, 암이 유방암, 결장직장암, 폐암, 다발성 골수종, 난소암, 간암, 위암, 췌장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골육종, 편평 세포 암종, 말초 신경초 종양, 슈반세포종, 두경부암, 방광암, 식도암, 바렛 식도암, 교모세포종, 연부 조직의 투명 세포 육종, 악성 증피종, 신경섬유종증, 신암, 흑색종, 전립선암, 양성 전립선 비대증 (BPH), 여성형유방증 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택

되는 것인 방법.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

**청구항 34**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, HER3 리간드-의존성 신호 전달 또는 리간드-비의존성 신호 전달 경로에 의해 매개되는 암을 치료하는데 사용하기 위한 항체 또는 그의 단편.

**청구항 35**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는 그의 단편.

**청구항 36**

유방암, 결장직장암, 폐암, 다발성 골수종, 난소암, 간암, 위암, 췌장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골육종, 편평 세포 암종, 말초 신경초 종양, 슈반세포종, 두경부암, 방광암, 식도암, 바렛 식도암, 교모 세포종, 연부 조직의 투명 세포 육종, 악성 중피종, 신경섬유종증, 신암, 흑색종, 전립선암, 양성 전립선 비대 증 (BPH), 여성형유방증 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER3 리간드-의존성 신호 전달 또는 리간드-비의존성 신호 전달 경로에 의해 매개되는 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 단편의 용도.

**명세서**

**기술분야**

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본원은 2011년 12월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 61/566,905를 우선권 주장하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로 도메인 2 내의 잔기를 포함하는 HER3의 에피토프를 인식하여 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달 둘 다 및 종양 성장의 억제를 발생시키는 항체 또는 그의 단편; 이러한 항체 또는 그의 단편의 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

- [0005] 인간 표피 성장 인자 수용체 3 (ErbB3, 또한 HER3으로 공지됨)은 수용체 단백질 티로신 키나제이고, 수용체 단백질 티로신 키나제의 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 서브패밀리에 속하며, 이는 또한 EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2, Neu) 및 HER4 (ErbB4)를 포함한다 (문헌 [Plowman et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:4905-4909; Kraus et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:9193-9197; 및 Kraus et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:2900-2904]). 원형 표피 성장 인자 수용체와 마찬가지로, 막횡단 수용체 HER3은 세포의 리간드-결합 도메인 (ECD), ECD 내에 이량체화 도메인, 막횡단 도메인, 세포내 단백질 티로신 키나제-유사 도메인 (TKD) 및 C-말단 인산화 도메인으로 이루어진다. 다른 HER 패밀리 구성원과는 달리, HER3의 키나제 도메인은 매우 낮은 내인성 키나제 활성을 나타낸다.
- [0006] 리간드 뉴레귤린 1 (NRG) 또는 뉴레귤린 2는 HER3의 세포의 도메인에 결합하고, 다른 이량체화 파트너, 예컨대 HER2와의 이량체화를 촉진시켜 수용체-매개 신호전달 경로를 활성화시킨다. 이종이량체화는 HER3의 세포내 도메인의 활성화 및 인산전이로 이어지고, 신호 다양화 뿐만 아니라 신호 증폭을 위한 수단이다. 또한, HER3 이종이량체화는 또한 활성화 리간드의 부재 하에 일어날 수 있으며, 이것이 통상적으로 지칭되는 리간드-비의존성 HER3 활성화이다. 예를 들어, HER2가 유전자 증폭의 결과로서 높은 수준으로 발현되는 경우 (예를 들어, 유방, 폐, 난소 또는 위 암에서) 자발적 HER2/HER3 이량체가 형성될 수 있다. 이러한 상황에서 HER2/HER3은 가장 활성인 ErbB 신호전달 이량체인 것으로 여겨지며, 이에 따라 고도로 형질전환된다.
- [0007] 증가된 HER3은 몇몇 유형의 암, 예컨대 유방, 폐, 위장 및 췌장 암에서 발견되었다. 흥미롭게도, HER2/HER3의

발현과 비-침습 단계로부터 침습 단계로의 진행 사이의 상관관계가 밝혀졌다 (문헌 [Alimandi et al., (1995) Oncogene 10:1813-1821; DeFazio et al., (2000) Cancer 87:487-498; Naidu et al., (1988) Br. J. Cancer 78:1385-1390]). 따라서, HER3 매개 신호전달을 방해하는 작용제가 요망된다.

**발명의 내용**

- [0008] 본 발명은 HER3의 도메인 2 내의 아미노산 잔기를 포함하는 HER3 수용체의 에피토프 (선형, 비-선형, 입체형태적)에 결합하는 항체 또는 그의 단편의 발견에 기초한다. 놀랍게도, HER3의 도메인 2 내의 에피토프에 대한 항체 또는 그의 단편의 결합은 리간드-의존성 (예를 들어 뉴레글린) 및 리간드-비의존성 HER3 신호전달 경로를 둘 다 차단한다.
- [0009] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체의 에피토프를 인식하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 단리된 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다.
- [0010] 에피토프는 선형 에피토프, 비-선형 에피토프 및 입체형태적 에피토프로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 불활성 상태의 HER3 수용체에 결합한다. 한 실시양태에서, 리간드 결합 부위에 대한 HER3 리간드 결합은 HER3 신호 전달을 활성화시키는데 실패한다. 한 실시양태에서, HER3 리간드는 HER3 수용체 상의 리간드 결합 부위에 공동으로 결합할 수 있다. 한 실시양태에서, HER3 리간드는 뉴레글린 1 (NRG), 뉴레글린 2, 베타셀룰린, 헤파린-결합 표피 성장 인자 및 에피레글린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편은 (도메인 2 내의) 아미노산 잔기 268에 결합할 수 있다. 한 실시양태에서, 결합 아미노산 268은 도메인 2에서의 결합에 영향을 미침으로써, 항체 또는 항체 단편 결합을 차단한다. 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3을 분해되기 쉽도록 탈안정화시키는 것, 세포 표면 HER3의 하향 조절을 가속화하는 것, 다른 HER 수용체와의 이량체화를 억제하는 것, 및 단백질분해에 의해 분해되기 쉽거나 또는 다른 수용체 티로신 키나제와 이량체화될 수 없는 비-천연 HER3 이량체를 생성하는 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성을 갖는다. 한 실시양태에서, HER3 리간드의 부재 하에 HER3 수용체에 대한 항체 또는 그의 단편의 결합은 HER2 및 HER3을 발현하는 세포에서 HER2-HER3 단백질 복합체의 리간드-비의존성 형성을 감소시킨다. 한 실시양태에서, HER3 수용체는 HER2 수용체와 이량체화되어 HER2-HER3 단백질 복합체를 형성하는데 실패한다. 한 실시양태에서, HER2-HER3 단백질 복합체의 형성의 실패는 신호 전달의 활성화를 방지한다. 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3 리간드-비의존성 인산화 검정에 의해 평가된 바와 같이 HER3의 인산화를 억제한다. 한 실시양태에서, HER3 리간드-비의존성 인산화 검정은 HER2 증폭된 세포를 사용하며, 여기서 HER2 증폭된 세포는 SK-Br-3 세포 및 BT-474이다. 한 실시양태에서, HER3 리간드의 존재 하에 HER3 수용체에 대한 항체 또는 그의 단편의 결합은 HER2 및 HER3을 발현하는 세포에서 HER2-HER3 단백질 복합체의 리간드-의존성 형성을 감소시킨다. 한 실시양태에서, HER3 수용체는 HER3 리간드의 존재 하에 HER2 수용체와 이량체화되어 HER2-HER3 단백질 복합체를 형성하는데 실패한다. 한 실시양태에서, HER2-HER3 단백질 복합체의 형성의 실패는 신호 전달의 활성화를 방지한다. 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3 리간드-의존성 인산화 검정에 의해 평가된 바와 같이 HER3의 인산화를 억제한다. 한 실시양태에서, HER3 리간드-의존성 인산화 검정은 뉴레글린 (NRG)의 존재 하에 자극된 MCF7 세포를 사용한다. 한 실시양태에서, 항체는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 및 합성 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0011] 또 다른 측면에서, 본 발명은 HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체의 도메인 2 내의 HER3 수용체의 에피토프를 인식하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하고, 적어도  $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^9 \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{12} \text{ M}^{-1}$ ,  $10^{13} \text{ M}^{-1}$ 의 해리 상수 ( $K_D$ )를 가지며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 단리된 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 인산화 검정 포스포-HER3 및 포스포-Akt로 이루어진 군으로부터 선택된 시험관내 인산화 검정에 의해 측정되는 바와 같이 HER3의 인산화를 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 표 1에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 단리된 항체 또는 그의 단편은 표 1에 기재된 항체와 교차-경쟁한다. 한 실시양태에서, 항체의 단편은 Fab, F(ab<sub>2</sub>)', F(ab)<sub>2</sub>', scFv, VHH, VH, VL, dAb로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체에 결합하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 항체 또는 그의 단편, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한

실시양태에서, 제약 조성물은 추가의 치료제를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 HER1 억제제, HER2 억제제, HER3 억제제, HER4 억제제, mTOR 억제제 및 PI3 키나제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 마투주맵 (EMD72000), 에르비투스(Erbitux)®/세특시맵, 벡티빅스 (Vectibix)®/파니투주맵, mAb 806, 니모투주맵, 이레사(Iressa)®/게피티닙, CI-1033 (PD183805), 라파티닙 (GW-572016), 타이커브(Tykerb)®/라파티닙 디토실레이트, 타르세바(Tarceva)®/에를로티닙 HCL (OSI-774), PKI-166 및 토보크(Tovok)®로 이루어진 군으로부터 선택된 HER1 억제제; 페르투주맵, 트라스투주맵, MM-111, 네라티닙, 라파티닙 또는 라파티닙 디토실레이트/타이커브®로 이루어진 군으로부터 선택된 HER2 억제제; MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 파마 아게(U3 Pharma AG)), AMG888 (암젠(Amgen)), AV-203 (아베오(Aveo)), MEHD7945A (제넨테크(Genentech)), MOR10703 (노파르티스(Novartis)), 및 HER3을 억제하는 소분자로 이루어진 군으로부터 선택된 HER3 억제제; 및 HER4 억제제이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 템시롤리무스/토리셀 (Torisel)®, 리다포롤리무스/테포롤리무스, AP23573, MK8669, 에베롤리무스/아피니토르(Affinitor)®로 이루어진 군으로부터 선택된 mTOR 억제제이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 GDC 0941, BEZ235, BMK120 및 BYL719로 이루어진 군으로부터 선택된 PI3 키나제 억제제이다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 HER3 발현 암을 갖는 대상체를 선택하는 것, 상기 대상체에게 표 1에 개시된 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 항체 또는 그의 단편은 HER3 수용체의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 208-328을 포함하는 HER3 수용체의 에피토프를 인식하고, 적어도 도메인 2 내의 아미노산 잔기 268을 인식하며, 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 것인, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이고, 암은 유방암, 결장직장암, 폐암, 다발성 골수종, 난소암, 간암, 위암, 췌장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골육종, 편평 세포 암종, 말초 신경초 종양, 슈반세포종, 두경부암, 방광암, 식도암, 바렛 식도암, 교모세포종, 연부 조직의 투명 세포 육종, 악성 중피종, 신경섬유종증, 신암, 흑색종, 전립선암, 양성 전립선 비대증 (BPH), 여성형유방증 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 암은 유방암이다.

[0014] 한 측면에서, 본 발명은 HER3 리간드-의존성 신호 전달 또는 리간드-비의존성 신호 전달 경로에 의해 매개되는 암을 치료하는데 사용하기 위한 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다. 한 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다. 한 측면에서, 본 발명은 유방암, 결장직장암, 폐암, 다발성 골수종, 난소암, 간암, 위암, 췌장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골육종, 편평 세포 암종, 말초 신경초 종양, 슈반세포종, 두경부암, 방광암, 식도암, 바렛 식도암, 교모세포종, 연부 조직의 투명 세포 육종, 악성 중피종, 신경섬유종증, 신암, 흑색종, 전립선암, 양성 전립선 비대증 (BPH), 여성형유방증 및 자궁내막증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HER3 리간드-의존성 신호 전달 또는 리간드-비의존성 신호 전달 경로에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 항체 또는 그의 단편의 용도에 관한 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0015] 도 1: 인간 HER3에서 수득된 대표적인 MOR12616 및 MOR12925 SET 곡선;
- 도 2: FACS 적정에 의한 SK-Br-3 세포 결합 결정;
- 도 3: HER3 도메인 결합 ELISA 적정 곡선;
- 도 4: HER3 돌연변이체 결합 ELISA 곡선;
- 도 5: ELISA에 의한 HER3 에피토프 경쟁;
- 도 6: 리간드 유도된 HER3 및 Akt 인산화의 억제;
- 도 7: HER2 증폭된 세포주에서 리간드 비의존성 HER3 및 Akt 인산화의 억제;
- 도 8: (A) 리간드 의존성 및 (B, C) 리간드 비의존성 세포 증식의 억제; 및
- 도 9: BxPC3 (A) 및 BT474 (B)에서 종양 성장의 생체내 억제를 보여주는 데이터.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0016] 정의
- [0017] 본 발명을 보다 용이하게 이해할 수 있도록, 우선 특정 용어를 정의한다. 추가의 정의는 발명의 상세한 설명



전반에 걸쳐 기재되어 있다.

[0018] 본원에 사용된 어구 "신호 전달" 또는 "신호전달 활성화"은 세포의 한 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로 신호를 전달시키는 단백질-단백질 상호작용, 예컨대 성장 인자의 수용체에 대한 결합에 의해 일반적으로 개시되는 생화학적 인과 관계를 지칭한다. HER3의 경우에, 전달은 신호 전달을 일으키는 일련의 반응에서 하나 이상의 단백질 상의 하나 이상의 티로신, 세린 또는 트레오닌 잔기의 특이적 인산화를 포함한다. 끝에서 두번째 과정은 전형적으로 유전자 발현을 변화시키는 핵 사건을 포함한다.

[0019] 본원에 사용된 용어 "HER3" 또는 "HER3 수용체" (또한 "ErbB3"으로 공지됨)는 포유동물 HER3 단백질을 지칭하고, "her3" 또는 "erbB3"은 포유동물 her3 유전자를 지칭한다. 바람직한 HER3 단백질은 세포의 세포 막에 존재하는 인간 HER3 단백질이다. 인간 her3 유전자는 미국 특허 번호 5,480,968 및 문헌 [Plowman et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:4905-4909]에 기재되어 있다.

[0020] 인간 HER3은 등록 번호 NP\_001973 (인간)으로 규정되었으며, 하기 서열 1로 나타내었다. 모든 명명법은 전장, 미성숙 HER3 (아미노산 1-1342)에 대한 것이다. 미성숙 HER3은 위치 19 및 20 사이에서 절단되어, 성숙 HER3 단백질 (20-1342 아미노산)을 생성한다.

```

mrandalqvl gllflsargs evgnsqavcp gtlnglsvtg daenqyqtly klyercevvm
gnleivltgh nadslflqwi revtgyvlva mnfestlplp nlrvrvtqv ydgtkfaifvm
lnyntnssha lrqlrltlt eilsggvyie kndklchmdt idwrdivrdr daeivvkdng
rscppchevc kgrcwpggse dcqtltktic apqcnghcfcg pnpnqechde caggcsgpqd
tdcfacrhnfn dsqacvprep qplvynklft qlepnphthy qyggvcvasc phnfvdqts
cvracppdkm evdknglkmc epcggclpka cegtsgsgrf qtvdsnidg fvnctkilgn
ldflitgng dpwhkipald peklnvrtv reitgylniq swpphmnhs vfnlnttigg
rslynrgfsl limklnvts lgfrslkeis agriyisanr qlcyhslnw tkvlrgptee
rldikhnrpr rdvaegkvc dplcssggcw gpgpgqclsc mnsrggvcv thenfngep
refaheaeef schpecqpmc gtatcngsgs dtcaqcahfr dgphecvsscp hvglgakgpi
ykypdvq nec rpchenctqg ckgpelqdcl gqtlvligkt hltmaltvia glvvifmmlg
gtflywrgr iqnkramrry lergesiepl dpsekankvl arifketelr klkvlsgsvf
gtvhkgvwip egesikipvc ikviedksgr qsfqavtdhm laigslhdah ivrllglcpg
sslqlvtqyl plgslldhvr qhrgalgpql llnwgvqiak gmyylechgm vhrnlaarnv
llksqvqvq adfgvadllp pddkqlllyse aktpikwmal esihfgkyth qsdvwsygv
vwelmtfgae pyagrlaev pdllekgerl aqpqictidv ymvmvkcwmi denirptfke
lanefrmar dpprylvikr esgpgiagpp ephgltnkkl eevelepeld ldldeaeed
nlattlgsa lslpvtlnr prgsqslsp ssgympmnqg nlgescqesa vsgssercpr
pvsllhpmrg clasessegh vtgseaelqe kvsmcrsr srprprgds ayhsqrhll
tpvtlpsppg leeedvngyv mpdthlkgtp ssregtlssv glssvlgttee ededeeyeym
nrrrhspth pprpsleel gycymdvgsd lsaslgstqs cplhvpimp tagtppdedy
eymnrqrdg gpggdyaamg acpascqgye emrafqgpg qaphvhyarl ktlrleatd
safdnpywh srlfpkanaq rt (서열 1)

```

[0021] safdnpywh srlfpkanaq rt (서열 1)

[0022] 본원에 사용된 용어 "HER3 리간드"는 HER3에 결합하여 이를 활성화시키는 폴리펩티드를 지칭한다. HER3 리간드의 예는 뉴레귤린 1 (NRG) 및 뉴레귤린 2, 베타셀룰린, 헤파린-결합 표피 성장 인자 및 에피레귤린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어는 생물학적 활성 단편 및/또는 자연 발생 폴리펩티드의 변이체를 포함한다.

[0023] "HER2-HER3 단백질 복합체"는 HER2 수용체 및 HER3 수용체를 함유하는 비공유 회합된 올리고머이다. 이 복합체

는 이들 수용체를 둘 다 발현하는 세포가 HER3 리간드, 예를 들어 NRG에 노출된 경우, 또는 HER2가 활성화/과다발현된 경우에 형성할 수 있다.

- [0024] 본원에 사용된 어구 "HER3 활성화" 또는 "HER3 활성화"는 올리고머화의 증가 (예를 들어, HER3 함유 복합체의 증가), HER3 인산화, 입체형태 재배열 (예를 들어, 리간드에 의해 유도된 것), 및 HER3 매개 하류 신호전달을 지칭한다.
- [0025] HER3과 관련하여 사용된 용어 "안정화" 또는 "안정화된"은 HER3에 대한 리간드 결합을 차단하지 않고 HER3의 불활성 상태 또는 입체형태를 직접적으로 유지 (잠금, 구속, 지속, 우선적으로 결합, 선호)하여, 리간드 결합이 더 이상 HER3을 활성화시킬 수 없게 하는 항체 또는 그의 단편을 지칭한다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "리간드-의존성 신호전달"은 리간드를 통한 HER3의 활성화를 지칭한다. HER3 활성화는 하류 신호전달 경로 (예를 들어, PI3K)가 활성화되도록 상승된 이종이량체화 및/또는 HER3 인산화에 의해 증명된다. 항체 또는 그의 단편은 실시예에 기재된 검정을 이용하여 측정된 바와 같이, 비처리 (대조군) 세포와 비교하여 항체 또는 그의 단편에 노출된 자극된 세포에서 인산화 HER3의 양을 통계적으로 유의하게 감소시킬 수 있다. HER3을 발현하는 세포는 자연 발생 세포주 (예를 들어, MCF7)일 수 있거나, 숙주 세포에 HER3 단백질을 코딩하는 핵산을 도입함으로써 재조합적으로 생산될 수 있다. 세포 자극은 활성화 HER3 리간드의 외인성 첨가를 통해 또는 활성화 리간드의 내인성 발현에 의해 일어날 수 있다.
- [0027] "세포에서 뉴레귤린-유도된 HER3 활성화를 감소시키는" 항체 또는 그의 단편은 실시예에 기재된 검정을 이용하여 측정된 바와 같이, 비처리 (대조군) 세포와 비교하여 HER3 티로신 인산화를 통계적으로 유의하게 감소시키는 것이다. 이는 NRG 및 관심 항체에 대한 HER3의 노출에 따른 HER3 포스포티로신 수준을 기반으로 결정될 수 있다. HER3 단백질을 발현하는 세포는 자연 발생 세포 또는 세포주 (예를 들어, MCF7)일 수 있거나, 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0028] 본원에 사용된 용어 "리간드-비의존성 신호전달"은 리간드 결합에 대한 필요의 부재 하의 세포 HER3 활성화 (예를 들어, 인산화)를 지칭한다. 예를 들어, 리간드-비의존성 HER3 활성화는 HER3 이종이량체 파트너, 예컨대 EGFR 및 HER2에서 HER2 과다발현 또는 활성화 돌연변이의 결과일 수 있다. 항체 또는 그의 단편은 비처리 (대조군) 세포와 비교하여 항체 또는 그의 단편에 노출된 세포에서 인산화 HER3의 양을 통계적으로 유의하게 감소시킬 수 있다. HER3을 발현하는 세포는 자연 발생 세포주 (예를 들어, SK-Br-3)일 수 있거나, 숙주 세포에 HER3 단백질을 코딩하는 핵산을 도입함으로써 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0029] 본원에 사용된 용어 "차단하다"는 상호작용 또는 과정을 중지시키거나 방지하는 것, 예를 들어 리간드-의존성 또는 리간드-비의존성 신호전달을 중지시키는 것을 지칭한다.
- [0030] 본원에 사용된 용어 "인식하다"는 HER3의 도메인 2 내의 그의 에피토프를 발견하여 이와 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 항체 또는 그의 단편을 지칭한다. 예를 들어, 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 (서열 1의 아미노산 잔기 208-328) 내의 하나 이상의 아미노산 잔기와 상호작용한다. 또 다른 예에서, 항체 또는 그의 단편은 적어도 HER3의 도메인 2 내의 Lys 268과 상호작용한다.
- [0031] 본원에 사용된 어구 "공동으로 결합하다"는 HER3 항체 또는 그의 단편과 함께 HER3 수용체 상의 리간드 결합 부위에 결합할 수 있는 HER3 리간드를 지칭한다. 이는 항체 및 리간드가 둘 다 함께 HER3 수용체에 결합할 수 있음을 의미한다. 오직 설명의 목적으로, HER3 리간드 NRG는 HER3 항체와 함께 HER3 수용체에 결합할 수 있다. 리간드 및 항체의 공동 결합을 측정하기 위한 검정은 실시예 섹션에 기재된다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "실패하다"는 특정한 사건을 행하지 않은 항체 또는 그의 단편을 지칭한다. 예를 들어, "신호 전달을 활성화시키는데 실패한" 항체 또는 그의 단편은 신호 전달을 일으키지 않은 것이다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "항체"는 HER3 에피토프와 상호작용하고 (예를 들어, 결합, 입체 장애, 안정화/탈안정화, 공간 분포에 의함), 신호 전달을 억제하는 전체 항체를 지칭한다. 자연 발생 "항체"는 디슬피드 결합에 의해 상호연결된, 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3의 3개의 도메인으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)이라 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역 (CDR)이라 불리는 초가변 영역으로 보다 세분화될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함

유한다. 항체의 불변 영역은 숙주 조직 또는 인자, 예를 들어 면역계의 각종 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적 보체 시스템의 제1 성분 (C1q)에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 용어 "항체"는 예를 들어 모노클로날 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 낙타화 항체, 키메라 항체, 단일-쇄 Fv (scFv), 디설피드-연결 Fv (sdFv), Fab 단편, F(ab') 단편, 및 항-이디오타입 (항-Id) 항체 (예를 들어, 본 발명의 항체에 대한 항-Id 항체 포함), 및 임의의 상기 항체의 에피토프-결합 단편을 포함한다. 항체는 임의의 이소형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류의 것일 수 있다.

[0034] 경쇄 및 중쇄는 모두 구조적 및 기능적 상동성 영역으로 나눌 수 있다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 이와 관련하여, 경쇄 (VL) 및 중쇄 (VH) 부분 둘 다의 가변 도메인이 항원 인식 및 특이성을 결정함이 이해될 것이다. 이와 반대로, 경쇄의 불변 도메인 (CL) 및 중쇄의 불변 도메인 (CH1, CH2 또는 CH3)은 중요한 생물학적 특성, 예컨대 분비, 태반 경유 이동성, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등을 부여한다. 통상적으로, 불변 영역 도메인의 넘버링은 이들이 항체의 항원 결합 부위 또는 아미노-말단으로부터 보다 멀어지면서 증가한다. N-말단은 가변 영역이고 C-말단은 불변 영역이고; CH3 및 CL 도메인은 실제로 각각 중쇄 및 경쇄의 카르복시-말단을 포함한다.

[0035] 본원에 사용된 어구 "항체 단편"은 HER3 에피토프와 특이적으로 상호작용하고 (예를 들어, 결합, 입체 장애, 안정화/탈안정화, 공간 분포에 의함), 신호 전달을 억제하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 결합 단편의 예는 Fab 단편, VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어지는 1가 단편; F(ab)<sub>2</sub> 단편, 즉 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; VH 및 CH1 도메인으로 이루어지는 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어지는 Fv 단편; VH 도메인으로 이루어지는 dAb 단편 (문헌 [Ward et al., (1989) Nature 341:544-546]); 및 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0036] 또한, Fv 단편의 2개의 도메인 VL 및 VH가 개별 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 이용하여, VL 및 VH 영역이 쌍을 형성하여 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇄 (단일 쇄 Fv (scFv)로 알려짐; 예를 들어, 문헌 [Bird et al., (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883] 참조)로 제조될 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일 쇄 항체는 또한 용어 "항체 단편"에 포함되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상의 기술을 이용하여 수득하고, 상기 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다.

[0037] 항체 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv 내로 혼입될 수도 있다 (예를 들어, 문헌 [Hollinger and Hudson, (2005) Nature Biotechnology 23:1126-1136] 참조). 항체 단편은 피브로넥틴 유형 III (Fn3)과 같은 폴리펩티드를 기초로 하는 스캐폴드 내로 이식될 수 있다 (피브로넥틴 폴리펩티드 모노바디를 기재하고 있는 미국 특허 번호 6,703,199 참조).

[0038] 항체 단편은 상보적 경쇄 폴리펩티드와 함께 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 탠덤 Fv 절편 (VH-CH1-VH-CH1)의 쌍을 포함하는 단일 쇄 분자 내로 혼입될 수 있다 (문헌 [Zapata et al., (1995) Protein Eng. 8:1057-1062]; 및 미국 특허 번호 5,641,870).

[0039] 용어 "에피토프"는 이뮤노글로불린에 특이적으로 결합할 수 있거나 또는 분자와 달리 상호작용할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 일반적으로 분자의 화학적 활성 표면 기, 예컨대 아미노산 또는 탄수화물 또는 당 측쇄로 이루어지고, 특이적 3차원 구조적 특성 뿐만 아니라 특이적 전하 특성을 가질 수 있다. 에피토프는 "선형," "비-선형" 또는 "입체형태적"일 수 있다. 한 실시양태에서, 에피토프는 HER3의 도메인 2 내에 있다. 한 실시양태에서, 에피토프는 HER3의 도메인 2 내의 선형 에피토프이다. 한 실시양태에서, 에피토프는 HER3의 도메인 2 내의 비-선형 에피토프이다. 또 다른 실시양태에서, 에피토프는 HER3의 도메인 2 내의 아미노산 잔기를 포함하는 입체형태적 에피토프이다. 한 실시양태에서, 에피토프는 HER3의 도메인 2 (서열 1의 아미노산 208-328) 내의 아미노산 잔기 중 하나 이상, 또는 그의 하위세트를 포함한다. 한 실시양태에서, 에피토프는 적어도 서열 1의 (도메인 2 내의) 아미노산 Lys268을 포함한다. 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 내의 Lys268에 결합할 수 있다.

[0040] 용어 "선형 에피토프"는 단백질과 상호작용 분자 (예컨대, 항체) 사이의 상호작용의 모든 지점이 단백질의 1차 아미노산 서열을 따라 선형으로 발생하는 (즉, 연속적 아미노산) 에피토프를 지칭한다. 항원 상의 원하는 에피토프가 결정되면, 예를 들어 본 발명에 기재된 기술을 이용하여 이러한 에피토프에 대한 항체를 생성할 수

있다. 대안적으로, 발견 과정 동안, 항체의 생성 및 특성화는 원하는 에피토프에 대한 정보를 해석할 수 있다. 이어서, 이러한 정보로부터, 동일한 에피토프에 대한 결합에 대해 항체들을 경쟁적으로 스크리닝할 수 있다. 이를 달성하기 위한 접근법은 서로 경쟁적으로 결합하는 항체, 예를 들어 항원에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체를 발견하기 위한 교차-경쟁 연구를 수행하는 것이다. 교차-경쟁을 기초로 하여 항체를 "비닝(binning)"하기 위한 고처리량 방법이 국제 특허 출원 번호 WO 2003/48731에 기재되어 있다. 당업자가 이해하게 되는 바와 같이, 실질적으로 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 것이 에피토프일 수 있다. 에피토프는 항체가 결합하는 잔기를 포함할 수 있다.

[0041] 용어 "비-선형 에피토프"는 특정한 도메인 내에 (예를 들어, 도메인 1 내에, 도메인 2 내에, 도메인 3 내에 또는 도메인 4 내에) 3-차원 구조를 형성하는 비-연속적 아미노산을 갖는 에피토프를 지칭한다. 한 실시양태에서, 비-선형 에피토프는 도메인 2 내에 있다. 비-선형 에피토프는 또한 2개 이상의 도메인 사이 (예를 들어, 도메인 3-4 사이의 인터페이스)에서 일어날 수 있다. 비-선형 에피토프는 또한 특정한 도메인 내의 3-차원 구조의 결과인 비-연속적 아미노산을 지칭한다. 용어 "입체형태적 에피토프"는 불연속적 아미노산이 2종 이상의 상이한 도메인, 예컨대 도메인 2 및 도메인 4; 또는 도메인 3 및 도메인 4를 포함하는 3차원 배위로 합쳐진 에피토프를 지칭한다. 입체형태적 에피토프에서, 상호작용 지점은 서로 분리된 단백질 상의 아미노산 잔기에 걸쳐 일어난다. 당업자가 이해하게 되는 바와 같이, 분자의 형태를 생성하는 잔기 또는 측쇄가 차지하는 공간은 에피토프가 무엇인지 결정하는 것을 돕는다.

[0042] 일반적으로, 특정한 표적 항원에 특이적인 항체는 우선적으로 단백질 및/또는 거대분자의 복합체 혼합물에서 표적 항원 상의 에피토프를 인식할 것이다.

[0043] 에피토프를 포함하는 제시된 폴리펩티드의 영역은 당업계에 널리 공지된 임의의 다수의 에피토프 맵핑 기술을 이용하여 확인할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey]을 참조한다. 예를 들어, 선형 에피토프는 예를 들어 단백질 분자의 일부에 대응하는 매우 많은 펩티드를 고체 지지체 상에서 동시에 합성하고 펩티드가 지지체 상에 계속 부착된 상태에서 펩티드를 항체와 반응시킴으로써 결정할 수 있다. 이러한 기술은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,708,871; 문헌 [Geysen et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8:3998-4002; Geysen et al., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:78-182; Geysen et al., (1986) Mol. Immunol. 23:709-715]에 기재되어 있다. 이와 유사하게, 입체형태적 에피토프는 예를 들어 수소/중수소 교환, X선 결정학 및 2차원 핵 자기 공명에 의해서와 같이 아미노산의 공간 입체형태를 결정함으로써 용이하게 확인된다. 예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols, 상기 문헌]을 참조한다. 또한, 단백질의 항원 영역은 표준 항원성 및 소수친수성 플롯을 사용하여 확인될 수 있고, 예컨대 옥스포드 몰레큘라 그룹(Oxford Molecular Group)으로부터 입수가 가능한 오미가(Omega) 버전 1.0 소프트웨어 프로그램을 사용하여 계산되는 것이다. 이러한 컴퓨터 프로그램은 항원성 프로파일 결정을 위해 호프/우즈(Hopp/Woods) 방법 (문헌 [Hopp et al., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:3824-3828]); 및 소수친수성 플롯을 위해 카이트-두리틀(Kyte-Doolittle) 기술 (문헌 [Kyte et al., (1982) J. Mol. Biol. 157:105-132])을 이용한다.

[0044] 본원에 사용된 어구 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖거나 동일한 유전자 공급원으로부터 유래된, 항체, 항체 단편, 이중특이적 항체 등을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 또한, 이 용어는 단일 분자 조성물의 항체 분자의 제제를 의미한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타낸다.

[0045] 본원에 사용된 어구 "인간 항체"는 프레임워크 영역 및 CDR 영역이 둘 다 인간 기원의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하면, 불변 영역은 또한 이러한 인간 서열, 예를 들어 인간 배선 서열, 또는 인간 배선 서열의 돌연변이 버전, 또는 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래된 컨센서스 프레임워크 서열을 함유하는 항체 (예를 들어, 문헌 [Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86]에 기재된 바와 같음)로부터 유래된다. 이뮤노글로불린 가변 도메인, 예를 들어, CDR의 구조 및 위치는 널리 공지된 넘버링 방식, 예를 들어 카바트 넘버링 방식, 코티아 넘버링 방식, 또는 카바트 및 코티아의 조합을 이용하여 정의될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat et al.; Lazikani et al., (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948]; Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., (1989) Nature 342:877-883; 및 Al-Lazikani et al., (1997) J.



Mol. Biol. 273:927-948] 참조).

- [0046] 본 발명의 인간 항체는 인간 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이, 또는 안정성 또는 제조를 용이하게 하기 위한 보존적 치환)를 포함할 수 있다.
- [0047] 본원에 사용된 어구 "인간 모노클로날 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역이 둘 다 인간 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 단일 결합 특이성을 나타내는 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 인간 모노클로날 항체는 불멸화 세포에 융합된 인간 중쇄 트랜스젠 및 경쇄 트랜스진을 포함하는 게놈을 갖는 트랜스제닉 비인간 동물, 예를 들어 트랜스제닉 마우스로부터 수득된 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생성된다.
- [0048] 본원에 사용된 어구 "제조합 인간 항체"는 제조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 인간 이뮤노글로불린 유전자에 대한 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 동물 (예를 들어, 마우스), 또는 이로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체, 인간 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들어 트랜스펙토마로부터 단리된 항체, 제조합의 조합형 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 인간 이뮤노글로불린 유전자 서열의 전부 또는 일부를 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 제조합 인간 항체는 프레임워크 및 CDR 영역이 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 실시양태에서, 이러한 제조합 인간 항체를 대상으로 하여 시험관내 돌연변이유발 (또는 인간 Ig 서열에 대해 트랜스제닉인 동물을 사용하는 경우에는 생체내 체세포 돌연변이유발)을 행할 수 있기 때문에, 제조합 항체의  $V_H$  및  $V_L$  영역의 아미노산 서열은 인간 배선  $V_H$  및  $V_L$  서열로부터 유래되고 이와 관련이 있지만, 생체내에서 인간 항체 배선 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.
- [0049] 2개 엔티티 사이에 특이적 결합은  $10^2 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^2 M^{-1}$  이상,  $10^3 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^3 M^{-1}$  이상,  $10^4 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^4 M^{-1}$  이상,  $10^5 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^5 M^{-1}$  이상,  $10^6 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^6 M^{-1}$  이상,  $10^7 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^7 M^{-1}$  이상,  $10^8 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^8 M^{-1}$  이상,  $10^9 M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^9 M^{-1}$  이상,  $10^{10} M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^{10} M^{-1}$  이상,  $10^{11} M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^{11} M^{-1}$  이상,  $10^{12} M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^{12} M^{-1}$  이상,  $10^{13} M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^{13} M^{-1}$  이상,  $10^{14} M^{-1}$  이상,  $5 \times 10^{14} M^{-1}$  이상,  $10^{15} M^{-1}$  이상 또는  $5 \times 10^{15} M^{-1}$  이상의 평형 상수 ( $K_A$ ) ( $k_{on}/k_{off}$ )로의 결합을 의미한다.
- [0050] 어구 "특이적으로 (또는 선택적으로) 결합하다"는 단백질 및 다른 생물체계의 불균질 집단에서의 HER3 결합 항체 및 HER3 수용체의 결합 반응을 지칭한다. 상기 언급된 평형 상수 ( $K_A$ ) 뿐만 아니라, 본 발명의 HER3 결합 항체는 또한 전형적으로  $5 \times 10^{-2} M$  미만,  $10^{-2} M$  미만,  $5 \times 10^{-3} M$  미만,  $10^{-3} M$  미만,  $5 \times 10^{-4} M$  미만,  $10^{-4} M$  미만,  $5 \times 10^{-5} M$  미만,  $10^{-5} M$  미만,  $5 \times 10^{-6} M$  미만,  $10^{-6} M$  미만,  $5 \times 10^{-7} M$  미만,  $10^{-7} M$  미만,  $5 \times 10^{-8} M$  미만,  $10^{-8} M$  미만,  $5 \times 10^{-9} M$  미만,  $10^{-9} M$  미만,  $5 \times 10^{-10} M$  미만,  $10^{-10} M$  미만,  $5 \times 10^{-11} M$  미만,  $10^{-11} M$  미만,  $5 \times 10^{-12} M$  미만,  $10^{-12} M$  미만,  $5 \times 10^{-13} M$  미만,  $10^{-13} M$  미만,  $5 \times 10^{-14} M$  미만,  $10^{-14} M$  미만,  $5 \times 10^{-15} M$  미만 또는  $10^{-15} M$  미만 또는 그보다 낮은 해리율 상수 ( $K_D$ ) ( $k_{off}/k_{on}$ )를 갖고, 비특이적 항원 (예를 들어, HSA)에 대한 결합에 대한 그의 친화도보다 적어도 2배 더 큰 친화도로 HER3에 결합한다.
- [0051] 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 본원에 기재되거나 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, 비아코어 검정, ELISA, FACS, SET) (비아코어 인터내셔널 AB (Biacore International AB, 스웨덴 웁살라))을 이용하여 평가된 바와 같이 3000 pM 미만, 2500 pM 미만, 2000 pM 미만, 1500 pM 미만, 1000 pM 미만, 750 pM 미만, 500 pM 미만, 250 pM 미만, 200 pM 미만, 150 pM 미만, 100 pM 미만, 75 pM 미만, 10 pM 미만, 1 pM 미만의 해리 상수 ( $K_D$ )를 갖는다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 " $K_{assoc}$ " 또는 " $K_a$ "는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합률을 지칭하는 반면, 본원에 사용된 용어 " $K_{dis}$ " 또는 " $K_d$ "는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리율을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 " $K_D$ "는 해리 상수를 지칭하고,  $K_a$ 에 대한  $K_d$ 의 비율 (즉,  $K_d/K_a$ )로부터 구하며, 몰 농도 (M)로 표시된다. 항체에 대한  $K_D$  값은 당업계에 널리 확립된 방법을 이용하여 결정할 수 있다. 항체의  $K_D$ 를 결정하는 방법은 표면 플라즈몬 공명을 이용하거나 또는 바이오센서 시스템, 예컨대 비아코어® 시스템을 이용하는 것이다.

- [0053] 본원에 사용된 용어 "친화도"는 단일 항원 부위에서 항체와 항원 사이의 상호작용의 강도를 지칭한다. 각각의 항원 부위 내에서, 항체 "아암"의 가변 영역은 다수의 부위에서 항원과 약한 비공유 결합력을 통해 상호작용하고; 상호작용이 많을수록 친화도가 강해진다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "결합력"은 항체-항원 복합체의 전반적인 안정성 또는 강도에 대한 유용한 척도를 지칭한다. 이는 항체 에피토프 친화도; 항원 및 항체 둘 다의 원자가; 및 상호작용 부분의 구조적 배열의 3가지 주요 인자에 의해 제어된다. 궁극적으로, 이들 인자는 항체의 특이성, 즉 특정한 항체가 정확한 항원 에피토프에 결합할 가능성을 정의한다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "원자가"는 폴리펩티드에서 잠재적 표적 결합 부위의 수를 지칭한다. 각각의 표적 결합 부위는 하나의 표적 분자 또는 표적 분자 상의 특정 부위 (즉, 에피토프)에 특이적으로 결합한다. 폴리펩티드가 하나 초과 표적 결합 부위를 포함하는 경우에, 각각의 표적 결합 부위는 동일하거나 상이한 분자에 특이적으로 결합할 수 있다 (예를 들어, 상이한 분자, 예를 들어 상이한 항원, 또는 동일한 분자 상의 상이한 에피토프에 결합할 수 있음).
- [0056] 본원에 사용된 어구 "억제 항체"는 HER3과 결합하고, HER3 신호전달의 생물학적 활성을 억제하는, 예를 들어 포스포-HER3 또는 포스포-Akt 검정에서, 예를 들어 HER3 유도된 신호전달 활성을 감소시키고/거나, 저하시키고/거나, 억제하는 항체를 지칭한다. 검정의 예는 하기 실시예에서 보다 상세하게 기재된다. 따라서, 당업계에 공지된 및 본원에 기재된 방법론에 따라 결정된 바와 같이 이들 HER3 기능적 특성 (예를 들어, 생화학적, 면역화학적, 세포, 생리학적 또는 다른 생물학적 활성 등) 중 하나 이상을 "억제하는" 항체가 항체의 부재 하에 (예를 들어, 또는 비관련 특이성의 대조 항체가 존재하는 경우에) 나타나는 것과 비교하여 특정한 활성이 통계적으로 유의하게 감소하는 것과 관련이 있는 것으로 이해될 것이다. HER3 활성을 억제하는 항체는 측정된 파라미터의 적어도 10%, 적어도 50%, 80% 또는 90%만큼 통계적으로 유의한 감소를 일으키고, 특정 실시양태에서 본 발명의 항체는 세포 HER3 인산화 수준의 감소에 의해 증명된 바와 같이 HER3 기능적 활성을 95%, 98% 또는 99% 초과하여 억제할 수 있다.
- [0057] 어구 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다 (예를 들어, HER3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 HER3 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, HER3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원에 대해 교차 반응성을 가질 수 있다. 또한, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0058] 어구 "보존적으로 변형된 변이체"는 아미노산 및 핵산 서열 둘 다에 적용된다. 특정한 핵산 서열과 관련하여, 보존적으로 변형된 변이체는 동일하거나 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 지칭하거나, 또는 핵산이 아미노산 서열을 코딩하지 않는 경우에는 본질적으로 동일한 서열을 지칭한다. 유전자 코드의 축중성 때문에, 수많은 기능적으로 동일한 핵산이 임의의 주어진 단백질을 코딩한다. 예를 들어, 코돈 GCA, GCC, GCG 및 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 코딩한다. 따라서, 코돈에 의해 알라닌이 지정되는 모든 위치에서, 코돈은 코딩되는 폴리펩티드를 변경하지 않으면서, 기재된 임의의 상응하는 코돈으로 변경될 수 있다. 이러한 핵산 변이는 보존적으로 변형된 변이의 한 종인 "침묵 변이"이다. 폴리펩티드를 코딩하는 본원의 모든 핵산 서열은 또한 핵산의 모든 가능한 침묵 변이를 기재한다. 당업자는 핵산 내의 각각의 코돈 (통상적으로 메티오닌에 대한 유일한 코돈인 AUG, 및 통상적으로 트립토판에 대한 유일한 코돈인 TGG 제외)이 기능적으로 동일한 분자를 생성하도록 변형될 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 각각의 침묵 변이는 각각의 기재된 서열에 내포된다.
- [0059] 폴리펩티드 서열의 경우, "보존적으로 변형된 변이체"는 아미노산을 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환시키는, 폴리펩티드 서열에 대한 개별 치환, 결실 또는 부가를 포함한다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표가 당업계에 널리 공지되어 있다. 이러한 보존적으로 변형된 변이체는 본 발명의 다형성 변이체, 중간 상동체 및 대립유전자에 부가적인 것이고 이들을 제외하지 않는다. 하기 8개의 균은 서로에 대해 보존적 치환인 아미노산을 함유한다: 1) 알라닌 (A), 글리신 (G); 2) 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E); 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q); 4) 아르기닌 (R), 리신 (K); 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V); 6) 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 트립토판 (W); 7) 세린 (S), 트레오닌 (T); 및 8) 시스테인 (C), 메티오닌 (M) (예를 들어, 문헌 [Creighton, Proteins (1984)] 참조). 일부 실시양태에서, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특성에 유의하게 영향을 미치지 않거나 이를 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭하는데 사용된다.
- [0060] 용어 "교차-경쟁하다" 및 "교차-경쟁하는"은 항체 또는 그의 단편이 표준 경쟁적 결합 검정에서 HER3에 대한 다

른 항체 또는 그의 단편의 결합을 방해하는 능력을 의미하도록 본원에서 교환가능하게 사용된다.

- [0061] 항체 또는 그의 단편이 HER3에 대한 또 다른 항체 또는 그의 단편의 결합을 방해할 수 있는 능력 또는 정도, 및 이로써 본 발명에 따라 교차-경쟁하는 것으로 말해질 수 있는지 여부는 표준 경쟁 결합 검정을 이용하여 결정할 수 있다. 적합한 검정 중 하나는 표면 플라즈몬 공명 기술을 이용하여 상호작용의 정도를 측정할 수 있는 비아코어 기술 (예를 들어, 비아코어 3000 기기 (비아코어, 스웨덴 옘살라)를 사용함)의 이용을 포함한다. 교차-경쟁을 측정하기 위한 또 다른 검정은 ELISA-기반 접근법을 이용한다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "최적화된"은, 뉴클레오티드 서열이 생산 세포 또는 유기체, 일반적으로는 진핵 세포, 예를 들어 피키아(*Pichia*)의 세포, 트리코더마(*Trichoderma*)의 세포, 차이니스 햄스터 난소 세포 (CHO) 또는 인간 세포에 바람직한 코돈을 사용하여 아미노산 서열을 코딩하도록 변경된 것을 의미한다. 최적화된 뉴클레오티드 서열은 출발 뉴클레오티드 서열에 의해 본래 코딩되는 아미노산 서열 ("모" 서열이라고도 공지됨)을 완전하게 또는 가능한 한 많이 보유하도록 조작된다.
- [0063] 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯 및 RIA를 비롯한 다양한 종의 HER3을 향한 항체의 결합 능력을 평가하기 위한 표준 검정이 당업계에 공지되어 있다. 적합한 검정은 실시예에 상세하게 기재된다. 또한, 항체의 결합 동역학 (예를 들어, 결합 친화도)은 당업계에 공지된 표준 검정, 예컨대 비아코어 분석, 또는 FACS 상대 친화도 (스캐차드)에 의해 평가될 수 있다. HER3의 기능적 특성에 대한 항체의 효과를 평가하기 위한 검정 (예를 들어, HER3 신호 경로를 조정하는 수용체 결합 검정)은 실시예에서 추가로 상세하게 기재된다.
- [0064] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 어구 "동일한 퍼센트", 또는 "동일성 퍼센트"는 동일한 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 2개의 서열은, 비교 윈도우 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대한 상응하도록 비교하고 정렬하여 하기 서열 비교 알고리즘 중 하나를 이용하거나 또는 수동 정렬 및 육안 검사에 의해 결정하는 경우, 2개의 서열이 명시된 백분율의 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드 (즉, 명시된 영역에 걸쳐서 또는 명시되지 않은 경우에는 전체 서열에 걸쳐서 60%의 동일성, 임의로는 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%의 동일성)를 가질 경우에 "실질적으로 동일한" 것이다. 임의로, 동일성은 적어도 약 50개 뉴클레오티드 (또는 10개 아미노산) 길이의 영역에 걸쳐, 또는 보다 바람직하게는 100개 내지 500개 또는 1000개 또는 그 초과 뉴클레오티드 (또는 20개, 50개, 200개 또는 그 초과 아미노산) 길이에 걸쳐 존재한다.
- [0065] 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열이 시험 서열과 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 이용하는 경우에, 시험 및 참조 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요한 경우에는 하위서열 좌표를 지정하고, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터를 지정한다. 디폴트 프로그램 파라미터를 사용할 수 있거나, 또는 대안적 파라미터를 지정할 수 있다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 파라미터를 기초로 하여 참조 서열에 대한 시험 서열의 서열 동일성 퍼센트를 계산한다.
- [0066] 본원에 사용된 "비교 윈도우"는 2개의 서열을 최적으로 정렬시킨 후에 인접 위치의 동일 수의 참조 서열과 서열을 비교할 수 있는, 20개 내지 600개, 일반적으로는 약 50개 내지 약 200개, 보다 일반적으로는 약 100개 내지 약 150개로 이루어진 군으로부터 선택된 인접 위치의 수 중 임의의 하나의 절편에 대한 언급을 포함한다. 비교를 위한 서열 정렬 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 예를 들어 문헌 [Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c]의 국부 상동성 알고리즘, 문헌 [Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443]의 상동성 정렬 알고리즘, 문헌 [Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444]의 유사성 검색 방법, 이들 알고리즘의 전산화 실행 (위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics Software Package)의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA, 제네틱스 컴퓨터 그룹 (Genetics Computer Group, 위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575)) 또는 수동 정렬 및 육안 검사 (예를 들어, 문헌 [Brent et al., (2003) Current Protocols in Molecular Biology] 참조)에 의해 수행될 수 있다.
- [0067] 서열 동일성 및 서열 유사성 퍼센트를 결정하는데 적합한 알고리즘의 2가지 예는 각각 문헌 [Altschul et al., (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402; 및 Altschul et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410]에 기재된 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생물 정보 센터 (National Center for Biotechnology Information)를 통해 공개적으로 입수가능하다. 상기 알고리즘은 먼저 데이터베이스 서열 내 동일한 길이의 워드와 정렬되는 경우에 일부 양수 값의 역치 점수 T에 매칭되거나 이를 충족시키는, 질의 서열 내의 길이 W의 짧은 워드들을 확인함으로써 높은 점수의 서열 쌍 (HSP)을 확인하는 것을 포함한다. T는 이웃 워드 점수 역치를 지칭한다 (문헌 [Altschul et al., 상기 문헌]). 이들 초기 이웃 워드 히트는 이것을 함유하는 더 긴 HSP를 찾는 검색을 개시하기 위한 시드로 작용한다. 워드 히트는 누적 정렬 점수가 증가될 수 있는 한, 각각의 서열을 따라 양쪽 방향으로 연장된다. 누적 점수는 뉴클레오티드 서열에 대해

파라미터 M (매칭 잔기의 쌍에 대한 보상 점수, 항상 > 0) 및 N (미스매칭 잔기에 대한 페널티 점수, 항상 < 0)을 사용하여 계산한다. 아미노산 서열의 경우에는 점수화 행렬을 이용하여 누적 점수를 계산된다. 누적 정렬 점수가 그의 최대 달성 값으로부터 X의 양만큼 하락하거나; 하나 이상의 음의 값으로 점수화된 잔기 정렬의 축적으로 인해 누적 점수가 0 이하로 떨어지거나; 또는 어느 한쪽의 서열의 끝에 도달한 경우에, 각 방향으로의 워드 히트의 연장이 중단된다. BLAST 알고리즘 파라미터 W, T 및 X는 정렬의 감도 및 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램 (뉴클레오티드 서열의 경우)은 디폴트로서 워드길이 (W) 11, 기대값 (E) 10, M=5, N=-4 및 양쪽 가닥의 비교를 사용한다. 아미노산 서열의 경우, BLASTP 프로그램은 디폴트로서 워드 길이 3, 및 기대값 (E) 10, 및 BLOSUM62 점수화 매트릭스 (문헌 [Henikoff and Henikoff, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915] 참조) 정렬 (B) 50, 기대값 (E) 10, M=5, N=-4, 및 양쪽 가닥의 비교를 사용한다.

[0068] BLAST 알고리즘은 또한 2개의 서열 사이의 유사성에 대한 통계적 분석을 수행한다 (예를 들어, 문헌 [Karlin and Altschul, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787] 참조). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 한 척도는 2개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 사이의 매칭이 우연히 발생할 확률을 나타내는 최소 합계 확률 (P(N))이다. 예를 들어, 핵산은 참조 핵산에 대한 시험 핵산의 비교에서의 최소 합계 확률이 약 0.2 미만, 보다 바람직하게는 약 0.01 미만, 가장 바람직하게는 약 0.001 미만인 경우에 참조 서열과 유사한 것으로 간주된다.

[0069] 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 퍼센트는 또한 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 이용하는 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller, (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17]의 알고리즘을 이용하여 결정할 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 퍼센트는 GCG 소프트웨어 패키지 (www.gcg.com에서 이용가능함) 내의 GAP 프로그램에 혼입된 문헌 [Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453]의 알고리즘을 이용하여, 블로섬(Blossom) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하여 결정할 수 있다.

[0070] 상기 나타낸 서열 동일성 백분율 이외에, 2개의 핵산 서열 또는 폴리펩티드가 실질적으로 동일하다는 또 다른 표시는 제1 핵산에 의해 코딩된 폴리펩티드가 하기 기재된 바와 같이 제2 핵산에 의해 코딩된 폴리펩티드에 대해 생성된 항체와 면역학적으로 교차 반응성이라는 것이다. 따라서, 폴리펩티드는 전형적으로, 예를 들어 2개의 펩티드가 보존적 치환에 의해서만 상이한 경우에 제2 폴리펩티드와 실질적으로 동일하다. 2개의 핵산 서열이 실질적으로 동일하다는 또 다른 지표는, 2개의 분자 또는 이들의 상보체가 하기 기재된 바와 같이 엄격한 조건 하에 서로 혼성화된다는 것이다. 2개의 핵산 서열이 실질적으로 동일하다는 또 다른 지표는 동일한 프라이머를 사용하여 서열을 증폭시킬 수 있다는 것이다.

[0071] 어구 "핵산"은 본원에서 용어 "폴리뉴클레오티드"와 교환가능하게 사용되고, 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 및 그의 중합체를 지칭한다. 상기 용어는 공지된 뉴클레오티드 유사체 또는 변형된 핵분 잔기 또는 연결을 함유하고, 합성, 자연 발생 및 비-자연 발생이며, 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 가지며, 참조 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 핵산을 포함한다. 이러한 유사체의 예는 포스포로티오에이트, 포스포르아미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오티드, 펩티드-핵산 (PNA)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0072] 달리 나타내지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 또한 명시적으로 나타낸 서열 뿐만 아니라 그의 보존적으로 변형된 변이체 (예를 들어, 축중성 코돈 치환) 및 상보적 서열까지도 함축적으로 포함한다. 구체적으로, 하기 상세하게 기재된 바와 같이, 축중성 코돈 치환은 1개 이상의 선택된 (또는 모든) 코돈의 제3의 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성하여 달성될 수 있다 (문헌 [Batzer et al., (1991) Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka et al., (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608; 및 Rossolini et al., (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98]).

[0073] 어구 "작동가능하게 연결된"은 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, DNA) 절편 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 전형적으로, 이것은 전사되는 서열에 대한 전사 조절 서열의 기능적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서 서열이 적절한 숙주 세포 또는 다른 발현 시스템에서 코딩 서열의 전사를 자극하거나 조정하는 경우, 이것은 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이다. 일반적으로, 전사되는 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터 전사 조절 서열은 전사되는 서열에 물리적으로 인접하여 위치하며, 즉 이들은 시스-작용성이다. 그러나, 일부 전사 조절 서열, 예컨대 인핸서는 이것이 전사를 증진시키는 코딩 서열에 물리적으로 인접하거나 근접하여 위치할 필요가 없다.



- [0074] 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하도록 본원에서 교환가능하게 사용된다. 상기 용어는 1개 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적인 화학적 모방체인 아미노산 중합체 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체 및 비-자연 발생 아미노산 중합체에 적용된다. 달리 나타내지 않는 한, 특정한 폴리펩티드 서열은 또한 그의 보존적으로 변형된 변이체도 내재적으로 포함한다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함한다. 비-인간 동물은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류 및 파충류를 포함한다. 언급되는 경우를 제외하고, 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본원에서 교환가능하게 사용된다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "항암제"는 세포독성제, 화학요법제, 방사선요법 및 방사선치료제, 표적화 항암제, 및 면역요법제를 포함하여, 세포 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는데 사용될 수 있는 임의의 작용제를 지칭한다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "종양"은 신생물성 세포 성장 및 증식 (악성이든 또는 양성이든), 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다.
- [0078] 본원에 사용된 용어 "항종양 활성"은 종양 세포 증식, 생존력, 또는 전이성 활성의 비율의 감소를 지칭한다. 항종양 활성을 보여주는 가능한 방식은 요법 동안 비정상 세포의 성장 속도의 감소 또는 종양 크기 안정성 또는 감소를 보여주는 것이다. 이러한 활성은 이중이식편 모델, 동종이식편 모델, MMTV 모델, 및 항종양 활성을 조사하기 위한 당업계에 공지된 다른 모델을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 승인된 시험관내 또는 생체내 종양 모델을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "악성종양"은 비-양성 종양 또는 암을 지칭한다.
- [0080] 본원에 사용된 용어 "암"은 탈조절되거나 탈제어된 세포 성장을 특징으로 하는 악성종양을 지칭한다. 예시적인 암은 암종, 육종, 백혈병 및 림프종을 포함한다. 용어 "암"은 원발성 악성 종양 (예를 들어, 그 세포가 대상체의 본래 종양의 부위 이외의 다른 신체 내의 부위로 이동하지 않은 종양) 및 속발성 악성 종양 (예를 들어, 전이, 즉 종양 세포가 본래 종양의 부위와 상이한 2차 부위로 이동함으로써 발생하는 종양)을 포함한다.
- [0081] 본 발명의 다양한 측면은 하기 섹션 및 서브섹션에서 보다 상세하게 기재된다.
- [0082] HER 수용체의 구조 및 활성화 메카니즘
- [0083] 모든 4가지 HER 수용체는 세포의 리간드-결합 도메인, 단일 트랜스-막 도메인 및 세포질 티로신 키나제-함유 도메인을 갖는다. HER3의 키나제 도메인은 중요 아미노산의 치환을 함유하여 키나제 활성이 결핍되어 있더라도 HER 수용체의 세포내 티로신 키나제 도메인은 고도로 보존된다 (문헌 [Guy et al., (1994): PNAS 91, 8132-8136]). HER 수용체의 리간드-유도된 이량체화는 키나제의 활성화, C-말단 꼬리에서의 티로신 잔기 상의 수용체 인산전이에 이어 세포내 신호전달 이펙터의 동원 및 활성화를 유도한다 (문헌 [Yarden and Sliwkowski, (2001) Nature Rev 2, 127-137; Jorissen et al., (2003) Exp Cell Res 284, 31-53]).
- [0084] HER의 세포의 도메인의 결정 구조는 리간드-유도된 수용체 활성화의 과정에 대한 일부 견해를 제공하였다 (문헌 [Schlessinger, (2002) Cell 110, 669-672]). 각각의 HER 수용체의 세포의 도메인은 4가지 서브도메인으로 이루어진다: 서브도메인 I 및 III는 리간드-결합 부위의 형성에 협력하는 반면, 서브도메인 II (및 아마도 또한 서브도메인 IV)는 직접적인 수용체-수용체 상호작용을 통해 수용체 이량체화에 참여한다. 리간드-결합된 HER1의 구조에서, 서브도메인 II의  $\beta$  헤어핀 (이량체화 루프라 지칭됨)은 수용체 이량체화를 매개하는 파트너 수용체의 이량체화 루프와 상호작용한다 (문헌 [Garrett et al., (2002) Cell 110, 763-773; Ogiso et al., (2002) Cell 110, 775-787]). 대조적으로, 불활성 HER1, HER3 및 HER4의 구조에서, 이량체화 루프는 리간드의 부재 하에 수용체 이량체화를 방지하는 서브도메인 IV와의 분자내 상호작용에 참여한다 (문헌 [Cho and Leahy, (2002) Science 297, 1330-1333; Ferguson et al., (2003) Mol Cell 12, 541-552; Bouyan et al., (2005) PNAS102, 15024-15029]). HER2의 구조는 HER 사이에서 특유하다. 리간드의 부재 하에, HER2는 다른 HER 수용체와 상호작용할 수 있는 돌출 이량체화 루프를 갖는 HER1의 리간드-활성화 상태를 닮은 입체형태를 갖는다 (문헌 [Cho et al., (2003) Nature 421, 756-760; Garrett et al., (2003) Mol Cell 11, 495-505]). 이는 HER2의 증강된 이중이량체화 능력을 설명할 수 있다.
- [0085] HER 수용체 결정 구조가 HER 수용체 동종- 및 이중이량체화에 대한 모델을 제공하더라도, 다른 것보다 일부 HER 동종- 및 이중이량체의 보급에 대한 배경 (문헌 [Franklin et al., (2004) Cancer Cell 5, 317-328]) 뿐만 아니라 수용체 이량체화 및 자가억제에서 각각의 도메인의 역할 (문헌 [Burgess et al., (2003) Mol Cell 12, 541-552; Mattoon et al., (2004) PNAS101, 923-928])은 다소 명확하지 않다.

- [0086] HER3 구조 및 에피토프
- [0087] 항-HER3 항체에 결합하는 입체형태적 에피토프는 이전에 PCT/EP2011/064407, 및 USSN: 61/375408 (둘 다 2011년 8월 22일에 출원되었으며, 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. HER3 항체 단편과 복합체화된 HER3이 말단절단된 형태의 3차원 구조는 HER3의 도메인 2 및 도메인 4를 포함하는 입체형태적 에피토프를 보여주었다.
- [0088] 본 발명은 HER3의 도메인 2 내의 선형, 비-선형 또는 입체형태적 에피토프에 결합하는 추가 부류의 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 이들 항체 또는 그의 단편은 HER3과 상호작용하여 리간드 의존성 및 리간드 비의존성 신호 전달을 둘 다 억제한다.
- [0089] HER3에 결합된 도메인 2 항체 또는 그의 단편의 결정 구조를 조사하기 위해, HER3의 결정을 적합한 숙주 세포에서 HER3 또는 그의 변이체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 발현시킨 후에 관련 HER3 표적화 Fab의 존재 하에 정제된 단백질(들)을 결정화시켜 제조될 수 있다. 바람직하게는 HER3 폴리펩티드는 세포의 도메인 (인간 폴리펩티드의 아미노산 20 내지 640 (서열 1) 또는 그의 말단절단된 버전, 바람직하게는 아미노산 20-640 포함)을 함유하지만 막횡단 및 세포내 도메인이 결핍되어 있다.
- [0090] HER3 폴리펩티드는 또한 예를 들어 추출 및 정제에서 도움을 주기 위해 융합 단백질로 생산될 수 있다. 융합 단백질 파트너의 예는 글루타티온-S-트랜스퍼라제 (GST), 히스티딘 (HIS), 헥사히스티딘 (6HIS), GAL4 (DNA 결합 및/또는 전사 활성화 도메인) 및 베타-갈락토시다제를 포함한다. 또한, 융합 단백질 서열의 제거를 허용하기 위해 융합 단백질 파트너와 관심 단백질 서열 사이에 단백질분해적 절단 부위를 포함하는 것이 또한 편리할 수 있다.
- [0091] 발현 후에, 단백질은 예를 들어 고정화된 금속 친화성 크로마토그래피, 이온-교환 크로마토그래피 및/또는 겔 여과에 의해 정제되고/거나 농축될 수 있다.
- [0092] 단백질(들)은 본원에 기재된 기술을 이용하여 결정화될 수 있다. 통상적으로, 결정화 과정에서, 단백질 용액을 함유하는 점적액을 결정화 완충제와 혼합하고, 밀봉된 용기에서 평형화되도록 한다. 평형은 공지된 기술, 예컨대 "행잉 드롭(hanging drop)" 또는 "시팅 드롭(sitting drop)" 방법에 의해 달성될 수 있다. 이러한 방법에서, 점적액은 훨씬 더 큰 결정화 완충제의 저장소 위에 매달리거나 또는 옆에 위치하고, 평형은 증기 확산을 통해 달성된다. 대안적으로, 평형은 다른 방법에 의해, 예를 들어 오일 하에서 반투과성 막을 통해, 또는 자유-인터페이스 확산에 의해 일어날 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Chayen et al., (2008) Nature Methods 5, 147 - 153] 참조).
- [0093] 결정이 수득되면, 구조를 공지된 X선 회절 기술에 의해 해석할 수 있다. 다수의 기술은 화학적으로 변형된 결정, 예컨대 상을 근사화시키기 위한 중원자 유도체화에 의해 변형된 것을 이용한다. 실제로, 결정은 중금속 원자 염 또는 유기금속 화합물, 예를 들어 납 클로라이드, 금 티오말레이트, 티메로살 또는 우라닐 아세테이트 (이는 결정을 통해 확산될 수 있음)를 함유하는 용액에 침지되고, 단백질의 표면에 결합한다. 이어서, 결합된 중금속 원자(들)의 위치(들)는 침지된 결정의 X선 회절 분석에 의해 결정될 수 있다. 결정의 원자 (산란 중심)에 의해 X선의 단색 빔의 회절에서 수득한 패턴은 수학 방정식으로 해석하여 수학적 좌표를 제공할 수 있다. 회절 데이터를 이용하여 결정의 반복 단위의 전자 밀도 지도를 계산한다. 상 정보를 수득하는 또 다른 방법은 분자 대체로 공지된 기술을 이용하는 것이다. 이러한 방법에서, 회전 및 번역 알고리즘은 관련된 구조로부터 유래된 검색 모델에 적용되어 관심 단백질에 대한 대략적인 배향을 생성한다 (문헌 [Rossmann, (1990) Acta Crystals A 46, 73-82] 참조). 전자 밀도 지도는 결정의 단위 셀 내에 개별 원자의 위치를 확립하는데 사용된다 (문헌 [Blundel et al., (1976) Protein Crystallography, Academic Press]).
- [0094] HER3의 세포의 도메인의 대략적인 도메인 경계는 하기와 같다; 도메인 1: 아미노산 20-207; 도메인 2: 아미노산 208-328; 도메인 3: 아미노산 329-498; 및 도메인 4: 아미노산 499-642. HER3 및 항체의 3차원 구조는 잠재적 HER3 조절체를 위한 표적 결합 부위의 확인을 허용한다. 바람직한 표적 결합 부위는 HER3의 활성화에 관련된 것이다. 한 실시양태에서, 표적 결합 부위는 HER3의 도메인 2 내에 위치한다. 따라서 도메인 2에 결합하는 항체 또는 그의 단편은 예를 들어 그 자신 또는 다른 HER3 도메인에 대한 도메인의 상대적 위치를 변형시킴으로써 HER3 활성화를 조절할 수 있다. 따라서 도메인 2 내의 아미노산 잔기에 대한 항체 또는 그의 단편의 결합은 단백질이 활성화를 방지하거나 또는 파트너 (예를 들어, HER2)를 이량체화시키면서 이량체화를 방지하는 배위를 채택하도록 할 수 있다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 항체 또는 그의 단편이 보조수용체 (HER1, HER2 및 HER4를 포함하나

이에 제한되지는 않음)와 HER3의 상호작용을 방지하도록 HER3의 특정 입체형태적 상태를 인식한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3 수용체를 불활성 또는 폐쇄된 상태로 안정화시킴으로써 보조수용체와 HER3의 상호작용을 방지한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 내의 아미노산 잔기에 결합함으로써 HER3 수용체를 안정화시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 도메인 2 (서열 1의 아미노산 208-328) 내의 HER3 아미노산 잔기, 또는 그의 하위세트를 포함하는 에피토프를 갖는 인간 HER3 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 도메인 2 (서열 1의 아미노산 208-328) 내의 아미노산 잔기 내에 있거나 또는 이와 중첩되는 아미노산에 결합한다. 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 내의 Lys 268에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 내의 선형 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 내의 비-선형 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 내의 입체형태적 에피토프에 결합한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2 내의 이량체화 루프가 보조수용체와의 이량체화에 이용될 수 없도록 HER3의 도메인 2 내의 에피토프에 결합한다. 동중- 또는 이종이량체 형성의 실패는 신호 전달 활성화의 실패로 이어진다.

[0097] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 활성 또는 불활성 상태의 HER3의 도메인 2 내의 에피토프를 결합할 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3 수용체의 도메인 2 내의 에피토프에 결합하며, 여기서 HER3 수용체에 대한 항체 또는 그의 단편의 결합은 보조수용체와의 이량체화를 허용하여 불활성 수용체-수용체 복합체를 형성한다. 불활성 수용체-수용체 복합체의 형성은 리간드-비의존성 신호 전달의 활성화를 방지한다. 예를 들어, 리간드-비의존성 신호 전달에서, HER3은 불활성 상태로 존재할 수 있으나, HER2의 과다발현은 HER2-HER3 복합체 형성을 일으키고, 하지만 이들 생성된 복합체는 불활성이고, 리간드-비의존성 신호 전달의 활성화를 방지한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 항체와 접촉하거나 항체에 의해 매립되는 잔기를 함유하는 도메인(들)/영역(들)은 HER3 (예를 들어, 야생형 항원) 내의 특정 잔기를 돌연변이시키고, 항체 또는 그의 단편이 돌연변이된 또는 변이체 HER3 단백질에 결합할 수 있는지 여부를 결정하거나 또는 야생형으로부터의 친화도의 변화를 측정하여 확인할 수 있다. 다수의 개별 돌연변이를 만들어 결합에서 직접적인 역할을 수행하거나 또는 돌연변이가 항체와 항원 사이의 결합에 영향을 미칠 수 있도록 항체와 충분히 인접한 잔기를 확인할 수 있다. 이들 아미노산에 대한 지식으로부터, 항체와 접촉하거나 항체에 의해 매립되는 잔기를 함유하는 항원 (HER3)의 도메인(들) 또는 영역(들)이 설명될 수 있다. 공지된 기술, 예컨대 알라닌-스캐닝을 이용하는 돌연변이유발은 기능상 적절한 에피토프를 정의하는 것을 도울 수 있다. 아르기닌/글루탐산 스캐닝 프로토콜을 이용하는 돌연변이유발이 또한 이용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Nanevich et al., (1995), J. Biol. Chem. 270(37):21619-21625 및 Zupnick et al., (2006), J. Biol. Chem. 281(29):20464-20473] 참조). 일반적으로, 아르기닌 및 글루탐산은 야생형 폴리펩티드 내의 아미노산을 치환하고 (전형적으로 개별적으로), 이는 이들 아미노산이 하전되고 부피가 커서 돌연변이가 도입되는 항원의 영역에서 항원 결합 단백질과 항원 사이의 결합을 파괴할 가능성을 갖기 때문이다. 야생형 항원 내에 존재하는 아르기닌은 글루탐산으로 교체된다. 다양한 이러한 개별 돌연변이체를 얻고, 수집한 결합 결과를 결합에 영향을 미치는 잔기가 무엇인지 결정하기 위해 분석할 수 있다. 일련의 돌연변이체 HER3 항원을 생성할 수 있고, 여기서 각각의 돌연변이체 항원은 단일 돌연변이를 가졌다. 다양한 HER3 항체 또는 그의 단편과 각각의 돌연변이체 HER3 항원의 결합을 측정하여 선택된 항체 또는 그의 단편이 야생형 HER3 (서열 1)에 결합하는 능력과 비교할 수 있다. 이러한 돌연변이체의 예, 예를 들어 Lys 268 Als 돌연변이체는 하기 실시예 섹션에 나타난다.

[0100] 본원에 사용된 항체 또는 그의 단편과 돌연변이체 또는 변이체 HER3 사이의 결합의 변경 (예를 들어, 감소 또는 증가)은 항원 결합 단백질의 결합 친화도의 변화 (예를 들어, 하기 실시예에 기재된 비아코어 시험 또는 비드 기반 검정과 같은 공지된 방법에 의해 측정되는 바와 같음), EC<sub>50</sub>의 변화, 및/또는 총 결합 능력의 변화 (예를 들어 감소) (예를 들어, 항원 결합 단백질 농도 대 항원 농도의 플롯에서 B<sub>max</sub>의 감소에 의해 증명됨)가 존재함을 의미한다. 결합의 유의한 변경은 돌연변이된 잔기가 항체 또는 그의 단편에 대한 결합에 관련된다는 것을 나타낸다.

[0101] 일부 실시양태에서, 결합의 유의한 감소는 항체 또는 그의 단편 및 돌연변이체 HER3 항원 사이의 결합 친화도,

EC<sub>50</sub> 및/또는 능력이 항체 또는 그의 단편 및 야생형 HER3 (예를 들어, 서열 1) 사이의 결합과 비교하여 10% 초과, 20% 초과, 40% 초과, 50% 초과, 55% 초과, 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과하여 감소되는 것을 의미한다.

- [0102] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편의 결합은 야생형 HER3 단백질 (예를 들어, 서열 1)과 비교하여 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과)의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER3 단백질의 경우에 유의하게 감소 또는 증가한다.
- [0103] 변이체 형태가 서열 1에 나타난 야생형 서열과 관련하여 언급될지라도, HER3의 대립 유전자 또는 스플라이스 변이체에서 아미노산이 달라질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 대립유전자 형태의 HER3에 대해 유의하게 변경된 결합 (예를 들어, 보다 낮은 또는 보다 높은 결합)을 나타내는 항체 또는 그의 단편이 또한 고려된다.
- [0104] 항체의 일반적인 구조적 측면 뿐만 아니라, 파라토프와 에피토프 사이의 보다 특정한 상호작용이 구조적 접근법을 통해 조사될 수 있다. 한 실시양태에서, CDR의 구조는 파라토프에 기여하며, 이를 통해 항체가 에피토프에 결합할 수 있다. 이러한 파라토프의 형태는 다수의 방식으로 결정될 수 있다. 종래의 구조적 조사 접근법, 예컨대 NMR 또는 X선 결정학이 이용될 수 있다. 이러한 접근법은 파라토프 단독 또는 에피토프에 결합되어 있는 파라토프의 형태를 조사할 수 있다. 대안적으로, 분자 모델이 인 실리코 생성될 수 있다. 구조는 상업용 패키지, 예컨대 엑셀리스(Accelrys) (캘리포니아주 샌디에고)로부터의 InsightII 모델링 패키지의 도움으로 상동성 모델링을 통해 생성될 수 있다. 간략하게, 조사될 항체의 서열을 이용하여 공지된 구조의 단백질의 데이터베이스, 예컨대 단백질 데이터 뱅크를 검색할 수 있다. 공지된 구조를 갖는 상동 단백질을 확인한 후에, 이들 상동 단백질을 모델링 주형으로 사용한다. 각각의 가능한 주형을 정렬시킬 수 있으며, 이에 따라 주형 사이의 서열 정렬을 기반으로 한 구조가 생산된다. 이어서, 미지의 구조를 갖는 항체의 서열을 이들 주형과 정렬시켜 미지의 구조를 갖는 항체에 대한 분자 모델을 생성할 수 있다. 당업자가 이해하게 되는 바와 같이, 이러한 인 실리코 구조를 생성하기 위한 다수의 대안적인 방법이 존재하며, 이들 중 임의의 것이 이용될 수 있다. 예를 들어, QUANTA (폴리젠 코퍼레이션(Polygen Corp.)), 메사추세츠주 윌섬) 및 CHARM (문헌 [Brooks et al., (1983), J. Comp. Chem. 4:187])을 이용하는 허여된 미국 특허 번호 5,958,708 (Hardman et al.) (그의 전체내용이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것과 유사한 방법이 이용될 수 있다.
- [0105] 가능한 파라토프가 에피토프에 결합할 것인지의 여부 및 어떻게 잘 결합할지를 결정하는데 에피토프의 형태가 중요할 뿐만 아니라, 에피토프와 파라토프 사이의 상호작용 그 자체가 변이체 항체를 설계하는데 큰 정보의 공급원이다. 당업자가 이해하게 되는 바와 같이, 이러한 상호작용을 연구할 수 있는 다양한 방식이 존재한다. 한가지 방식은 아마도 상기 기재된 바와 같이 생성된 구조 모델을 사용하고, 이어서 프로그램, 예컨대 InsightII (엑셀리스, 캘리포니아주 샌디에고) (도킹 모듈을 가지며, 다른 것들 중에서 파라토프 및 그의 에피토프 사이의 입체형태적 및 배향적 공간에 대한 몬테 카를로(Monte Carlo) 검색을 수행할 수 있음)을 이용하는 것이다. 그 결과로 에피토프가 파라토프와 상호작용하는지의 여부 및 어떻게 상호작용하는지 평가할 수 있다. 한 실시양태에서, 오직 에피토프의 단편 또는 변이체가 관련 상호작용을 결정하는 것을 돕는데 사용된다. 한 실시양태에서, 전체 에피토프는 파라토프와 에피토프 사이의 상호작용의 모델링에 사용된다.
- [0106] 이들 모델링된 구조를 이용하여, 에피토프와 파라토프 사이의 상호작용에서 가장 중요한 잔기를 예측할 수 있다. 이에 따라, 한 실시양태에서, 항체의 결합 특성을 변경시키기 위해 어떠한 잔기를 변화시킬지 용이하게 선택할 수 있다. 예를 들어, 도킹 모델로부터 파라토프의 특정 잔기의 측쇄가 에피토프의 결합을 입체적으로 방해할 수 있음이 분명해질 수 있으며, 이에 따라 이들 잔기를 보다 작은 측쇄를 갖는 잔기로 변경시키는 것이 유익할 수 있다. 이는 다수의 방식으로 결정할 수 있다. 예를 들어, 간단하게 2개의 모델을 관찰하고, 관능기 및 근접성을 기반으로 상호작용을 평가할 수 있다. 대안적으로, 보다 유리한 에너지 상호작용을 수득하기 위해 상기 기재된 바와 같이 에피토프 및 파라토프의 반복되는 쌍 형성을 수행할 수 있다. 또한, 항체의 다양한 변이체에 대한 이들 상호작용을 결정하여 항체가 에피토프에 결합할 수 있는 대안적인 방식을 결정할 수 있다. 또한, 다양한 모델을 조합하여, 원하는 특정한 특성을 갖는 항체를 수득하기 위해 항체의 구조를 변경시키는 방법을 결정할 수 있다.
- [0107] 상기에 결정된 모델은 다양한 기술을 통해 시험될 수 있다. 예를 들어, 상호작용 에너지는 어떠한 변이체를 추가로 조사할지 결정하기 위해 상기 논의된 프로그램으로 결정될 수 있다. 또한, 쿨롱 및 반 데르 발스 상호작용은 에피토프의 에너지와 변이체 파라토프의 상호작용을 결정하는데 사용된다. 또한 부위 지정 돌연변이는 항체 구조의 예측한 변화가 실제로 결합 특성의 원하는 변화를 일으키는지 확인하는데 사용된다. 대안적으로, 변화는 모델이 정확하진지 검증하고 파라토프와 에피토프 사이에 일어날 수 있는 일반적인 조합 목적을 결정하기 위



해 에피토프로 이루어질 수 있다.

[0108] 당업자가 이해하게 되는 바와 같이, 이러한 모델은 본 실시양태의 항체 및 그의 변이체를 제조하는데 필요한 지침을 제공하면서, 인 실리코 모델의 통상적인 시험을 아마도 시험관내 연구를 통해 수행하는 것이 여전히 바람직할 수 있다. 또한 당업자에게 명백해지는 바와 같이, 임의의 변형이 또한 항체의 활성화에 대해 추가의 부작용을 가질 수 있다. 예를 들어, 보다 큰 결합을 생성할 것으로 예측된 임의의 변형이 보다 큰 결합을 유도할 수 있으면서, 이는 또한 항체의 활성을 감소 또는 변경시킬 수 있는 다른 구조적 변화를 일으킬 수 있다. 이것이 사례인지 아닌지의 결정은 당업계에서 통상적인 것이고, 다수의 방식으로 달성될 수 있다. 예를 들어, 활성화는 ELISA 시험을 통해 시험될 수 있다. 대안적으로, 샘플은 표면 플라즈몬 공명 장치의 이용을 통해 시험될 수 있다.

[0109] HER3 항체

[0110] 본 발명은 HER3의 도메인 2 내의 에피토프를 인식하는 항체를 제공한다. 본 발명은 HER3에 대한 항체의 부류가 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 HER3 신호 전달 경로를 둘 다 차단한다는 놀라운 발견을 기반으로 한다. HER3의 도메인 2 내의 에피토프에 결합하는 항체의 부류는 표 1에 개시된다. 한 실시양태에서, 항체는 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 HER3 신호전달을 둘 다 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 HER3에 결합하고, 리간드 결합 부위에 대한 HER 리간드 결합을 차단하지 않는다 (즉, 리간드 및 항체가 둘 다 HER3에 공동으로 결합할 수 있음).

표 1

HER3의 도메인 2에 결합하는 HER3 항체의 예

MOR12509		
서열 2 (카바트)	HCDR1	NSWVA
서열 3 (카바트)	HCDR2	IYPGNSDTIYSPFQG
서열 4 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 5 (코티아)	HCDR1	GYSFTNS
서열 6 (코티아)	HCDR2	YPGNSD
서열 7 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 8 (카바트)	LCDR1	RASQSITHYLN
서열 9 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 10 (카바트)	LCDR3	QQAQFVDPSTT
서열 11 (코티아)	LCDR1	SQSITHY
서열 12 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 13 (코티아)	LCDR3	AFVDPST
서열 14	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKCKGSGYFTNSVWVAWVRQMPGKGLEWVWGIIYPGNSDTIYSPSFQ GQVTISADKSIYAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSS
서열 15	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSIHYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYCCQAFVDPSTTFGGQTKVEIK
서열 16	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAGAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCGGGC AAAGTCTCAGAGTGGATGGGCATCTACCCGGTAACAGCGACACCATATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCGGTATCTCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGGATACCGCGATGATTTGCGCGCGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCAACCTGGTGACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTACTTACTGAACTGTTACAGCAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATAATCTCGGTGCTTCAACTGCAAAGCGCGTGCAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCATTACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGGACCT ATTATTGCCAGCAGGCTTCTGTGACCCGCTACTACTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATT AAA
서열 17	DNA VL	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKCKGSGYFTNSVWVAWVRQMPGKGLEWVWGIIYPGNSDTIYSPSFQ GQVTISADKSIYAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSSASTKG PSVFLAPSSKSTSGTAALGLVDYFPEPTVSVNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSVTVVPS SLGTQTYICNVNHPKSNKVRVPEKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPGK
서열 18	중쇄	
서열 19	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSIHYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGS

[0111]

		<p>GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFVDPSTTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVL LNINFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLLSKADYEHKHYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC</p>
서열 20	DNA 중쇄	<p>CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCA AAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTAACAGCGACACCACTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATATTGGCGCGGTTCATATATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGGCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTTCTCCCGAACCGGTGACGGTCTGCTGGAACCTCAG GGCCCTGACCAAGCGCGGTGACACCTTCCCGCTGCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGCACTATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTACA CATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGAGCCTGAGTCTTCTCTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCAATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTGCGGGTGGTACGCTCCTACCCGCTGTC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTCAAGTCTCAAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCAAAGGGCAGCCCGGAGAACACAGGTGTACACCTGTC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGTACAGCTGACTGCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGATGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACACTACAAGACC AGCCTCCCGTGTGGACTCGACGGCTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p>
서열 21	DNA 경쇄	<p>GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTACTATTACTGAACTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTAACTGCAAGCGCGTGGCAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATGCCAGCAGGCTTTGTTGACCGCTACTACTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAAT AAAGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTATCTCCCGGAGCAGCAGCAGTGAAGAGCG GCACCGCAGCGTGTGCTGCTGAAACAACCTTCAACCCCGGGAGCCAGGTGCAAGTGGGA AGGTGGACAACCGCTGACAGCGGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAG GACTCACCTACAGCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCAACAAG GTGATAGCCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGT</p>
<b>MOR12510</b>		
서열 22 (카바트)	HCDR1	NSWVA
서열 23 (카바트)	HCDR2	IIPGNSDTIYSPSFQG
서열 24 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 25 (코티아)	HCDR1	GYSFTNS
서열 26 (코티아)	HCDR2	YPGNSD
서열 27 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 28 (카바트)	LCDR1	RASQSIITYLN
서열 29 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 30 (카바트)	LCDR3	QQDIDEPWT
서열 31 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 32 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 33 (코티아)	LCDR3	DIDEPW
서열 34	VH	<p>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNSWVAWVRQMPGKLEWVMGIYPGNSDTIYSPSFQ GQVTISADKISITAYLQWSLKAASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGQTLTVSS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSIITYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDIDEPWTFGGQTKVEIK</p>
서열 35	VL	<p>CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCA AAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTAACAGCGACACCACTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATATTGGCGCGGTTCATATATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGGCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCACTGCA AAGCGCGTGGCAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACT ATTATGCCAGCAGGACATCGACGAACCGTGGACCTTTGGCCAGGGCAGAAAAGTTGAAATTA AA</p>
서열 36	DNA VH	
서열 37	DNA VL	

[0112]

서열 38	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYFTNSVVAWVRQMPGKGLEWMGIYPGNSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWVGGTLTVSSASTKG PSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHPKSPNTKVDKRVKPEKSDKHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDLMISRTEPV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTFLHQQDWLNGKEYCKVCS NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSTMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 39	경쇄	DIQMTQSPSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQDIDEPWTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPRKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
서열 40	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTGGGTGCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTAACAGCGACACCATATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCGTGAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTGGCGCGGTTCATATATCATCCAGCCCGCTC TGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAGGCACCCCTGGTACTTGTACTCAGCC TCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAG CGGCCCTGGCTGCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAG GCGCCCTGACCAAGCGGTGACACACTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCCAGCAGCTGGGCAACCCAGCACTCATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGCAAGAGAGTTGAGCCAAATCTGTGACAAAATCACA CATGCCACCGTCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCCCCAAAA CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGAGCTGAGCG ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCACTGTTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTACAGCTCTCACCGTCTGCG ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAACTCTCCAAAGCAAAGGGACGCCCGGAGAACACAGGTGTACACCTGTC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGGACGCCGAGAACTACAAGACC AGCCTCCCGTCTGGACTCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGAACTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACAACCTACTA CAGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGTAAA
서열 41	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACACCTT ACCTGACAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACTGTAACCTGTAACAGCAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAAAGCGGCTGCCGAGCCGCTTAGCGG GACGGATCCGGCACCGATTTCACTTACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGGACATCGACGAAACCGTGGACCTTTGGCCAGGGACGAAAGTTGAAATTA AACGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGAGCAGCTGAAGAGCG GACCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACTTCTACCCCGGGAGGCAAGGTGCAAGTGGGA AGGTGGCAACCGCTGACAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAG GACTCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAGGCGGACTACGAGAAGCACAAG GTGACGCTGCGAGGTGACCCACAGGCGCTGTCAGCCCGTGAACAGGCTCAACCGG GGCGAGTGT
<b>MOR12616</b>		
서열 42 (카바트)	HCDR1	NSWVA
서열 43 (카바트)	HCDR2	IYPGNSDTIYSPFQG
서열 44 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 45 (코티아)	HCDR1	GYSFTNS
서열 46 (코티아)	HCDR2	YPGNSD
서열 47 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 48 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 49 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 50 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 51 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 52 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 53 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYFTNSVVAWVRQMPGKGLEWMGIYPGNSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWVGGTLTVSS DIQMTQSPSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG
서열 55	VL	TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
서열 56	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTGGGTGCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTAACAGCGACACCATATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCGTGAAGCGAGGATACCGCGATGATTATTGGCGCGGTTCATATATCCAGCCCGCTC

[0113]

		TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGAAGTCTTACGCTCA
서열 57	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGCTTATTTCTACTTACCTGAACCTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTCTTCTAACCTGCAAAAGCGCGTCCGAGCCGCTTACGCGG CAGCGGATCCGGCACCATTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACCTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKGSYFTNSWVAWVRQMPGKGLEWMIYIPGNSDTIYSPSFQ GVVTSADKSIATYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGQTLVTVSSASTKG PSVFLAPSSKSTSGGTAALGKLVDFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHPKSNKTVDRKVEPKSCKDTHCTPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYLPSSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITTPPVLDSGGSFYFLYSLKLVDRKSRWQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 58	중쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITLYNYYQQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG DFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSLTLSKADYKEHKHVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 59	경쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGATATAGCTTCACTAACTTTGGTGTCTGGTGGCGCAGATCCGCGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGATCATCTACCGGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATTTATGCGCGCTGTTCAATATCTCCAGCCGCGCT TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGAAGTCTTACGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGTCTTCCCTCCGACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGC CGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAG GGCCCTGACCAAGCGGCTGACACCTTCCCGGCTGCTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGCAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGACAAAACCTACA CATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACTGCGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGAGCGGGTGGAGGTGCAATGCAAGCA CAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTACGCTCCTCAGCTCCCTCCTC ACGAGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAAAGCCCTCCAGCC CCATCGAAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAGAACACAGGTGTACACCTGC CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGGCAGCGGAGAACAACTACAAGAG AGCCTCCCGTGTGACTCGACCGTCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAAGTGGCAGCAGGGGAAGCTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTA CAGCGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 60	DNA 중쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTCTTCTAACCTGCAAAAGCGCGTCCGAGCCGCTTACGCGG CAGCGGATCCGGCACCATTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACCTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTACTTCCCCCAGCGACGAGCTGAAGAGCGGCA CGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTTACCCCGGAGGCGCAAGGTGCAAGTGGAAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGAAAGCGTCAAGGACAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACCGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTGAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGG GAGTGT
서열 61	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTCTTCTAACCTGCAAAAGCGCGTCCGAGCCGCTTACGCGG CAGCGGATCCGGCACCATTACCCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACCTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTACTTCCCCCAGCGACGAGCTGAAGAGCGGCA CGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTTACCCCGGAGGCGCAAGGTGCAAGTGGAAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGAAAGCGTCAAGGACAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACCGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTGAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGG GAGTGT
<b>MOR12923</b>		
서열 62 (카바트)	HCDR1	NSWVA
서열 63 (카바트)	HCDR2	IIPGNSDTIYSPSFQ
서열 64 (카바트)	HCDR3	VHIQPPSAWSYNAMDV
서열 65 (코티아)	HCDR1	GYSFTNS
서열 66 (코티아)	HCDR2	YPGNSD
서열 67 (코티아)	HCDR3	VHIQPPSAWSYNAMDV
서열 68 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 69 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 70 (카바트)	LCDR3	QQSMYLPFT
서열 71 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 72 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 73 (코티아)	LCDR3	SMYLPF
서열 74	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKGSYFTNSWVAWVRQMPGKGLEWMIYIPGNSDTIYSPSFQ GQVTSADKSIATYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGQTLVTVSS

[0114]



서열 75	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQQKPKGKPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSMYLPFTFGQGTQVKEIK
서열 76	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGGCGAAGTGAAGAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTGGGTGGTGGGTGGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTAAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAGCGAGCGATAACCGCATGATTATTGCGCGGTGTTATATATCCAGCGCCGCTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCCCTGGTGTACTGTTAGCTCA
서열 77	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGCATCGCGTGACCATTACCTGCAGACCCAGCAGCTATTCTACTACTGTAACCTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTCGGTGCTTAACTGCAAAAGCGCGTGGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTACCCCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTATGACTGCGCTTCACTTTGGCCAGGGCCGAAAGTTGAAATTTAAQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNSWVAWVRQMPGKLEWMIIPGNSDTIYSPFSQ
서열 78	중쇄	GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWQGLTVTVSSASTKGGVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVDYFPEPVTWSVNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSSVTVPSLSLGTQYICNVNHNKPSNTKVKRVEPKSCKDTHTPPCPAELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSYRYSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
서열 79	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQQKPKGKPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSMYLPFTFGQGTQVKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열 80	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGGCGAAGTGAAGAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTCTGGGTGGTGGGTGGCCAGATGCCGGGCAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTAAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAGCGAGCGATAACCGCATGATTATTGCGCGGTGTTATATATCCAGCGCCGCTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCCCTGGTGTACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGTCTTCCCTGGCACCTCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGCCAGCGGGCCCTGGCTGCTGCTCAAGGACTCTTCCCAGAACCGGTGACGGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTGACAGCGCGTGCAACCTTCCCGCTGCTCCTCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTAGCAGCGTGTGACCGTCCCTCAGCAGCTGGGCAACCAGCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGTGAAGCCAAATCTGTGCAAAACTCACAATGCCACCGTGCCAGCCTGAACTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGTAAGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATATGCCAAGA
서열 81	DNA 경쇄	CAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCCGCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCTCAGAGAAAACCATCTCCAAGCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGACACCCCTGCCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGCATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCGAGAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTCTGGAATCCGACGGCTCCTTCTCTCAAGCAAGCTCCCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCGGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGCCTCTCCCTGCTCCGGGTAAA
MOR12924		GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGCATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTCGGTGCTTAACTGCAAAAGCGCGTGGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTACCCCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTATGACTGCGCTTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAAGTACGGTGGCCGCTCCACGCTGTTACTTCCCCCAGCGAGCAGCTGAAGAGCGGCA
서열 82 (카바트)	HCDR1	NSWVA
서열 83 (카바트)	HCDR2	IIPGNSDTIYSPFQG
서열 84 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 85 (코티아)	HCDR1	GYSFTNS
서열 86 (코티아)	HCDR2	YPGNSD
서열 87 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 88 (카바트)	LCDR1	RASQISITYLN
서열 89 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 90 (카바트)	LCDR3	QQSVWEPAT

[0115]

서열 91 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 92 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 93 (코티아)	LCDR3	SVWEPA
서열 94	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSYFTNSWVAWVROMPGKLEWVMIHYPGNSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGGLTVTVSS DIQMTQSPSSLASVSGDRVITTCRASQISISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG
서열 95	VL	TDFTLTISSLQPEDFATYYCQSVVWEPAITFGQGTKEIK
서열 96	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAAGCGGTGCGGAAGTGAACAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTAAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATTATTGCGCGGTGTTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGACCTTGGTGACTGTAGCTCA GATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCGCTGAGCGCCAGCTGGGCGATCGCGTGACCAATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTGGTCTTCAACTGCAAAAGCGGCTGCCAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTCGCACT ATTATTGCCAGCAGTCTGTTGGGAACCGGCTACCTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA A
서열 97	DNA VL	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSYFTNSWVAWVROMPGKLEWVMIHYPGNSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGGLTVTVSSASTG PSVFLAPSSKSTSGGTAALGLKVDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYLSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHPKSNTRKDKRVKPKSDKTHKPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPKV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTRKPEEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKRVS NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGSEFLLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 98	중쇄	DIQMTQSPSSLASVSGDRVITTCRASQISISTYLNWYQQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQSVVWEPAITFGQGTKEIKRTVAAPSFIHPSPDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYISLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
서열 99	경쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAAGCGGTGCGGAAGTGAACAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAATCTTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTAAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATTATTGCGCGGTGTTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGACCTTGGTGACTGTAGCTCAGCC TCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAGACACCTGCGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTCTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAACTCAG GCGCCCTGACCGGGGCTGCACACTTCCCGGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGAACAAGAGATTGAGCCCAATCTGTGACAAAATCACA CATCCACCGTGGCCAGCAGCTGAACTCTGGGGGAGCCGTGAGTCTTCTTCCCTCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGAGCGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGATGAGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGTGGTCAAGCTCTCACCCTCTGC ACCAGACTGGCTGAATGGCAAGGATCAAGTGAAGTCTCAACAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAAACACAGGTGTACACCTGCT CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCTGACCTGCTGCTGGTCAAAGGCTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACCGGAGAACTACAAGAC ACGCTCCCGTGTGACTCGGACCGCTCTTCTCTCTCAGCAAGCTACCGTGGACAAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTA CAGCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 100	DNA 중쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAATT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTGGTCTTCAACTGCAAAAGCGGCTGCCGAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTCGCACT ATTATTGCCAGCAGTCTGTTGGGAACCGGCTACCTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA ACGTAACCGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGC ACCCAGCGGTGGTGTGCTGCTGAACTTCTACCCCGGGAGGGCAAGGTGCAAGTGGAAAG GTGGACAACCGCTGACAGCGGCAACAGCCAGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTCAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAAGCAAGGT GTACGCTCGAGGTGACCCACCAAGGCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGG CGAGTGT
서열 101	DNA 경쇄	
<b>MOR12925</b>		
서열 102 (카바트)	HCDR1	NYWIA
서열 103 (카바트)	HCDR2	IIVPGNSDTIYSPSFQG
서열 104 (카바트)	HCDR3	VHIQPPSAWSYNAMDV
서열 105 (코티아)	HCDR1	GYSFSNY

[0116]

서열 106 (코티아)	HCDR2	YPGNSD
서열 107 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 108 (카바트)	LCDR1	RASQISITYLN
서열 109 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 110 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 111 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 112 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 113 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 114	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNWIWVVRQMPGKLEWMGIYIPGNSDTIYSPFQG QVTISADKISISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSS
서열 115	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFGSGSGG TDFLTISLQPEFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 116	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATAACCGCATGATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCAACCTGGTGA CTGTTAGCTCA GATATCGCGCTGACCCAGCCGGCAGCGGTGACGGCGTAGCCCGGGCAGAGCATTACCATAGC TGCAACGGCACAGCAGCGATGTTGGGCACTTACAACAGGTGTCTGGTACCAGCAGCATCCG GGCAAGGCCCAAACCTGATGATCTACGGTGTTCCTAACCTCCAGCGCGGTGAGCAACCGT TTTAGCGGATCAAAGCGGCAACCGCGAGCTGACCATTAGCGGCTGCAAGCGGAAGC GAAGCGGATTATCTGCGAGTCTCGTGGTGAATACCGTCCGGGTTGGGTGTTTGGCGCGGC ACGAAGTTAACCGTCTCA
서열 117	DNA VL	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNWIWVVRQMPGKLEWMGIYIPGNSDTIYSPFQG QVTISADKISISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSS LGTQTYICNVNHPKSNTKVDKRVPEKSKDKHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTIKAKQPREPVYVLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
서열 118	중쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFGSGSGG TDFLTISLQPEFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 119	경쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTAACAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATAACCGCATGATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCAACCTGGTGA CTGTTAGCTCAGC TCCACCAAGGGTCCATCGTCTTCCCGTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTGCGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAG GCGCCCTGACCAAGCGGTGACACCTTCCCGGTGTCTACAGCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCGAGCCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGCAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGCAAAAACCTACA CATGCCACCGTGCAGCACCTGAACTCTGCGGGGACCGTCACTCTCTTCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGAGCTGAGCC ACGAAGACCCCTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCAATAAGCAAGA CAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCACCCTCTCG ACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCCAAAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCAAAGGGCAGCCCGAAGAACACAGGTGTACACCTGCG CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAACCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCCTCCGTGCTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACCACTA CACGAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 120	DNA 중쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTGTCTTAACTGCAAAAGCGGGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCCCTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACT ATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGACTGTCACTTTGGCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTTCATCTTCCCCCAGCAGCAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACAATCTTACCCCGGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACCGCTCGAGGTTGACCCAGGGCCTGTCCAGCCCGTGAACAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
서열 121	DNA 경쇄	

[0117]

MOR13750		
서열 122 (카바트)	HCDR1	SSWVA
서열 123 (카바트)	HCDR2	IIPYGGSDTIYSPSFQG
서열 124 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 125 (코티아)	HCDR1	GYSFTSS
서열 126 (코티아)	HCDR2	YPGGSD
서열 127 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 128 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 129 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 130 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 131 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 132 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 133 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 134	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKCSGYSFTSSWVAWVRQMPGKGLEWMGIYGGSDTIYSPSFQ GQVTISADKISSTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWVGGQTLVTVSS
서열 135	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISITLYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTITSSLPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIK
서열 136	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAACCCGGTGCCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAAGCGTCCGGATATACCTTCACTTACGACATCCATTGGGTGCGCCAGGCCCGGGC CAGGGCCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGACCCGACTCTGGCAACACGAACTACGCGCAGAAA TTTCAGGGCCGGGTGACCATGACCCGTGATACCGATTAGCACCGCGTATATGGAAGTACGACC GTCTCGGTAGCGAAGATACGGCCGTATTATTGCGCGGTGGTTCTTCTACACTCGTGACTCT TACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCCCTGGTACTGTTAGCTCA GATATCGCGCTGACCCAGCGCGGAGCGTGAGCGGTAGCCCGGGCCAGAGCATTACCATAGC TGCAACCGGCACAGCAGCGATGTGGGCACTACAACCAAGGTGCTTGGTACAGCAGCATCCG GGCAAGGCGCGGAAACTGATGATCTACGGTGTCTTAAACGTCCGAGCGCGGTGAGCAACCGT TTTAGCGGATCCAAAGCGGCAACCCGCGAGCTGACCATTAGCGCGCTGCAAGCGGAAGAC GAAGCGGATATTACTGCCAGTCTCGTGGTGAATACCGTCCGGTGGGTGGTGGTGGCGGCGC ACGAAGTTAACCGTCTCA
서열 137	DNA VL	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKCSGYSFTSSWVAWVRQMPGKGLEWMGIYGGSDTIYSPSFQ GQVTISADKISSTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWVGGQTLVTVSSATKG PSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPS SLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSK NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 138	중쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISITLYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTITSSLPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLTLSLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSNRGE
서열 139	경쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAACCCGGTGCCAGCGTGAAAGTTAG CTGCAAAAGCGTCCGGATATACCTTCACTTACGACATCCATTGGGTGCGCCAGGCCCGGGC CAGGGCCCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGACCCGACTCTGGCAACACGAACTACGCGCAGAAA TTTCAGGGCCGGGTGACCATGACCCGTGATACCGATTAGCACCGCGTATATGGAAGTACGACC GTCTCGGTAGCGAAGATACGGCCGTATTATTGCGCGGTGGTTCTTCTACACTCGTGACTCT TACTTCGATGTTTGGGGCCAAGGCCCTGGTACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCAT CGGTCTTCCCGTGGCAACCTCTCCAAGAGCACCTGCGGGGCAAGCGCCCTGGGCTGCGT GGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAAGCGG CTGCGCACACTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCTCAGCAGCGTGTGTGACCG TGCCCTCAGCAGCTTGGGCAACCGACTACATCTGCAAGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGATTGAGCCAAATCTGTGACAAAATCACAATGCCCCACCGTGCCCA GCACCTGAATCTTGGGGGACCGTCACTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCAT GATCTCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGT CAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATATGCAAGCAAGCCCGCGGAGG AGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTACGCTCTCACCGTCTGACACAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCAACAAGCCCTCCAGCCCACTGAGAAAACCAT CTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCATCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCGGTGACGCTGACTGCTGCTGTTAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACCGGAGAACCACTACAAGACCAAGCCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGAGGTGGCAGCAGGG GAACCTCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCAACAACCTACACGCAGAAGAGCTCT TCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 140	DNA 중쇄	GATATCGCGCTGACCCAGCGCGGAGCGTGAGCGGTAGCCCGGGCCAGAGCATTACCATAGC TGCAACCGGCACAGCAGCGATGTGGGCACTACAACCAAGGTGCTTGGTACAGCAGCATCCG GGCAAGGCGCGGAAACTGATGATCTACGGTGTCTTAAACGTCCGAGCGCGGTGAGCAACCGT TTTAGCGGATCCAAAGCGGCAACCCGCGAGCTGACCATTAGCGGCTGCAAGCGGCTGCAAGCGGAAGAC
서열 141	DNA 경쇄	GATATCGCGCTGACCCAGCGCGGAGCGTGAGCGGTAGCCCGGGCCAGAGCATTACCATAGC TGCAACCGGCACAGCAGCGATGTGGGCACTACAACCAAGGTGCTTGGTACAGCAGCATCCG GGCAAGGCGCGGAAACTGATGATCTACGGTGTCTTAAACGTCCGAGCGCGGTGAGCAACCGT TTTAGCGGATCCAAAGCGGCAACCCGCGAGCTGACCATTAGCGGCTGCAAGCGGCTGCAAGCGGAAGAC

[0118]

		GAAGCGGATTACTGCGCAGTCTCGTGGTGAATACCGTCCGGGTTGGGTGTTGGCGCGGC ACGAAGTTAACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCTC TGAGGAGCTTCAAGCCAACAGGCCACTGGTGTCTATAAGTGACTTCAACCGGGAGCC GTGACAGTGGCTGGAGGCAAGTAGCAGCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCAACACACC CTCCAAACAAGCAACAAGTACGCGGCCAGCAGTCTGAGCTGACGCTGAGCAGT GAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAGACAG TGGCCCTACAGAATGTCA
<b>MOR13752</b>		
서열 142 (카바트)	HCDR1	NYWVA
서열 143 (카바트)	HCDR2	IIPYGGSDTIYSPSFQG
서열 144 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 145 (코티아)	HCDR1	GYSFTNY
서열 146 (코티아)	HCDR2	YPGSSD
서열 147 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 148 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 149 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 150 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 151 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 152 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 153 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 154	VH	QVQLVQSGAEVKKPKGESLTKISCKGSGYSFTNYWVAVWRQMPGKLEWMGIIPYGGSDTIYSPFQ GQVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGGLTVSS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTRASQSISTYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTLSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 155	VL	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAIAAAACCGGGGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTATTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTGGCAGCGACACCATATAGCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCATCAGCCGCGT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCA
서열 156	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTTCACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACTGCAAAAGCGCGTGGCAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTCCCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA QVQLVQSGAEVKKPKGESLTKISCKGSGYSFTNYWVAVWRQMPGKLEWMGIIPYGGSDTIYSPFQ GQVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGGLTVSSASATK PSVFLPAPSSKSTSGTALGLVDFPEPVTWVNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLVTVPS SLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSDKTHTPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGFYFLYSLKLVTKSRWQQGNVFSCVMEALHNHYTKSLSPGK
서열 157	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTRASQSISTYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTLSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTKADYKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 158	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAIAAAACCGGGGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAACTATTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTGGCAGCGACACCATATAGCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCATCAGCCGCGT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCAGC CTCCACCAAGGCTCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTGCGGGCACA GCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTCCCGAACCAGCGTACGGTGTGCGGAACTCA GGCGCCCTGACCAAGCGCGTGCACACTTCCCGGCTGCTCTACAGTCTCAGGACTACTCCCT CAGCAGCGTGGTACCGTCCCTCAGCAGCTTGGGACCCAGACCATCATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAACAAGGTGGACAAGAGTTGAGCCAAATCTGTGACAAAATCAC ACATGCCACCGTGCCGACACTGAACTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTCCCCCAA ACCCAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTGGAGCTCCTCAGCTCCT GCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGACACCT GCCCCATCCCGGGAGGAGTAGCAAGAACCAGGTACCGTACCTGCTGCTGCTCAAGGCTT CTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGACCGGAGAACCACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCAGCGTGGACAAG
서열 159	경쇄	
서열 160	DNA 중쇄	

[0119]

서열 161	DNA 경쇄	AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAAGAAGAGCCCTCCCTGTCTCCGGGTA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGATCGCGTGACCAATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTGCTTAACTGCAAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCATTTCACCTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGAACTTCACTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTTAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATTTCCCCCGCAGCAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCCGGGAGGCAAGGTGCAAGTGGAAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGCAACAGCCAGGAAGGCTCACCAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGCTCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
<b>MOR13754</b>		
서열 162 (카바트)	HCDR1	SYWVA
서열 163 (카바트)	HCDR2	IIPGGSDTIYSPSFQ
서열 164 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 165 (코티아)	HCDR1	GYSFTSY
서열 166 (코티아)	HCDR2	YPGGSD
서열 167 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 168 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 169 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 170 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 171 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 172 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 173 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 174	VH	QVQLVQSGAEVKKPESLKISCKGSGYSFTSYWVAWVVRQMPGKLEWMGIHYPGGSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWVGQTLVTVSS DIQMTQSPSSLASVSGDRVITTCRASQSISTYLNWYQKPKAKPLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 175	VL	TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 176	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTATTGGGTGCTTGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTGGCAGCAGCAACCTATAGCCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGATAAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGGATACCGCGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGATCGCGTGACCAATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACACAGCAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTGCTTAACTGCAAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCATTTCACCTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGAACTGTTCACTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTTAAA QVQLVQSGAEVKKPESLKISCKGSGYSFTSYWVAWVVRQMPGKLEWMGIHYPGGSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWVGQTLVTVSSASTKG PSVFLPAPSSKSTSGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSS SLGTQYICNVNHPKSNTRKRVPEKSCDKTHTCPCPAPELGGPSVFLPFPKPKDTLMSIRTPV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTIKSAKQPREPQVYLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSVQHEALHNNHYTKQSLSLSPGK
서열 177	DNA VL	TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 178	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTATTGGGTGCTTGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTGGCAGCAGCAACCTATAGCCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGATAAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGGATACCGCGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCAGC CTCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCCGCGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACA CGCCGCTGGGTGCTGCTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCA GGCGCCCTGACAGCGGCGTGACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAAACAAGGTGGAACAAGAGAGTTGAGCCCAACTCTTGACAAAATCTCAC ACATGCCACCGTGCCAGCACTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAA ACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGAGTGGACGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAA
서열 179	경쇄	DIQMTQSPSSLASVSGDRVITTCRASQSISTYLNWYQKPKAKPLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 180	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTATTGGGTGCTTGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTGGCAGCAGCAACCTATAGCCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGATAAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGGATACCGCGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCAGC CTCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCCGCGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACA CGCCGCTGGGTGCTGCTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCA GGCGCCCTGACAGCGGCGTGACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAAACAAGGTGGAACAAGAGAGTTGAGCCCAACTCTTGACAAAATCTCAC ACATGCCACCGTGCCAGCACTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAA ACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGAGTGGACGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAA

[0120]

		GACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGACCCAGTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTCAAGGTCTCCAAAGCCCTCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCAAAGGGGACCCCGAGAACCAACAGGTGACACCT GCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAAGGCTT CTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAAACAACTACAAGA CCACGCTCCCGTGGTGGACTCGACGGCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCTGCTGATGATGAGCTCTGCACAAACCACT ACACGAGAAGAGCTCTCCCTGCTCCGGGTAA
서열 181	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCTGACATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAAGCGGCTGCGGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTATCTCCCGCCAGCGACGAGCAGTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGAGTGAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGAAACAGCCAGGAAAGCTCAGGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCCTGACCTGAGCAAGCGCAGTACGAGAAGCACAAGGTG TAGCCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC GAGTGT
MOR13755		
서열 182 (카바트)	HCDR1	TYWVA
서열 183 (카바트)	HCDR2	IIPYQSDTIYSPSFQG
서열 184 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 185 (코티아)	HCDR1	GYSFTTY
서열 186 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 187 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 188 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 189 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 190 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 191 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 192 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 193 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 194	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTTYWVAWVRQMPGKLEWMGIHPGQSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGTLVTVSS DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG
서열 195	VL	TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIK CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGATATAGCTCACTACCTATTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGCATCATACCCGGTCAAAGCGACCACTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCCGATGATTAATGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAAGGCAACCTGGTACTGTTAGCTCA
서열 196	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCTGACATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAAGCGGCTGCGGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTTYWVAWVRQMPGKLEWMGIHPGQSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGTLVTVSSASTKG PSVFLPAPSSKSTSGGTAALGLVDFPEPVTWVSNAGLTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGQTQYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPV TGVVVDVSHDEPEKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 197	DNA VL	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 198	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGATATAGCTCACTACCTATTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGCATCATACCCGGTCAAAGCGACCACTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCAATTAGCGGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCCGATGATTAATGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAAGGCAACCTGGTACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGCCCTGGGTGCTGTTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAG
서열 199	경쇄	
서열 200	DNA 중쇄	

[0121]



		GCGCCCTGACCAGCGGCTGACACACCTTCCGGGTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCCACCAGACTACATCGCAACGTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGAACAAGAGATTGAGCCAAATCTTGACAAACTACAATGCCACCGTCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCACTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGCAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCGGTGGTCAAGCTCTCACCTGCTGCACAGGACTGCTCAAAAGCCCAAGGGCAGCCCGGAGAACCAAGGTATACACCTGCATCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTATCCAGCAGCATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAACAACAAGCCACGCTCCCGTGCAGTCCGACGGCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGCAAGAAGGAGTGGCAGCAGGGGAACTCTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGACACCAACTACACGAGAGGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 201	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCATACCTGACAGCCAGCCAGCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCTAACCTGAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTCACCTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTTGCCAGCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCAGGGCAGCAAGTTGAAATTAACGTAACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCAACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACTCTTACCCCGGGAGGGCAAGGTGCAAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGACAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAACCGAGGACAGCAAGGACTCCACTACAGCTGACGACCCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCAGTGT
MOR13756		
서열 202 (카바트)	HCDR1	LTWVA
서열 203 (카바트)	HCDR2	IYPGQSDTIYSPFQG
서열 204 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 205 (코티아)	HCDR1	GSFSLT
서열 206 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 207 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 208 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 209 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 210 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 211 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 212 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 213 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 214	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKGGYSFTLTWVAWVRQMPGKGLEWVMGIYPGQSDTIYSPFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVVWGGTLVTVSSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
서열 215	VL	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCTCACCTGGTGTGGTGGCCAGATGCCGGCAAGAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTCAAAGCGACCACTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCTGAAAGCGAGCGATACCCGATGATATTGCGCGGTGTTATATCATCCAGCCGCGTCTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAGGCCACCTGGTACTGTTAGCTCAGATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACCATACCTGACAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCAACCTGAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTCACCTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTTGCCAGCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTAACQVQLVQSGAEVKKPGESLKISKGGYSFTLTWVAWVRQMPGKGLEWVMGIYPGQSDTIYSPFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVVWGGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTPAVLQSSGLYSLSVTVPSLSLQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 216	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACCATACCTGACAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCAACCTGAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTCACCTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTTGCCAGCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTAACQVQLVQSGAEVKKPGESLKISKGGYSFTLTWVAWVRQMPGKGLEWVMGIYPGQSDTIYSPFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVVWGGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTPAVLQSSGLYSLSVTVPSLSLQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 217	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열 218	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCTCACCTGGTGTGGTGGCGCAGATGCCGGCC
서열 219	경쇄	
서열 220	DNA 중쇄	

[0122]



		AAAGGTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCGCAATGGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGGATGATATTGCGCGCGTGTCTATATCCACGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGGCAAGGCCCTGGTACTGTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTGGGGGACAG CGCCCTGGGTGCTGCTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAG GGCCCTGACCAAGCGGTGACACCTCCCGGTCTCTCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCCACCGACCTACTCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGCAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTACA CATGCCACCGTGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTCTCCCTCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAAGTGTGAGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGTGAGCTCTCACCTGCTGCTG ACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTCAAGTGAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGC CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGCTGCTGTTCAAAGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAACCACTACAAGAC ACGCTCCGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCGGGAAAGCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGTCTGCAACAACCTA CACGCAAGAGCCCTCTCCTGTCTCCGGTAAA
서열 221	DNA 전체	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTGAACATT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTTAATCTTGGTGTCTTAACCTGCAAAAGCGCGTGGCGAGCCGCTTATGCGG CAGCGGATCCGGCAGCATTTCACTTACCTTAGTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATGCGCAGTCTATCACTGAACCTTACCTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTA CGTACCGTGGCGCTCCAGCGTGTCTATCTCCCCCAGCGACGAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTCTGTAACAACCTTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGG TGGCAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTACCAGCAGGACAGCAAGGAT TCCACTACGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCAAAAGTGT TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
<b>MOR13758</b>		
서열 222 (카바트)	HCDR1	LYWVA
서열 223 (카바트)	HCDR2	IIPGQSDTIYSPFQ
서열 224 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 225 (코티아)	HCDR1	GYSFTLY
서열 226 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 227 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 228 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 229 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 230 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 231 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 232 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 233 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 234	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTLYWVAVRQMPGKGLWVMGIIPGQSDTIYSPFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWQGTLVTVSS
서열 235	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFGSGSG TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKVEIK
서열 236	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCTACTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAAGCGAGCGATACCGGATGATATTGCGCGGTGTTCAATATCCAGCCGCGCTC TGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGCCAAGGCCCTGGTACTGTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGATCGCGTGAACATT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTTAATCTTGGTGTCTTAACCTGCAAAAGCGCGTGGCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTTCACTTACTGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATGCGCAGTCTATCACTGAACCTTACCTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTLYWVAVRQMPGKGLWVMGIIPGQSDTIYSPFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWQGTLVTVSSASTKG PSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGQTQIVCNVNHKPSNTKVDKRVPEKSKDKTHCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 237	DNA VL	
서열 238	중쇄	

[0123]

서열 239	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQISITYLNWYQKPKAKPLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSLTLKADYKEHKHYVACEVTHQGLSVPV TKSFRNGEC
서열 240	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCACTCTACTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAGCGACACCATATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATATTGCGCGCGTTCATATATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGAAGTGTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCTGTTCAAGGACTCTCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GCGCCCTGACCAAGCGGTGACACACTCCCGGCTGCTCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCAGCAGCTTGGCCAGCAGCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGCAAGAGAGTTGAGCCAAATCTGTGACAAAATCACA CATGCCACCGTCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCCCGGCAAAA CCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGAGCGCGGTGAGGTGCAATAATGCCAAGA CAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCCTCAGCTCTGC ACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCAAAGGGCAGCCCGGAACACAGGTGTACACCTG CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACTGCTGGTCAAGGCTTCT ATCCAGGACATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCGGAGAACACTACAAGACC ACGCTCCCGTGTGGACTCGACGGCTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCGGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAAGAGCCCTCTCCGTCTCCGGGTAAA
서열 241	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACATT ACCTGCAGAGCCAGCAGCTATTTCTACTTCACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAAGCGCGTCCGAGCCGCTTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTTCACTGACCTGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACT ATTTATGCCAGAGTCTACTGAACTGTTTCACTTTGGCCAGGGCAGCAAGTGAATAATAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTTCTTCCCGGAGCGAGCAGCTGAAGAGCGGCCA CGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACTTCTTCCCGGAGGCAAGGTGCAAGTGAAGG TGGCAACGCCCTGAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCGTGAACAGAGCTTCAACCGGGG CAGTGT
<b>MOR13759</b>		
서열 242 (카바트)	HCDR1	TTWVA
서열 243 (카바트)	HCDR2	IYPGLSDTIYSPSFQG
서열 244 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 245 (코티아)	HCDR1	GYSFTTT
서열 246 (코티아)	HCDR2	YPGLSD
서열 247 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 248 (카바트)	LCDR1	RASQISITYLN
서열 249 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 250 (카바트)	LCDR3	QSSITELFT
서열 251 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 252 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 253 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 254	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYFTTTWVAWVRQMPGKLEWMIYYPGLSDTIYSPSFQG QVTISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTIVTSS
서열 255	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQISITYLNWYQKPKAKPLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSSITELFTFGQGTKEIK
서열 256	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATATTGCGCGCGTTCATATATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGAAGTGTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGGATCGCGTGACATT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTTCACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACT ATTATGCCAGCAGTCTACTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTGAATAATAA
서열 257	DNA VL	

[0124]

서열 258	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTWWAVWRQMPGKLEWMIYPIGLSDTIYSPSFQGGVTSADKSIATYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSSASTKGPVSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPPSSLGTTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK
서열 259	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISITYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTLSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열 260	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCAGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCCTGGTGTCTGGGTGCGCAGATGCCGGGCAAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCCGCTGAAAGCGAGCATAACCGCATGATATTGCGCGCGTTCATATCATCCAGCCCGCTCCGCTGGTCTTCAACGCTATGGATGTTGGGGCAAGCCACCTGGTACTTACTAGCTCAGCTCCACCAAGGTCATCGTCTCCCTCGTGCACCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAAGCGGTGACACACTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTAGCAGCTGTTGACCGTCCCTCAGCAGCTTGGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTAATCACAGCCAGCAACCAAGGTGGCAAGAGAGTTGAGCCAAATCTGTGACAAAATCACAATGCCCACCGTCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCCCCCAAAACAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCGTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCAGCAAGAGCCTGAGGTCAAGTCAACTGTTACGTTGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGCAAAGCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCCTCAGCTCCTGACAGGACTGGTGAATGGCAAGGATACAAGTCAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACATCTCAAAGCAAGGGCAGCCCGAGAACCCAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGAGCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGCGGAAAGCTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACAACACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAAGATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGCGGTGACCGTACCGTACCGGCAAGCCGGGCAAGGTTGAAATTAATCTTCCGTGCTTCACTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTCACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTAACGTCAGCGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCGCCAGCAGCAGCAGTGAAGAGCGGACCGCAGCGTGTGCTGCTGAACAATCTACCCCGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGTGGCAACCGCTGAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAAGGAGCAGCAAGGATCCACCTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCGTGAACCAAGCTTCAACCGGGCGAGTGT
서열 261	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCATACCTGAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCCGTGCTTCACTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTCACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTAACGTCAGCGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCGCCAGCAGCAGCAGTGAAGAGCGGACCGCAGCGTGTGCTGCTGAACAATCTACCCCGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGTGGCAACCGCTGAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAAGGAGCAGCAAGGATCCACCTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCGTGAACCAAGCTTCAACCGGGCGAGTGT
<b>MOR13761</b>		
서열 262 (카바트)	HCDR1	QTWVA
서열 263 (카바트)	HCDR2	IYPGQSDTIYSPSFQ
서열 264 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 265 (코티아)	HCDR1	GYSFTQT
서열 266 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 267 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 268 (카바트)	LCDR1	RASQISITYLN
서열 269 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 270 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 271 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 272 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 273 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 274	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTWWAVWRQMPGKLEWMIYPIGLSDTIYSPSFQGGVTSADKSIATYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISITYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIK
서열 275	VL	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCAGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCAGACTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCCGCTGAAAGCGAGCGATACCGCATGATATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTG
서열 276	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCAGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTCAGACTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCAGCCGCTGAAAGCGAGCGATACCGCATGATATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTG

[0125]

		TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTACTGTTAGCTCA
서열 277	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGCTTACTTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTCGGTGCTCTAACCTGCAAGCGCGTGCAGGCGCTTACGGC CAGCGGATCCGGCACCATTCCACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATATAA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTWAVWRQMPGKGLEWMMGIYPSGSDTIYSPFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGQTLTVSSASTKG PSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVTSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDLMISRPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNY KITTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 278	중쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITLYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFPPSPDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTLSKADYKEHKHVACEVTHQGLSSPV TKSNRGECC
서열 279	경쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCTGAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATAGCTTCACTCAGACTGGGTGCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCGAAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTTATGCGCGCGTTCATATATCCTCAGCGCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTCGGACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAG CGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTCTGTGGAACTCAG GGCCCTGACCAAGCGGCTGACACCTTCCCGGCTGCTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAAGGACAGCAGCTCATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGTGGCAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGAGCAAAACTCACA CATGCCACCGTGCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCGGCAAA CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCTGCTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGAGCGCGGTGGAGGTGCAATAAGCCAAAG CAAAGCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGGTGTGAGCTCCTACCGTCTCG ACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTCAAGTCAAGGTCTCAAACAAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAGAACACAGGTGTACACCTGC CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCGGAGAGCAAACTACAAGAC ACGCTCCCGTGTGGACTCCGACCGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGAGAAGACCTCTCCTGCTCCCGGTA
서열 280	DNA 중쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTAACCTGCAAGCGCGTGCAGGCGCTTACGGC CAGCGGATCCGGCACCATTTCACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATATAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTTCATCTTCCCCCGAGCAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACTTCTACCCCGGAGGGCAAAGTGCAGTGGAAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGAAAGCGTACCAGCAGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCTGAGCAGCCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCGTACCAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
서열 281	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTAACCTGCAAGCGCGTGCAGGCGCTTACGGC CAGCGGATCCGGCACCATTTCACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATATAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTTCATCTTCCCCCGAGCAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACTTCTACCCCGGAGGGCAAAGTGCAGTGGAAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGAAAGCGTACCAGCAGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCTGAGCAGCCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGTCCAGCCCGTACCAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
<b>MOR13762</b>		
서열 282 (카바트)	HCDR1	NTWVA
서열 283 (카바트)	HCDR2	IIPGQSDTIYSPFQG
서열 284 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 285 (코티아)	HCDR1	GYSFTNT
서열 286 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 287 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 288 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 289 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 290 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 291 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 292 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 293 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 294	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTWAVWRQMPGKGLEWMMGIYPSGSDTIYSPFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGQTLTVSS

[0126]

서열 295	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPGKPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCGGATATAGCTTCACTAACACCTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCATGATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAGGCACCTGGTGA CTGTTAGCTCA
서열 296	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACACAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCAACCTGCAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTTACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCTATCACTGAAGTGTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAA QVQLVQSGAEVKKPESLKISCKGSGYSFTNWAVVWRQMPGKLEWMIYGGQSDTIYSPFQ GQVTLISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWQGTLTVSSASTKG PSVFLAPSSKTSGGTALGLVDFPEVPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHPKSNKVDKRVKPEKCDKTHKPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
서열 297	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPGKPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTKADYEHKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 298	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAGGCTCGGATATAGCTTCACTAACACCTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCATGATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCAAGGCACCTGGTGA CTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTCTTCCCAACCGGTGACCGGTGTCTGGAACTCAG GCGCCTGACCAAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT AGCAGGTGGTACCCTGCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGTGGACAAGAGTGGAGCCAAATCTTGGACAAAACCTCACA CATGCCACCGTGCAGCACTGAACTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACTGCTGGTGGTGGACGCTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGTC ACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCAAAGGGCAGCCCGGAGAACCAAGGTGATACACCTGTC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACTGCTGTTCAAGGCTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACATAAAGACC ACGCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTGCAACAACCATCA CACGAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 299	경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACACAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCAACCTGCAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTTACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCTATCACTGAAGTGTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTCTTCCCCCGAGCGACGAGCTGAAGAGCGGCA CCGCGAGGTGGTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCGGAGGGCAAAGGTGAGTGAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCGTGAACAAGAGCTTCAACCGGGGC GAGTGT
서열 300	DNA 중쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACACAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCAACCTGCAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTTACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCTATCACTGAAGTGTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTCTTCCCCCGAGCGACGAGCTGAAGAGCGGCA CCGCGAGGTGGTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCGGAGGGCAAAGGTGAGTGAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCGTGAACAAGAGCTTCAACCGGGGC GAGTGT
서열 301	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACACAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTCAACCTGCAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTTACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCTATCACTGAAGTGTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTTAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTCTTCCCCCGAGCGACGAGCTGAAGAGCGGCA CCGCGAGGTGGTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCGGAGGGCAAAGGTGAGTGAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCGTGAACAAGAGCTTCAACCGGGGC GAGTGT
<b>MOR13763</b>		
서열 302 (카바트)	HCDR1	SYWVA
서열 303 (카바트)	HCDR2	IYPGQSDTIYSPFQ
서열 304 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 305 (코티아)	HCDR1	GYSFTSY
서열 306 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 307 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 308 (카바트)	LCDR1	RASQISITYLN
서열 309 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 310 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT

[0127]

서열 311 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 312 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 313 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 314	VH	QVQLVQSGAEVKKPESLKISKCKGSGYSFTSYWVAWVRQMPGKGLEWMIYPGQSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSS DIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSIYLNWYQKPKGPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG
서열 315	VL	TDFTLTISLQPEDFATYYCQSSITELFTFGQGTKEIK
서열 316	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTACTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATATTGGCGCGTGTTCATATCTCCAGCCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGCCAAGGCACCCCTGGTGAAGTCTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCAATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCGGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAAAGCGCGTGGCAGCCGCTTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATAGCTCTCTGCAACCGAAGACTTTGCGACT ATTATGGCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATATAA QVQLVQSGAEVKKPESLKISKCKGSGYSFTSYWVAWVRQMPGKGLEWMIYPGQSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSSASTK PSVFLAPSSKTSGGTAAALGLVDFPEPVTWVSNWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLVSSVTVVPS SLGTQYICNVNHPKPNKRVKPEKSDKTHTPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTIKAKGPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPLVDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 317	DNA VL	
서열 318	중쇄	DIQMTQSPSSLASVGDRTVITCRASQSIYLNWYQKPKGPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTKADYKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 319	경쇄	
서열 320	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTACTGGGTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATATTGGCGCGTGTTCATATCTCCAGCCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGCCAAGGCACCCCTGGTGAAGTCTTAGCTCAGC TCCACCAAGGCTCCATCGTCTTCCCTGCGCACCTCTCCAAGAGCACCTGCGGGGACAG CGGCCCTGGGTGCTTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGTGACGGTGTCTGGAACCTAG GGCCCTGACCAAGCGGTGACACACTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCCACCCAGACCTACATCTGCAACCTGAATC ACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGAACAAGAGTTGAGCCAAATCTTGTCACAAAACCTACA CATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCGTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC AGCAAGACCTCAGGTCAAGTCAACTGTTACGTGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTCG ACCGAGCTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAAAAACATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGC CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACTGCTTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC AGCCCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACAACCTA CACGCAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGTAAA
서열 321	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCAATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCGGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAAAGCGCGTGGCAGCCGCTTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATAGCTCTCTGCAACCGAAGACTTTGCGACCT ATTATGGCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATATAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTTCCCCCGGAGCAGCAGCTGAAAGCGGGCA CGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATCTTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAG TGGCAACCGCTGACAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAT TCCACTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGCGCTGACAGCCCGTGAACCAAGACTTCAACCGGGGC GAGTGT
<b>MOR13765</b>		
서열 322 (카바트)	HCDR1	GSWVA
서열 323 (카바트)	HCDR2	IYPGTSDTIYSPFQ
서열 324 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 325 (코티아)	HCDR1	GVSFTGS
서열 326 (코티아)	HCDR2	YPGTSD

[0128]

서열 327 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 328 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 329 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 330 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 331 (코티아)	LCDR1	SQSISITY
서열 332 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 333 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 334	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTGSVWVAVRQMPGKGLEWVMIYIPGTSDIYSPSFQ GQVVISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYCYARVHIQPPSAWSYNAMDVWVGQGLTVVSS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTLSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 335	VL	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTGGCAGCTGGGTGCTTGGGTGCGCAGATGCCGGG CAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGTACCAGCGACACCATCTATAGCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATACCGGATGATTATTGCGCGGTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGCACCTGGTACTGTAGCTCA
서열 336	DNA VH	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCAGCGTGGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCGAAACTATTAATCTTCGGTCTTAAACCTGCAAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCAACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTGSVWVAVRQMPGKGLEWVMIYIPGTSDIYSPSFQ GQVVISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYCYARVHIQPPSAWSYNAMDVWVGQGLTVVSSASTK PSVFLAPSSKTSGGTALGLVDFYFPEVPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSLYLSSVTVPS SLGTQYICVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTRPEEQYNSYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV KATLPAPIEKTKSAKQPREPVQVLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KATPPVLDSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 337	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTLSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 338	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTGGCAGCTGGGTGCTTGGGTGCGCAGATGCCGGG CAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGTACCAGCGACACCATCTATAGCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATACCGGATGATTATTGCGCGGTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGCACCTGGTACTGTAGCTCAGC CTCCACCAAGGTTCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTGCGGGGACCA GGGCGCTGGGTGCTGCAAGGACTCTCCCGAAGCGGTGACGGTGTGCGGAAGCTCA GAGCGCTGACAGCGGCGTGACACCTTCCCGGTCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTACCGTGCCCTCCAGCAGCTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAAGCCAGCAAACCAAGGTGGAAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGAGCAAAAATCTCAC ACATGCCACCGTGCCCAACCTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC ACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACGTG CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTAAGTGAAGCGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCCGGAGGAGGAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCAACCGTCT GCACAGGACTGGCTAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCAACAAAGCCCTCCAGC CCCCATCGAAGAAACCATCTCAAAAGCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCT GCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGTCAAGCTGACCTGCTGTTCAAGGCTT CTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGCAATGGGCGCGGAGAAACACTACAAGA CCACGCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA AGCAGGTGGCAGAGGGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACACT ACACGCAAGAAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 339	경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCAGCGTGGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCGAAACTATTAATCTTCGGTCTTAAACCTGCAAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCAACCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGACGGCA CCGCGAGCGTGGTGTGCTGCTGAACACTTCTACCCCGGGAGGGCAAGGTGCAAGTGAAGG TGGACAACCGCTGAGAGCGGCAACAGCCAGAAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TAGCCTGCGAGGTGACCCACAGGCGCTGTCCAGCCCGTGAACCAAGGCTTCAACCGGGG GAGTGT
MOR13766		
서열 342 (카바트)	HCDR1	TTWVA

[0129]



서열 343 (카바트)	HCDR2	IIYPGSSDTIYSPSFQG
서열 344 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 345 (코티아)	HCDR1	GYSFTTT
서열 346 (코티아)	HCDR2	YPGSSD
서열 347 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 348 (카바트)	LCDR1	RASQISITYLN
서열 349 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 350 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 351 (코티아)	LCDR1	SQSISITY
서열 352 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 353 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 354	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKGGSGYFRTTWWAWVRQMPGKGLEWWMGIYPGSSDTIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSS
서열 355	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTITISLQPEDFATYQCQSITELFTFGQGTKEIK
서열 356	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAGAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTGGGTTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGTAGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGCCTGTGACTGTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACCTT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCGCAGCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATATAA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKGGSGYFRTTWWAWVRQMPGKGLEWWMGIYPGSSDTIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSS LGTQTYICNVNHKPSNTKDKRVEPKSKDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNYSTRYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVY NKPALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 357	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTITISLQPEDFATYQCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSFIHPPSDEQLKISGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTLSLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 358	중쇄	
서열 359	경쇄	
서열 360	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTGAAGAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTGGGTTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGTAGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGCACCCTGGTACTGTAGCTCAGC CTCCACCAAGGTCCTCATCGTCTCCCTCCGACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GGGGCCCTGGGCTGCTGTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACGCTGCTGGAACTCA GGGCGCTGACAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGCTCAGCTCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAGTGAAT CACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGATTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCAC ACATGCCACCGTCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTCCCGCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCAGGTGGTCAAGCTCCTCAGCGTCT GCACAGGACTGGCTGATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCAAAGGGGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCT GCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAGGCTT CTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAACTACAAGA CCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACTCTCTCATGCTCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGAGAAAGACTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 361	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACCTT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCGCAGCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATATAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGGTGTTCACTTCCCGCCAGCGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCACGCTGGTGTGCTGTGAACTTCACTCCCGGGAGGCAAGGTGCAAGTGAAGG TGGACAACGCGCTGACAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAAGGAGCAGGACAGCAAGGAC

[0130]



		TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCCCTGCGAGGTGACCCACAGGGCGCTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCG GAGTGT
<b>MOR13767</b>		
서열 362 (카바트)	HCDR1	TSWVA
서열 363 (카바트)	HCDR2	IYPGQSDTIYSPSFQG
서열 364 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 365 (코티아)	HCDR1	GYSFTTS
서열 366 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 367 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 368 (카바트)	LCDR1	RASQSIStyLN
서열 369 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 370 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 371 (코티아)	LCDR1	SQSISty
서열 372 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 373 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 374	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTSWVAWVRQMPGKGLEWVMIYGGQSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGQTLVTVSS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSIStyLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG S
서열 375	VL	TDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGGTGCAGGAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCGAGCTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGGTATCGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATATTGCGCGCGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCCCTGGTACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGCAAG CGCCGAAACTATAATCTTCGGTGTCTCAACCTGAAAGCGCGTGGCCAGCCGCTTACGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCACTTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AAAA
서열 376	DNA VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTSWVAWVRQMPGKGLEWVMIYGGQSDTIYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGQTLVTVSSASTKG PSVFLPAPSSKSTSGGTAALGLVDFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLSLSVTVPS SLGTQYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPEKSDTHTPCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGFSLYTKLTVDKSRWQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 377	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSIStyLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG S
서열 378	중쇄	TDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 379	경쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGGTGCAGGAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCGAGCTGGTGTCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGGTATCGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATATTGCGCGCGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCCCTGGTACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTCGCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGTGCTGCTCAAGGACTACTCCCCGAAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GGCCCTGACCAAGCGCGTGCACACTTCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCAGCAGCTTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTACA CATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGGACCGTCACTCTCTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGA CAAAGCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTCTGC ACCGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCC CCATCGAAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCGGAACCAAGGATGACACCTGTC CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACTGCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAACACTACAAGACC ACGCTCCCGTGTGGACTCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGAGAAGACCTCTCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 380	DNA 중쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG
서열 381	DNA 경쇄	

[0131]

		CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGCTTAACTGCAAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTACGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTCAACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTCTATCTTCCCCCAGCAGCAGCAGCTGAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTCTGCTGAACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGG TGGAACAAGCCCTGAGAGCGGCAACAGCAGGAAAGCGTACCGAGCAGGACAGCAGGAC TCCACTACAGCCTGAGCAGCCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TAGCCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
<b>MOR13768</b>		
서열 382 (카바트)	HCDR1	SSWVA
서열 383 (카바트)	HCDR2	IIPGQSDTIYSPFQG
서열 384 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 385 (코티아)	HCDR1	GYSFTSS
서열 386 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 387 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 388 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 389 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 390 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 391 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 392 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 393 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 394	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTSSWVAWVRQMPGKGLEWMGIIPGQSDTIYSPFQ GQVTISADKSIATYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQTLVTVSS DIQMTQSPSSLSASVDRVTITCRASQSISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTLSLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKVEIK
서열 395	VL	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTCATGGGTGCTTGGTGCAGCAGATGCGGGC AAAGGTCTCAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGGCAACCTGGTGACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCAGCTATTTACTACTACCTGAACTGGTACAGCAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACTGCAAGCGGGCTGCCGAGCCGCTTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTCACTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTTTCACCTTTGGCCAGGCGACGAAAGTTGAAATTA AA
서열 396	DNA VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFTSSWVAWVRQMPGKGLEWMGIIPGQSDTIYSPFQ GQVTISADKSIATYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQTLVTVSSASTK GVPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTEFPAVLQSSGLYSLSVTVVPS SLGDTQYICNVNHPKSTKDKRVKPKSCKDTHTCPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSLVHLHQQDWLNGKEYCKV NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMVHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
서열 397	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVDRVTITCRASQSISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTLSLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPSFHPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYERKRVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 398	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTCATGGGTGCTTGGTGCAGCAGATGCGGGC AAAGGTCTCAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGGCAACCTGGTGACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGCTCCATCGGTCTTCCCTGCGACCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGACAG CGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAACCGGTGACGGGTGCTGTTGAACTCAG GCGCCCTGACACAGCGCGGTGACACCTTCCCGGCTGCTCCTCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGAAGAGGTTGAGCCAAATCTTGACAAAACCTCACA CATGCCACCGTGCAGCAGCTGAACTCTGGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCGACACCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGAGCTGAGCC ACGAAGACCTGAGTCAAGTTCACTGGTACGTGACCGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTACGGTCTCACCGTCTCTGC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTG CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCGGTGACGCTGACTGCTGGTCAAAGGCTCT
서열 399	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVDRVTITCRASQSISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTLSLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPSFHPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYERKRVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 400	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTAGCTCATGGGTGCTTGGTGCAGCAGATGCGGGC AAAGGTCTCAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGCTGTTATATCATCCAGCCGCGTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGGCAACCTGGTGACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGCTCCATCGGTCTTCCCTGCGACCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGACAG CGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAACCGGTGACGGGTGCTGTTGAACTCAG GCGCCCTGACACAGCGCGGTGACACCTTCCCGGCTGCTCCTCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGAAGAGGTTGAGCCAAATCTTGACAAAACCTCACA CATGCCACCGTGCAGCAGCTGAACTCTGGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCGACACCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGAGCTGAGCC ACGAAGACCTGAGTCAAGTTCACTGGTACGTGACCGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTACGGTCTCACCGTCTCTGC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTG CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCGGTGACGCTGACTGCTGGTCAAAGGCTCT

[0132]

		ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC AGCCCTCCCGTCTGGACTCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAAGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACAACCTA CACGCGAAGAGCCTCTCCGTCTCCGGTAAA
서열 401	DNA 전체	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACTGAACTGGTACCAGAGAAACCGGGCAAG CGCGAAACTATTAATCTTCGGTCTTCAACCTGCAAGAGCGCGTCCGAGCCGCTTACGCG CAGCGGATCCGGCACCGATTTACCCCTGACATTAGCTCTCTCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTTCCCCCGCAGCAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCGGAGGCAAGGTGCAAGTGAAGG TGGCAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCCAGCAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACCGGGCTCTCCAGCCCGTACCAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
<b>MOR13867</b>		
서열 402 (카바트)	HCDR1	NYWIA
서열 403 (카바트)	HCDR2	IIPYQSDTIYSPSFQG
서열 404 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 405 (코티아)	HCDR1	GYFSFNY
서열 406 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 407 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 408 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 409 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 410 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 411 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 412 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 413 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 414	VH	QVQLVQSGAEVKKPESLSKISCKGSGYSFNYWIAWVROMPGKLEWMIHPIYQSDTIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLVTVSS DIQMTQSPSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG
서열 415	VL	TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIK
서열 416	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCGGGCAAGCCTGAAAATAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTAACTACTGGATCGCTTGGTGGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCTACCCGGGTCAAAGCAGACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGGATACCGCGATGATATTGGCGCGGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCCTGGTGACTTGAAGTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGGATCGCGTGACCCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTCTACTTACTGAACTGGTACCAGAGAAACCGGGCAAG CGCGAAACTATTAATCTTCGGTGTCTTAACTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTACGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTACCCCTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATAAA QVQLVQSGAEVKKPESLSKISCKGSGYSFNYWIAWVROMPGKLEWMIHPIYQSDTIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPVAVLQSSGLYLSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTRVDRKVEPKSDKHTHTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSYTRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSTMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
서열 417	DNA VL	DIQMTQSPSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSLTLSLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 418	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCGGGCAAGCCTGAAAATAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTAACTACTGGATCGCTTGGTGGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCTACCCGGGTCAAAGCAGACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGGATACCGCGATGATATTGGCGCGGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCCTGGTGAAGTGAAGTCA TCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCAG CGGCCCTGGCTGCTGTTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTCTGTGGAACCTCAG GGCCCTGACCAAGCGGTGACACCTTCCCGGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCAGCAGCTTGGGCAACCGAGCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGCAAGAGATTGAGCCCAATCTGTGCAAAAACCTCACA CATGCCACCGTCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTCCCCCAAAA
서열 419	경쇄	DIQMTQSPSLSASVGRVITTCRASQSISTYLNWYQKPGKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSLTLSLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 420	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAATAAACCGGGCAAGCCTGAAAATAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTAACTACTGGATCGCTTGGTGGCCAGATGCCGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCTACCCGGGTCAAAGCAGACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGCGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGGATACCGCGATGATATTGGCGCGGTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCACCCTGGTGAAGTGAAGTCA TCCACCAAGGTCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCAG CGGCCCTGGCTGCTGTTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTCTGTGGAACCTCAG GGCCCTGACCAAGCGGTGACACCTTCCCGGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTCCCTCAGCAGCTTGGGCAACCGAGCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGCAAGAGATTGAGCCCAATCTGTGCAAAAACCTCACA CATGCCACCGTCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTCCCCCAAAA

[0133]

		CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCGGACCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTGACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCCGCTCTGC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCAAAGGGCAGCCCGGAGAACCAAGGTGACACCCCTGC CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAGGGTCTT ATCCAGCGACATCGCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTACCCGTGGAAGA GCAAGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTGTCACACCACTA CAGCGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
서열 421	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCTGGGCGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAACTATTAATCTTCGGTCTTAACTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTACCCCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGACTTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTATCTCCCCCAGCAGCAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATTTACCCCCGGAGGGCAAAGTGCAGTGGGAAG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAGCGTACCAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCAGGGCGCTGACAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGG GAGTGT
MOR13868		
서열 422 (카바트)	HCDR1	NYWIA
서열 423 (카바트)	HCDR2	IYPGLSDTIYSPFQG
서열 424 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 425 (코티아)	HCDR1	GYSFSNY
서열 426 (코티아)	HCDR2	YPGLSD
서열 427 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 428 (카바트)	LCDR1	RASQSIYLN
서열 429 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 430 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 431 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 432 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 433 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 434	VH	QVQLVQSGAEVKKPESLKISCKGSGYSFNWIAWVRQMPGKLEWVMIHYPGLSDTIYSPFQG QVTISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYVCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGTLVTVSS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSIYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG
서열 435	VL	TDFLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKVEIK
서열 436	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAIAAACCAGGGCGAAAGCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATGCGCGCGTTCATATATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTGTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCTGGGCGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCCGAACTATTAATCTTCGGTCTTAACTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTACCCCTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGACTTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGCAAGTTGAAATTA QVQLVQSGAEVKKPESLKISCKGSGYSFNWIAWVRQMPGKLEWVMIHYPGLSDTIYSPFQG QVTISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYVCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSKSTSGTAAALCLVDFPEPVTYVWSNGALTSVHVFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSS LGTQTYICNVNHKPSNTKDKRVEPKSCKDHTCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQVNSTYRVVSLTVLHLDWLNKEYKCKVS NKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFCSVMHEALHNHYTKSLSPGK
서열 437	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQSIYLNWYQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIAPPDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTLTKADYVEKHKVYACEVTHQGLSPV TKSFNREGC
서열 438	중쇄	
서열 439	경쇄	
서열 440	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAIAAACCAGGGCGAAAGCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATACCCGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATGCGCGCGTTCATATATCCAGCCGCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCTGGTGACTGTAGCTCAGCC

[0134]

		TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCAAGAGCACTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTATTCCCCAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCGGGTCTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACTACATCTGCAACGTGAATCAAAAGCCAGCAACACAGGTGGAACAAGAGATTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGGACCGTCACTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTTACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCAGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTAAGTGGACGGCTGGAGGTGCAATGCAAGCAAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCACCGCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAAAGCCCTCCAGCCCCTCGAGAAAACCATCTCCAAAGCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGGTCAAAGGCTCTATCCAGCGACATGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCAGCTCCCGTGTGACTCCAGCGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAAGGTGGCAGCAGGGAAAGCTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACCGCAGAGGCTCTCCTGCTCCGGGATAA
서열 441	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCCGGTGTCTTAACCTGCAAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCCGATCCGGCACCGATTCAACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATTAACAGTACCGTGGCGCTCCAGCGTGTCTATCTTCCCCCAGCGACGACGACTGAGAGCGGCAACCGCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACTTCTACCCCGGGAGGCGAAGGTGCAAGTGGAAAGTGGACAACCGCTGAGAGCGGCAACAGCCAGCAAGAAAGCTCACCGAGCAGGACAGGACTTACAGCAAGGCTACCGTGGACAAGGTTCCACTACAGCTGAGCAGCCCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGGAGTGT
<b>MOR13869</b>		
서열 442 (카바트)	HCDR1	NYWIA
서열 443 (카바트)	HCDR2	IYPGGSDTIYSPFQG
서열 444 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 445 (코티아)	HCDR1	GYSFSNY
서열 446 (코티아)	HCDR2	YPGGSD
서열 447 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 448 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 449 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 450 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 451 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 452 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 453 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 454	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSFSNYIAWVVRQMPGKGLVWMIYIPGGSDTIYSPFQGGQVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 455	VL	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAACAAACCGGGCGAAAGCTGAAATTTAGCTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGCAAAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTGGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGTGTTCATATCATCAGCCGCGCTCGCTTGGTCTTACAAAGCTATGGATGTTGGGGCAAGGCACCTGGTGACTGTTAGCTCAGATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAAAGCGCCGAAACTATTAATCTTCCGGTGTCTTAACCTGCAAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTACCTCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAAATTAACQVQLVQSGAEVKKPGESLKISKSGSFSNYIAWVVRQMPGKGLVWMIYIPGGSDTIYSPFQGGQVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLVTLVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPLDSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVYMHEALHNHYTQKSLSPGK
서열 456	DNA VH	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISTYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열 457	DNA VL	
서열 458	중쇄	
서열 459	경쇄	

[0135]

서열 460	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCAGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCTACTCCGGGTGGCAGCGACCATCTATAGCCCGGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCCGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTATTATTCGCGCGGTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGCACCTGGTACTGTTAGCTCAGC CTCCACCAAGGTCCATCGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGACA GCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCA GGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGCTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCT CAGCAGGCTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGTTGAGCCCAATCTTGACAAAACTCAC ACATGCCACCGTGCACCACTGAACTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTCCCCCAAAA ACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAA GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGTCTCAGCTCCTCAGCTCCT GCACGAGACTGGCTGAATGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCAACAAAGCCCTCCAGC CCCATCGAGAAACCATCTCAAGCAAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGATACACCT GCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAGGCTT CTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAACAACTACAAGA CCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCAGCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCGGGGAACCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACCT ACACGAGAAAGGCTCTCCCTGCTCCGGGTAA
서열 461	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCTGGGGGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTATTCTTACTACTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTCTCTAACTGCAAAAGCGCGTCCGAGCCGCTTTCAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTCGACCT ATTATTGCCAGAGTCTATCACTGAACTGTTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA CGTACGTTGGCGCTCCAGCGTGTCTTCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCGAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCGGAGGGCAAGGTGCAAGTGGAAAG TGGCAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGATG TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAAGCACAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGCAACGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
<b>MOR13870</b>		
서열 462 (카바트)	HCDR1	NYWIA
서열 463 (카바트)	HCDR2	IYPGTSDIYSPSFQG
서열 464 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 465 (코티아)	HCDR1	GYSFSNY
서열 466 (코티아)	HCDR2	YPGTSD
서열 467 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 468 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 469 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 470 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 471 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 472 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 473 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 474	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKLEWVMIYIPGTSDIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSS DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISISTYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG SDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 475	VL	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCAGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCTACTCCGGGTACCAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTACAGGGCCAGGTGACCATTAGCCGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGCA GCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTCGCGCGTGTTCATATATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGCACCTGGTACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTCTCTAACCTGCAAGAGCGGCTGCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGAACTGTTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKLEWVMIYIPGTSDIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSKDKHTHTCPPCPAPELLGSPVFLFPPPKDITLMSRTEPVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEQNSTYRVVSLVTLHQDWLNGKEYCKKVS
서열 476	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCAGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCTACTCCGGGTACCAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTACAGGGCCAGGTGACCATTAGCCGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGCA GCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTCGCGCGTGTTCATATATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGCACCTGGTACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTCTCTAACCTGCAAGAGCGGCTGCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGAACTGTTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKLEWVMIYIPGTSDIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSKDKHTHTCPPCPAPELLGSPVFLFPPPKDITLMSRTEPVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEQNSTYRVVSLVTLHQDWLNGKEYCKKVS
서열 477	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGATCGCGTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTATTAATCTTCGGTCTCTAACCTGCAAGAGCGGCTGCCGAGCCGCTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTCACTGAACTGTTCACTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIAWVRQMPGKLEWVMIYIPGTSDIYSPSFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSKDKHTHTCPPCPAPELLGSPVFLFPPPKDITLMSRTEPVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEQNSTYRVVSLVTLHQDWLNGKEYCKKVS
서열 478	중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCAGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCAGATGCCGGGC AAAGGTCTCGAGTGGATGGGCATCTACTCCGGGTGGCAGCGACCATCTATAGCCCGGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCCGGATAAAGCATCAGCACCCGATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTATTATTCGCGCGGTGTTATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAGGCACCTGGTACTGTTAGCTCAGC CTCCACCAAGGTCCATCGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGACA GCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCA GGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGCTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCT CAGCAGGCTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGTTGAGCCCAATCTTGACAAAACTCAC ACATGCCACCGTGCACCACTGAACTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTCCCCCAAAA ACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAA GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGTCTCAGCTCCTCAGCTCCT GCACGAGACTGGCTGAATGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCAACAAAGCCCTCCAGC CCCATCGAGAAACCATCTCAAGCAAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGATACACCT GCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAGGCTT CTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAACAACTACAAGA CCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCAGCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCGGGGAACCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACCT ACACGAGAAAGGCTCTCCCTGCTCCGGGTAA



		NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK DIQMTQSPSLSASVGDRTVITCRASQISITYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSLTLTKADYKEHKHVYACEVTHQGLSPV TKSFNRGEC
서열 479	경쇄	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGTTGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTACAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGGGATAAAAAGCATCAGCACCCGCTATCTGCAATGGAGCA GCCGTAAGCGAGCGATAACCGGATGATATTGGCGCGGTTCATATCATCCAGCCGCGCT TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGCCAAGGCACTTGGTACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCTGTTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GGCCCTGACCAAGCGGCTGACACACCTTCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGCCACCCAGCCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGTGTAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTACA CATGCCACCGTCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGAGCGTGAAGC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGATGATGAGCGGCGTGGAGGTGCAATGCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAACCGGGTGGTCAAGCCTCAACCTCTGCA ACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCC CCATCGAAGAAACCTCTCAAAGCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAAGCTGACTGCTGCTCAAAGGCTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGATGGGAGAGCAATGGGCGCGGAGAACAACTACAAGACC AGCCCTCCGTGCTGACTCCGACCGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTCAACCTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAAGCTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACCACTA CAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
서열 480	DNA 중쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTCTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCGGAAACTTAATCTCGGTGCTTCTAACCTGCAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTTCAGCG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCTTACTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGAAAGTTGAAATAAA CGTACGTTGGCCCTCCAGCGTGTCTCTCCCCCAGCGACGAGCAGTGAAGCGGCA CCGCCAGCGTGTGCTGCTGAAACAATCTACCCCGGAGGCCAAGTGTCAAGTGAAGG TGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTACCAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC GAGTGT
서열 481	DNA 경쇄	
<b>MOR13871</b>		
서열 482 (카바트)	HCDR1	NYWIA
서열 483 (카바트)	HCDR2	IIPGSSDTIYSPSFQG
서열 484 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 485 (코티아)	HCDR1	GYSFSNY
서열 486 (코티아)	HCDR2	YPGSSD
서열 487 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 488 (카바트)	LCDR1	RASQISITYLN
서열 489 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 490 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 491 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 492 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 493 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 494	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNWIAWVRQMPGKLEWWMGIIYPPSSDTIYSPSFQG QVTISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVTVSS
서열 495	VL	DIQMTQSPSLSASVGDRTVITCRASQISITYLNWYQKPKGAPKLLIFGASNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQSITELFTFGQGTKEIK
서열 496	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCCGGGCGAAAGCCTGAAATTAG CTGCAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTACTGGATCGTTGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGGTAGCAGCGACACCATCTATAGCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCATAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGCTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATAACCGGATGATATTGGCGCGGTTCATATCATCCAGCCCGCT CTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGGCAAAGGCACCTGGTACTGTTAGTCA GATATCCAGATGACCCAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCTGACCAT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTCTACTACTGAACTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCGGAAACTTAATCTTCGGTGTCTTAACCTGCAAAGCGGCGTCCGAGCCGCTTTCAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT
서열 497	DNA VL	

[0137]

		ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTCACTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA
서열 498	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNWIAWVVRQMPGKLEWVWGIIYPGSSDTIYSPSFQ QVTISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSKSSTSGGTAALGLVKDYFPEVTVWSNGALTSVHTFPAVLQSSGLYSVTVVPS LGTQTYICNVNHPKSNKVDKRVKPKCDKHTHTPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTRPEEQYNSYTRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 499	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQISITYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFGSGSG TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYERHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
서열 500	DNA 중쇄	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCTCTAACTCTGGATCGCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTAGCAGCGACACCATATAGCCCGAGC TTTCAGGGCCAGGTGACCAATTAGCGGATAAAAGCATCAGCACCGGTATCTGCAATGGAGC AGCCTGAAAGCGAGCGATACCGGATGATTATTGCGCGCGTGTTCATATCATCCAGCCCGCT CTGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTGGGGCCAAAGCACCTGGTACTGTTAGCTCAGC CTCCACCAAGGCTCCATCGGCTTCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTCGCTGGTCAAGACTACTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCA GGCCCTGACCGAGCGGCTGCACACTTCCCGCTGTCTACAGCTCTCAGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGTGACCGTCCCTCAGCAGCTGGGCACCCAGACTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAAACCAAGGTGGACAAAGAGTTGAGCCAAATCTGTGACAAAACTCAC ACATGCCACCGTGCACCACTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAA ACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGTGCATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGTCAAGTCACTGGTACGTGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGTGAGCTCTCAGCTCT GCACCGGACTGGCTGATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAAACAAAGCCTCCAGC CCCCATCGAAGAAACCATCTCAAAGCAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGACACCT GCCCCATCCGGGAGGAGTACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAAGGCTT CTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCGGGGAACTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGAGAAAGGCTCTCCCTGCTCCGGGTAA
서열 501	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCAATT ACCTGCAGAGCCAGCAGTATTCTTACTTACTGAACTGGTACCAGAGAAACCGGGCAAG CGCCGAAACTAATTAATCTCGGTGCTTCACTGCAAGCGCGTCCGAGCCGCTTTCAGCG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACCTGACCACTTACTCTGCAACCCGAAAGACTTTCGCACT ATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACTGTTCACTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTCTTCCCCCGAGCGAGCAGCTGAAAGCGGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGG TGGCAACGCCCTGACAGAGCGGCAACAGCCAGGAAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAGCAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCAGCGGCTGTCAGCCCGTGAACCAAGAGCTTCAACCGGGC GAGTGT
<b>MOR14535</b>		
서열 502 (카바트)	HCDR1	TTWVA
서열 503 (카바트)	HCDR2	IYPLSDTIYSPSFQ
서열 504 (카바트)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 505 (코티아)	HCDR1	GYSFTT
서열 506 (코티아)	HCDR2	YPLSD
서열 507 (코티아)	HCDR3	VHIIQPPSAWSYNAMDV
서열 508 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 509 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 510 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 511 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 512 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 513 (코티아)	LCDR3	SITELF
서열 514	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTWWAVVVRQMPGKLEWVWGIIYPLSDTIYSPSFQ QVTISADKISITAYLQWSSLKASDTAMYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGTLVTVSS DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQISITYLNWYQQKPKAPKLLIFGASNLQSGVPSRFGSGSG TDFLTISLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIK
서열 515	VL	GAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAG CTGCAAAAGGCTCCGGATATAGCTTCACTACCACTTGGGTGCTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGGCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT
서열 516	DNA VH	

[0138]

		TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCCGGTATCTGCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGGTGTTTCATATCATCCAGCCGCGCTGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTTGGGGCCAAAGGCAACCTGGTGACTGTTAGCTCAGATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGATCGCGTGACCATACCTGCAGAGCCAGCAGCTATTTCTACTACCTGAACCTGGTACAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTAATCTACGGTCTTCAACCTGCAAAGCGGGTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTACCTCTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTATCACTGAACCTTTCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAEEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGGYSFTTTWAWVRQMPKGLWEMGIIYPLSDTIYSPFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGQLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPNKVDKRVKPKSCKDHTTCCPPAPELLGGPSVLFPPKPKDLMISRPEVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYPTLPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 517	DNA VL	
서열 518	중쇄	
서열 519	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISITYLNWYQQKPKGAPKLLIYGASNLQSGVSRFSGSGG TDFLTISSLQPEDFATYYCQQSITELFTFGQGTKEIKRTVAAPSFVIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWVNDALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTKADYERKHVYACEVTHQGLSPV TKSFRNGEC
서열 520	DNA 중쇄	GAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAAGGCTCCGATATAGCTTCACTACCACCTGGGTTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCGGTCTGAGCGACACCATCTATAGCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATCAGCACCCGGTATCTGCAATGGAGCA GCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGATTATTGCGCGGTGTTTCATATCATCCAGCCGCGCTC TGCTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGGCAACCTGGTGACTGTTAGCTCAGCC TCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGCTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACTCAG GCGCCCTGACCAGCGCGGTGACACACTTCCCGGTCTCTCAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTC ACGAGCGTGGTGAACGCTGCTCCAGCAGCTGGGCAACAGACTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACA CATGCCAACCGTGGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGGAGCGTGAAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCACTGTAAGTGGAGCGCGTGGAGGTGCAATGCGCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCTCACCGCTCTGC ACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCG CCCATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGTTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGGGAGAGAACCACTACAAGAAC ACGCTCCCGTGTGGACTCGACGGCTCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAC GCAAGTGGCAGCAGGGGAACTCTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCAACCACTA CACGAGAAAGGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA
서열 521	DNA 경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATT ACCTGCAGAGCCAGCCAGTCTATTTACTTACTGAACTGGTACAGCAGAAACCGGGCAAAG CGCGGAAACTATTAATCTACGGTGTCTTAACTGCAAAAGCGGGTGGCCGAGCCGCTTTAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTTCACTGACCATAGCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACTT ATTTATGCCAGCAGTCTACTCACTGAACCTGTTCACTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAEEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGGYSFTTTWAWVRQMPKGLWEMGIIYPLSDTIYSPFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGGQLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVDYFPEPVTVSWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPNKVDKRVKPKSCKDHTTCCPPAPELLGGPSVLFPPKPKDLMISRPEVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYPTLPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
<b>MOR14536</b>		
서열 522 (카바트)	HCDR1	NYWIA
서열 523 (카바트)	HCDR2	IIPGQSDTIYSPFQG
서열 524 (카바트)	HCDR3	VHIQPPSAWSYNAMDV
서열 525 (코티아)	HCDR1	GYSFSNY
서열 526 (코티아)	HCDR2	YPGQSD
서열 527 (코티아)	HCDR3	VHIQPPSAWSYNAMDV
서열 528 (카바트)	LCDR1	RASQSISTYLN
서열 529 (카바트)	LCDR2	GASNLQS
서열 530 (카바트)	LCDR3	QQSITELFT
서열 531 (코티아)	LCDR1	SQSISTY
서열 532 (코티아)	LCDR2	GAS
서열 533 (코티아)	LCDR3	SITELF

[0139]

서열 534	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYIAWVVRQMPGKLEWMGIHYPGQSDTIYSPFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSS DIQMTPSPSSLASVGRDVTTCRASQSISTYLNWYQKPKGAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGG
서열 535	VL	TDFTLTISLQPEDFATYYCQISITELFTFGQTKVEIK GAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTCAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCAATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATTGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCCGCGATGATTATTGCGCGGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCCACCTGGTACTGTTAGCTCA GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCGAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTACGGTCTTCTAACTGCAAAGCGCGGTGCCGAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA
서열 536	DNA VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYIAWVVRQMPGKLEWMGIHYPGQSDTIYSPFQG QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVHIQPPSAWSYNAMDVWGQGLTVVSSASTKGP SVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSS LGTQTYICNVNHPKSPNTKDKRVEPKSKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSK NKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYLPPLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSIDIAEVESNGQPENNY KTPPPLVDSGGFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
서열 537	DNA VL	DIQMTPSPSSLASVGRDVTTCRASQSISTYLNWYQKPKGAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQISITELFTFGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSVPV TKSFNRGEC
서열 538	중쇄	GAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAG CTGCAAAAGCTCCGGATATAGCTTCTAACTACTGGATCGCTTGGGTGCGCCAGATGCCGGGC AAAGTCTCGAGTGGATGGGCATCATCTACCCGGTCAAAGCGACACCATCTATAGCCCGAGCT TTCAGGGCCAGGTGACCAATTAGCGGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAATTGGAGCA GCCTGAAAGCGAGCGATACCCGCGATGATTATTGCGCGGTGTTCATATCATCCAGCCCGCTC TGCTTGGTCTTACAACGCTATGGATGTTTGGGGCCAAAGCCACCTGGTACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGCTCCATCGTCTTCCCTGCGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTCCCGAACCGGTGACCGGTGCTGGAAGCTCAG CGCCCTGACACGCGCGGTGACACCTTCCCGGTGCTCTACAGCTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTAATC ACAAGCCAGCAACCAAGGTGGAACAAGAGATTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCAC CATGCCCAACCGTCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTGCATCGCTGGTGGGAGCGTGAAGCC ACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGA CAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCGCTCTGC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAAGAAACCTCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAAGAACACAGGTGATACACCTG CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGCTGCTGCTCAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACTACAAGACC AGCCTCCCGTGTGGACTCCAGCGCTCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAAAGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGACACCAACTA CACGCAGAAGACCTTCCCTGCTCCGGGTAA
서열 539	경쇄	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCGAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTACGGTCTTCTAACTGCAAAGCGCGGTGCCGAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCACCGTGGTGTGCTGCTGAACTACTTACCCCGGGAGGCGAAGGTGCAAGTGGAGG TGGACAACCGCTGAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAAGGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCAGCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAAGCAAGGCT TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTCAACCGGGGC GAGTGT
서열 540	DNA 중쇄 + 리더	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCGAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTACGGTCTTCTAACTGCAAAGCGCGGTGCCGAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCACCGTGGTGTGCTGCTGAACTACTTACCCCGGGAGGCGAAGGTGCAAGTGGAGG TGGACAACCGCTGAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAAGGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCAGCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAAGCAAGGCT TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTCAACCGGGGC GAGTGT
서열 541	DNA 경쇄 + 리더	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGATCGCGTACCAT ACCTGCAGAGCCAGCGAGTCTATTTCTACTTACCTGAACCTGGTACAGCAGAAAACCGGGCAAAG CGCCGAAACTATTAATCTACGGTCTTCTAACTGCAAAGCGCGGTGCCGAGCCGCTTATAGCGG CAGCGGATCCGGCACCGATTACCTGACCAATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTCTACTGAACTGTTACCTTTGGCCAGGGCAGGAAAGTTGAAATTA CGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CGCCACCGTGGTGTGCTGCTGAACTACTTACCCCGGGAGGCGAAGGTGCAAGTGGAGG TGGACAACCGCTGAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCAAGGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACTACAGCTGAGCAGCAGCTGACCTGAGCAAGGCGACTACGAGAAAGCAAGGCT TACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTCAACCGGGGC GAGTGT

[0140]

[0141]

본 발명은 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 HER3)에 특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 항체는 서열 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 194, 214, 234, 254, 274, 294, 314, 334, 354, 374, 394, 414, 434, 454, 474, 494, 514 및 524의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함한다. 본 발명은 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 HER3)에 특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 항체는 서열 15, 35, 55, 75, 95, 115, 135, 155, 175, 195, 215, 235, 255, 275, 295, 315, 335, 355, 375, 395, 415, 435, 455, 475, 495, 515 및 535의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인을 포함한다. 본 발명은 또한 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 HER3)에 특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 표 1에 열거된 VH CDR 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR을 포함한다. 특히, 본 발명은 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 HER3)에 특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 상기 항체는 표 1에 열거된 VH CDR 중 어느 것의 아미노산 서열을 갖는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과인 VH CDR을 포함한다 (또는 대안적으로 이로 이루어짐).

[0142]

본 발명의 다른 항체는 돌연변이되었지만 표 1에 기재된 서열에 도시된 CDR 영역과 CDR 영역에서 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이는 본래 항체의 에피토프에 대한 그의 특이성을 여전히 유지하면서, 표 1에 기재된 서열에 도시된 CDR 영역과 비교하였을 때 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산이 CDR 영역에서 돌연변이된 돌연변이체 아미노산 서열을 포함한다.

[0143]

본 발명의 다른 항체는 돌연변이되었지만 표 1에 기재된 서열에 도시된 프레임워크 영역과 프레임워크 영역에서 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이는 본래 항체의 에피토프에 대한 그의 특이성을 여전히 유지하면서, 표 1에 기재된 서열에 도시

된 프레임워크 영역과 비교하였을 때 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개 이하의 아미노산이 프레임워크 영역에서 돌연변이된 돌연변이체 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명은 또한 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노물구스 HER3)에 특이적으로 결합하는 항체의 VH, VL, 전장 중쇄 및 전장 경쇄를 코딩하는 핵산 서열을 제공한다.

[0144] 본 발명의 다른 항체는 아미노산 또는 아미노산을 코딩하는 핵산이 돌연변이되었으나 표 1에 기재된 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이것은 표 1에 기재된 서열에 도시된 가변 영역과 비교하였을 때 가변 영역에서 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산이 돌연변이되고 실질적으로 동일한 치료 활성을 보유하는 돌연변이체 아미노산 서열을 포함한다.

[0145] 각각의 이들 항체 또는 그의 단편은 HER3에 결합할 수 있으므로, VH, VL, 전장 경쇄 및 전장 중쇄 서열 (아미노산 서열을 코딩한 아미노산 서열 및 뉴클레오티드 서열)은 "혼합 및 매치"되어 본 발명의 다른 HER3 항체를 생성할 수 있다. 이러한 "혼합 및 매치된" HER3 항체는 당업계 공지 결합 검정 (예를 들어, ELISA, 및 실시예 섹션에 기재된 다른 검정)으로 시험할 수 있다. 이들 쇄가 혼합 및 매치되는 경우, 특정한 VH/VL 쌍으로부터의 VH 서열은 구조적으로 유사한 VH 서열로 대체되어야 한다. 마찬가지로, 특정한 전장 중쇄/전장 경쇄 쌍 형성으로부터의 전장 중쇄 서열은 구조적으로 유사한 전장 중쇄 서열로 대체되어야 한다. 마찬가지로, 특정한 VH/VL 쌍 형성으로부터의 VL 서열은 구조적으로 유사한 VL 서열로 대체되어야 한다. 마찬가지로, 특정한 전장 중쇄/전장 경쇄 쌍 형성으로부터의 전장 경쇄 서열은 구조적으로 유사한 전장 경쇄 서열로 대체되어야 한다.

[0146] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 서열 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 194, 214, 234, 254, 274, 294, 314, 334, 354, 374, 394, 414, 434, 454, 474, 494, 514 및 524로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 15, 35, 55, 75, 95, 115, 135, 155, 175, 195, 215, 235, 255, 275, 295, 315, 335, 355, 375, 395, 415, 435, 455, 475, 495, 515 및 535로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 갖는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 단편을 제공하며; 여기서 항체는 HER3 (예를 들어, 인간 및/또는 시노물구스)에 특이적으로 결합한다.

[0147] 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 14의 VH 및 서열 15의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 34의 VH 및 서열 35의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 54의 VH 및 서열 55의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 74 및 서열 75의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 94의 VH 및 서열 95의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 114의 VH 및 서열 115의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 134의 VH 및 서열 135의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 154의 VH 및 서열 155의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 174의 VH 및 서열 175의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 194의 VH 및 서열 195의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 214의 VH 및 서열 215의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 234의 VH 및 서열 235의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 254의 VH 및 서열 255의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 274의 VH 및 서열 275의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 294의 VH 및 서열 295의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 314의 VH 및 서열 315의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 334의 VH 및 서열 335의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 354의 VH 및 서열 355의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 374의 VH 및 서열 375의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 394의 VH 및 서열 395의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 414의 VH 및 서열 415의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 434의 VH 및 서열 435의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 454의 VH 및 서열 455의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 474의 VH 및 서열 475의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 494의 VH 및 서열 495의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 514의 VH 및 서열 515의 VL을 포함한다. 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 서열 534의 VH 및 서열 535의 VL을 포함한다.

[0148] 또 다른 측면에서, 본 발명은 표 1에 기재된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 또는 그의 조합을 포함하는 HER3 항체를 제공한다. CDR 영역은 카바트 시스템을 이용하여 기술된다 (문헌 [Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et



al., (1989) Nature 342: 877-883; 및 Al-Lazikani et al., (1997) J. Mol. Biol. 273, 927-948]). 따라서, 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362, 382, 402, 422, 442, 462, 482, 502 및 522로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 서열 3, 23, 43, 63, 83, 103, 123, 143, 163, 183, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363, 383, 403, 423, 443, 463, 483, 503 및 523으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및/또는 서열 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 184, 204, 224, 244, 264, 284, 304, 324, 344, 364, 384, 404, 424, 444, 464, 484, 504 및 524로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 항체 서열; 및 서열 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 188, 208, 228, 248, 268, 288, 308, 328, 348, 368, 388, 408, 428, 448, 468, 488, 508 및 528로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 서열 9, 29, 49, 69, 89, 109, 129, 149, 169, 189, 209, 229, 249, 269, 289, 309, 329, 349, 369, 389, 409, 429, 449, 469, 489, 509 및 529로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및/또는 서열 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350, 370, 390, 410, 430, 450, 470, 490, 510 및 530으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 항체 서열을 포함하며, 여기서 항체 또는 그의 단편은 HER3 의 도메인 2에 결합한다.

[0149] 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 중쇄 가변 영역 서열 502의 CDR1; 서열 503의 CDR2; 서열 504의 CDR3; 경쇄 가변 영역 서열 508의 CDR1; 서열 509의 CDR2; 및 서열 510의 CDR3을 포함한다.

[0150] 구체적 실시양태에서, HER3에 결합하는 항체는 중쇄 가변 영역 서열 522의 CDR1; 서열 523의 CDR2; 서열 524의 CDR3; 경쇄 가변 영역 서열 528의 CDR1; 서열 529의 CDR2; 및 서열 530의 CDR3을 포함한다.

[0151] 본원에 사용된 인간 항체는 항체의 가변 영역 또는 전장쇄가 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자를 사용한 시스템으로부터 획득된 경우에 특정한 배선 서열"의 생성물"이거나 "그로부터 유래된" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 또는 전장쇄 또는 경쇄를 포함한다. 이러한 시스템은 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스를 관심 항원으로 번역화시키거나, 또는 파지에 디스플레이된 인간 이뮤노글로불린 유전자 라이브러리를 관심 항원을 사용하여 스크리닝하는 것을 포함한다. 인간 배선 이뮤노글로불린 서열"의 생성물"이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 배선 이뮤노글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, 인간 항체의 서열에 가장 근접한 서열 (즉, 동일성 %가 가장 큰 것)인 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 선택함으로써 확인할 수 있다. 특정한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열"의 생성물"이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는 배선 서열에 비해, 예를 들어 자연 발생 체세포 돌연변이, 또는 부위-지정 돌연변이의 의도적인 도입으로 인한 아미노산 차이를 가질 수 있다. 그러나, VH 또는 VL 프레임워크 영역에서, 선택된 인간 항체는 전형적으로 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 대한 아미노산 서열 동일성이 적어도 90%이고, 다른 종의 배선 이뮤노글로불린 아미노산 서열 (예를 들어, 뮤린 배선 서열)과 비교하였을 때 인간 항체를 인간의 것으로 확인시켜 주는 아미노산 잔기를 함유한다. 특정 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 대한 아미노산 서열 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%일 수 있다. 전형적으로, 재조합 인간 항체는 VH 또는 VL 프레임워크 영역에서 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열과는 10개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다. 특정 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열과 5개 이하, 또는 심지어는 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다.

[0152] 본원에 개시된 항체는 단일쇄 항체, 디아바디, 도메인 항체, 나노바디 및 유니바디의 유도체일 수 있다. "단일쇄 항체" (scFv)는 VH 도메인에 연결된 VL 도메인을 포함하는 단일 폴리펩티드쇄로 구성되고, 이때 VL 도메인 및 VH 도메인은 1가 분자를 형성하도록 쌍을 형성한다. 단일쇄 항체는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al., (1988) Science 242:423-426 및 Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). "디스버드(disbud)"는 짧은 펩티드 링커에 의해 연결된 동일한 폴리펩티드쇄 상의 경쇄 가변 영역에 연결된 중쇄 가변 영역을 각각 포함하는 2개의쇄로 이루어지고, 여기서, 동일한쇄 상의 2개의 영역은 서로 쌍을 형성하지 않지만 다른쇄 상의 상보적 도메인과 쌍을 형성하여 이중특이적 분자를 형성한다. 디아바디의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Holliger et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448, 및 Poljak et al., (1994) Structure 2:1121-1123] 참조). 도메인 항체 (dAb)는 항체의 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역에 대응하는 항체의 소형 기능적 결합 단위이다. 도메인 항체는 박테리아, 효모, 및 포유동물 세포 시스템에서 잘 발현된다. 도메인 항체 및 그의 제조 방법의 추가의 상세한 내용은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,291,158; 6,582,915; 6,593,081; 6,172,197; 6,696,245; 유럽 특허 0368684 & 0616640; WO05/035572, WO04/101790, WO04/081026, WO04/058821,



W004/003019 및 W003/002609 참조). 나노바디는 항체의 중쇄로부터 유래한다. 나노바디는 전형적으로 단일 가변 도메인 및 2개의 불변 도메인 (CH2 및 CH3)을 포함하고, 본래 항체의 항원-결합 능력을 보유한다. 당업계에 공지된 방법으로 나노바디를 제조할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,765,087, 미국 특허 번호 6,838,254, WO 06/079372 참조). 유니바디는 IgG4 항체의 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄로 이루어진다. 유니바디는 IgG4 항체의 힌지 영역의 제거에 의해 제조될 수 있다. 유니바디 및 그의 제조 방법의 추가의 상세한 내용은 WO2007/059782에서 찾아볼 수 있다.

- [0153] 상동 항체
- [0154] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 표 1에 기재된 서열에 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 그의 단편을 제공하고, 상기 항체는 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 HER3)에 결합하고, 표 1에 기재된 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.
- [0155] 예를 들어, 본 발명은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 (또는 그의 기능적 단편)를 제공하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 194, 214, 234, 254, 274, 294, 314, 334, 354, 374, 394, 414, 434, 454, 474, 494, 514 및 524로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 194, 214, 234, 254, 274, 294, 314, 334, 354, 374, 394, 414, 434, 454, 474, 494, 514 및 524로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 항체는 HER3 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 HER3)에 결합하고, HER3의 신호전달 활성화 (이는 인산화 검정 또는 HER 신호전달의 다른 척도 (예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같은 포스포-HER3 검정, 포스포-Akt 검정, 세포 증식, 및 리간드 차단 검정)로 측정될 수 있음)을 억제한다. 또한, 본 발명의 범위 내에 가변 중쇄 및 경쇄 모 뉴클레오티드 서열; 및 포유동물 세포에서 발현을 위해 최적화된 전장 중쇄 및 경쇄 서열이 포함된다. 본 발명의 다른 항체는 돌연변이되었으나, 상기 기재된 서열에 대해 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 98, 또는 99% 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 또는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이는 상기 기재된 서열에 도시된 가변 영역과 비교하였을 때 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산이 가변 영역에서 아미노산 결실, 삽입 또는 치환에 의해 돌연변이된 돌연변이체 아미노산 서열을 포함한다.
- [0156] 다른 실시양태에서, VH 및/또는 VL 아미노산 서열은 표 1에 열거된 서열에 대해 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 다른 실시양태에서, VH 및/또는 VL 아미노산 서열은 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산 위치에서의 아미노산 치환을 제외하고는 동일할 수 있다. 표 1에 기재된 항체의 VH 및 VL 영역에 대해 높은 (즉, 80% 이상의) 동일성을 갖는 VH 및 VL 영역을 갖는 항체는 돌연변이유발 (예를 들어, 부위-지정 또는 PCR-매개 돌연변이유발)에 의해 수득할 수 있으며, 이후에 본원에 기재된 기능적 검정을 이용하여 코딩된 변경된 항체를 보유하는 기능에 대해 시험할 수 있다.
- [0157] 다른 실시양태에서, 중쇄 및/또는 경쇄 뉴클레오티드 서열의 가변 영역은 상기 열거된 서열에 대해 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다.
- [0158] 본원에 사용된 2개의 서열 사이의 "동일성 퍼센트"는 2개 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, 동일성 = 동일한 위치의 수/위치의 총 수 x 100). 2개의 서열 사이의 서열 비교 및 동일성 퍼센트의 결정은 하기 비제한적 예에 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다.
- [0159] 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 단백질 서열은 예를 들어 관련 서열을 확인하기 위해 공공 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 추가로 사용될 수도 있다. 예를 들어, 이러한 검색은 문헌 [Altschul et al., (1990) J.Mol. Biol. 215:403-10]의 BLAST 프로그램 (버전 2.0)을 이용하여 수행할 수 있다.
- [0160] 보존적 변형을 갖는 항체
- [0161] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항체는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 여기서 이들 CDR 서열 중 하나 이상은 본원에 기재된 항체 또는 그의 보존적 변형에 기반을 둔 특정 아미노산 서열을 갖고, 항체는 본 발명의 HER3 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.
- [0162] 따라서, 본 발명은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하

는 경쇄 가변 영역으로 이루어진 단리된 HER3 모노클로날 항체 또는 그의 단편을 제공하며, 여기서 중쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 서열 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362, 382, 402, 422, 442, 462, 482, 502 및 522, 및 그의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR2 아미노산 서열은 서열 3, 23, 43, 63, 83, 103, 123, 143, 163, 183, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363, 383, 403, 423, 443, 463, 483, 503 및 523, 및 그의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 서열 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 184, 204, 224, 244, 264, 284, 304, 324, 344, 364, 384, 404, 424, 444, 464, 484, 504 및 524, 및 그의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 서열 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 188, 208, 228, 248, 268, 288, 308, 328, 348, 368, 388, 408, 428, 448, 468, 488, 508 및 528, 및 그의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR2 아미노산 서열은 9, 29, 49, 69, 89, 109, 129, 149, 169, 189, 209, 229, 249, 269, 289, 309, 329, 349, 369, 389, 409, 429, 449, 469, 489, 509 및 529, 및 그의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 서열 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350, 370, 390, 410, 430, 450, 470, 490, 510 및 530, 및 그의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 항체 또는 그의 단편은 HER3에 특이적으로 결합하고, HER3 신호전달 경로를 억제함으로써 HER3 활성을 억제한다 (이는 인산화 검정 또는 HER 신호전달의 다른 척도 (예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같은 포스포-HER3 검정, 포스포-Akt 검정, 세포 증식 및 리간드 차단 검정)로 측정될 수 있음).

- [0163] 동일한 에피토프에 결합하는 항체
- [0164] 본 발명은 표 1에 기재된 HER3 항체와 동일한 에피토프와 상호작용하는 (예를 들어, 결합, 입체 장애, 안정화/탈안정화, 공간 분포에 의함) 항체를 제공한다. 따라서, 추가의 항체는 HER3 결합 검정에서 본 발명의 다른 항체와 교차-경쟁하는 (예를 들어, 본 발명의 다른 항체의 결합을 통계적으로 유의한 방식으로 경쟁적으로 억제하는) 능력을 기반으로 하여 확인될 수 있다. HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 HER3)에 대한 본 발명의 항체의 결합을 억제하는 시험 항체의 능력은 시험 항체가 HER3에 대한 결합을 위해 상기 항체와 경쟁할 수 있음을 입증하고, 이러한 항체는 비제한적인 이론에 따라 이것이 경쟁하는 항체와 동일하거나 관련이 있는 (예를 들어, 구조적으로 유사하거나 공간적으로 근접한), HER3 단백질 상의 에피토프에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 항체와 HER3의 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 인간 모노클로날 항체이다. 이러한 인간 모노클로날 항체는 본원에 기재된 바와 같이 제조 및 단리될 수 있다.
- [0165] 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3의 도메인 2에 결합하여 도메인 2 내에 존재하는 이량체화 루프의 노출을 방지하는 입체형태로 HER3을 유지한다. 이는 다른 패밀리 구성원, 예컨대 HER1, HER2 및 HER4와의 이종 이량체화를 방지한다. 그의 단편의 항체는 리간드 의존성 및 리간드-비의존성 HER3 신호 전달을 억제한다.
- [0166] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 HER3 리간드, 예컨대 뉴레굴린의 공동 결합을 차단하지 않으면서 HER3의 도메인 2에 결합한다. 이론을 제공할 필요는 없지만, HER3의 도메인 2에 결합하는 항체 또는 그의 단편은 HER3의 리간드 결합 부위를 차단하지 않는 HER3 입체형태를 수용하는 것이 가능하다. 따라서, HER3 리간드 (예를 들어, 뉴레굴린)는 항체 또는 그의 단편과 동시에 HER3에 결합할 수 있다.
- [0167] 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 리간드 결합을 방지하지 않고 HER3의 리간드 의존성 및 비의존성 활성화를 둘 다 억제한다. 이는 하기의 이유로 유리한 것으로 여겨진다:
- [0168] (i) 치료 항체는 특징적인 종양 유형이 각각의 메커니즘에 의해 유도되므로 HER3 활성화의 단일 메커니즘 (즉, 리간드 의존성 또는 리간드 비의존성)을 표적화하는 항체보다 광범위한 종양에서 임상적 유용성을 가질 것이다.
- [0169] (ii) 치료 항체는 HER3 활성화의 양쪽 메커니즘이 동시에 관련된 종양 유형에서 효과적인 것이다. HER3 활성화의 단일 메커니즘 (즉, 리간드 의존성 또는 리간드 비의존성)을 표적화하는 항체는 이들 종양 유형에서 효능의 거의 없거나 전혀 없을 것이다.
- [0170] (iii) 리간드 결합을 방지하지 않고 HER3의 리간드 의존성 활성화를 억제하는 항체의 효능은 리간드의 농도를 증가시킴으로써 유해한 영향을 받을 가능성이 적을 것이다. 이는 HER3 리간드의 매우 높은 농도에 의해 유도된 종양 유형에서의 상승된 효능 또는 내성이 HER3 리간드의 상향조절에 의해 매개되는 경우에 감소된 약물 내성 책임으로 해석될 것이다.
- [0171] (iv) 불활성 형태를 안정화시킴으로써 HER3 활성화를 억제하는 항체는 HER3 활성화의 대안적인 메커니즘에 의해 유도된 약물 내성의 가능성이 적을 것이다.

- [0172] 따라서, 본 발명의 항체는 기존 치료 항체가 임상적으로 비효과적인 상태를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0173] 조작 및 변형된 항체
- [0174] 또한, 본 발명의 항체는, 변형된 항체를 조작하기 위한 출발 물질로서 본원에 제시된 하나 이상의 VH 및/또는 VL 서열을 갖는 항체를 사용하여 제조될 수 있고, 상기 변형된 항체는 출발 항체로부터 변경된 특성을 가질 수 있다. 항체는 1개 또는 둘 다의 가변 영역 (즉, VH 및/또는 VL), 예를 들어, 하나 이상의 CDR 영역 및/또는 하나 이상의 프레임워크 영역 내에 존재하는 1개 이상의 잔기를 변형시킴으로써 조작될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 항체는 불변 영역(들) 내의 잔기들을 변형시켜 조작되어, 예를 들어 항체의 이펙터 기능(들)을 변경시킬 수 있다.
- [0175] 수행될 수 있는 가변 영역 조작의 유형 중 하나는 CDR 이식이다. 항체는 주로 6개의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 내에 위치하는 아미노산 잔기를 통해 표적 항원과 상호작용한다. 이러한 이유로, CDR 내의 아미노산 서열은 CDR 외부의 서열보다 개별 항체 사이에서 더 다양하다. CDR 서열이 대부분의 항체-항원 상호작용을 담당하기 때문에, 상이한 특성을 갖는 상이한 항체로부터의 프레임워크 서열에 이식된, 특정 자연 발생 항체로부터의 CDR 서열을 포함하는 발현 벡터를 제작함으로써 특정 자연 발생 항체의 특성을 모방하는 재조합 항체를 발현시키는 것이 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Riechmann et al., (1998) *Nature* 332:323-327; Jones et al., (1986) *Nature* 321:522-525; Queen et al., (1989) *Proc. Natl. Acad., U.S.A.* 86:10029-10033]; 미국 특허 번호 5,225,539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조)
- [0176] 따라서, 본 발명의 또 다른 실시양태는 각각 서열 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362, 382, 402, 422, 442, 462, 482, 502 및 522로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR1 서열; 서열 3, 23, 43, 63, 83, 103, 123, 143, 163, 183, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363, 383, 403, 423, 443, 463, 483, 503 및 523으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 서열; 서열 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 184, 204, 224, 244, 264, 284, 304, 324, 344, 364, 384, 404, 424, 444, 464, 484, 504 및 524로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 각각 서열 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 188, 208, 228, 248, 268, 288, 308, 328, 348, 368, 388, 408, 428, 448, 468, 488, 508 및 528로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR1 서열; 서열 9, 29, 49, 69, 89, 109, 129, 149, 169, 189, 209, 229, 249, 269, 289, 309, 329, 349, 369, 389, 409, 429, 449, 469, 489, 509 및 529로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 서열; 및 서열 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350, 370, 390, 410, 430, 450, 470, 490, 510 및 530으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진 CDR3 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 HER3 모노클로날 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다. 따라서, 이러한 항체는 모노클로날 항체의 VH 및 VL CDR 서열을 함유하지만, 이들 항체로부터의 다양한 프레임워크 서열을 함유할 수 있다. 이러한 프레임워크 서열은 배선 항체 유전자 서열을 포함하는 공공 DNA 데이터베이스 또는 간행된 참고문헌으로부터 수득할 수 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자에 대한 배선 DNA 서열은 "Vase" 인간 배선 서열 데이터베이스 (인터넷 [www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase) 상에서 이용가능함) 뿐만 아니라 문헌 [Kabat et al., (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia et al., (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia et al., (1989) *Nature* 342:877-883; 및 Al-Lazikani et al., (1997) *J. Mol. Biol.* 273:927-948; Tomlinson et al., (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798; 및 Cox et al., (1994) *Eur. J Immunol.* 24:827-836] (각각의 내용이 명백하게 본원에 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.
- [0177] 본 발명의 항체에 사용하기 위한 프레임워크 서열의 예는 본 발명의 선택된 항체에 의해 사용되는 프레임워크 서열, 예를 들어 본 발명의 모노클로날 항체에 의해 사용되는 컨센서스 서열 및/또는 프레임워크 서열과 구조적으로 유사한 것이다. VH CDR1, 2 및 3 서열, 및 VL CDR1, 2 및 3 서열을 프레임워크 서열이 유래되는 배선 이뮤노글로불린 유전자에서 발견되는 것과 동일한 서열을 갖는 프레임워크 영역에 이식할 수도 있거나, 또는 CDR 서열을 배선 서열과 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 프레임워크 영역에 이식할 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에 프레임워크 영역 내의 잔기를 돌연변이시켜 항체의 항원 결합 능력을 유지 또는 증진시키는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조).

[0178] 또 다른 유형의 가변 영역 변형은 VH 및/또는 VL CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 영역 내의 아미노산 잔기를 돌연변이시켜 관심 항체의 하나 이상의 결합 특성 (예를 들어, 친화도)을 개선시키는 것이다 ("친화도 성숙"이라 공지됨). 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발을 수행하여 돌연변이(들)를 도입할 수 있고, 항체 결합에 대한 효과 또는 관심의 대상이 되는 다른 기능적 특성을 본원에 기재된 바와 같고 실시예에서 제공되는 바와 같은 시험관내 또는 생체내 검정으로 평가할 수 있다. 보존적 변형 (상기 논의된 바와 같음)이 도입될 수 있다. 돌연변이는 아미노산 치환, 부가 또는 결실일 수 있다. 또한, 전형적으로는 CDR 영역 내의 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 잔기를 변경시킨다.

[0179] 따라서, 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362, 382, 402, 422, 442, 462, 482, 502 및 522를 갖는 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362, 382, 402, 422, 442, 462, 482, 502 및 522와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 서열 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열로 이루어진 VH CDR1 영역; 서열 3, 23, 43, 63, 83, 103, 123, 143, 163, 183, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363, 383, 403, 423, 443, 463, 483, 503 및 523으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열 3, 23, 43, 63, 83, 103, 123, 143, 163, 183, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363, 383, 403, 423, 443, 463, 483, 503 및 523과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 서열 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 영역; 서열 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 184, 204, 224, 244, 264, 284, 304, 324, 344, 364, 384, 404, 424, 444, 464, 484, 504 및 524로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 184, 204, 224, 244, 264, 284, 304, 324, 344, 364, 384, 404, 424, 444, 464, 484, 504 및 524와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 서열 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 영역을 갖는 중쇄 가변 영역; 서열 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 188, 208, 228, 248, 268, 288, 308, 328, 348, 368, 388, 408, 428, 448, 468, 488, 508 및 528로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 188, 208, 228, 248, 268, 288, 308, 328, 348, 368, 388, 408, 428, 448, 468, 488, 508 및 528과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 서열 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1 영역; 서열 9, 29, 49, 69, 89, 109, 129, 149, 169, 189, 209, 229, 249, 269, 289, 309, 329, 349, 369, 389, 409, 429, 449, 469, 489, 509 및 529로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열 9, 29, 49, 69, 89, 109, 129, 149, 169, 189, 209, 229, 249, 269, 289, 309, 329, 349, 369, 389, 409, 429, 449, 469, 489, 509 및 529와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 서열 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 영역; 및 서열 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350, 370, 390, 410, 430, 450, 470, 490, 510 및 530으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350, 370, 390, 410, 430, 450, 470, 490, 510 및 530과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 서열 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3 영역으로 이루어진 단리된 HER3 모노클로날 항체 또는 그의 단편을 제공한다.

[0180] 대안적인 프레임워크 또는 스캐폴드로의 항체 단편의 이식

[0181] 생성되는 폴리펩티드가 HER3에 특이적으로 결합하는 적어도 1개의 결합 영역을 포함하는 한, 매우 다양한 항체/이뮤노글로블린 프레임워크 또는 스캐폴드를 사용할 수 있다. 이러한 프레임워크 또는 스캐폴드는 인간 이뮤노글로블린의 5가지 주요 이디오타입 또는 그의 단편을 포함하고, 바람직하게는 인간화 측면을 갖는 다른 동물 종의 이뮤노글로블린을 포함한다. 신규 프레임워크, 스캐폴드 및 단편이 당업자에 의해 계속 발견되고 개발된다.

[0182] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 CDR이 이식될 수 있는 비-이뮤노글로블린 스캐폴드를 사용하여 비-이뮤노글로블린을 기반으로 하는 항체를 생성하는 것에 관한 것이다. 표적 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노플구스 HER3)에 특이적인 결합 영역을 포함하는 한 공지된 또는 후속의 비-이뮤노글로블린 프레임워크 및 스캐폴드가 사용될 수 있다. 공지된 비-이뮤노글로블린 프레임워크 또는 스캐폴드는 피브로넥틴 (컴파운드 테라퓨틱스, 인크.(Compound Therapeutics, Inc.), 매사추세츠주 월섬), 안키린 (몰레큘라 파트너즈 아게(Molecular Partners AG), 스위스 취리히), 도메인 항체 (도만티스, 리미티드(Domantis, Ltd.), 매사추세츠주 캠브리지, 및 아블린크스 nv(Ablynx nv), 벨기에 즈브뤼나아르트), 리포칼린 (피에리스 프로테오랩 아게(Pieris Proteolab AG), 독일 프라이싱), 작은 모듈형 면역-의약품 (트루비온 파마슈티칼스 인크.(Trubion Pharmaceuticals Inc.), 워싱턴주 시애틀), 맥시바디 (아비디아, 인크.(Avidia, Inc.), 캘리포니아주 마운틴 뷰), 단백질 A (아피바디 아게(Affibody AG), 스웨덴) 및 아필린 (감마-크리스탈린 또는 유비퀴틴) (스실 프로테인즈 게엠베하



(Scil Proteins GmbH), 독일 할레)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0183] 피브로넥틴 스캐폴드는 피브로넥틴 유형 III 도메인 (예를 들어, 피브로넥틴 유형 III의 10번째 모듈 (<sup>10</sup> Fn3 도메인))을 기반으로 한다. 피브로넥틴 유형 III 도메인은 단백질의 코어를 형성하도록 서로에 대해 패킹된 2개의 베타 시트 사이에 분포된 7개 또는 8개의 베타 가닥을 갖고, 베타 가닥들을 서로 연결하고 용매 노출된 루프 (CDR과 유사)를 추가로 함유한다. 베타 시트 샌드위치의 각 가장자리에는 이러한 루프가 적어도 3개 존재하고, 여기서 상기 가장자리는 베타 가닥의 방향에 수직인 단백질의 경계이다 (US 6,818,418 참조). 이러한 피브로넥틴-기재 스캐폴드는 이뮤노글로불린은 아니지만, 전반적인 폴드는 낙타 및 라마 IgG 내의 전체 항원 인식 단위를 포함하는 중쇄 가변 영역인 최소의 기능적 항체 단편의 것과 밀접한 관련이 있다. 이러한 구조로 인해, 비-이뮤노글로불린 항체는 항체의 것과 성질 및 친화도에서 유사한 항원 결합 특성을 모방한다. 이러한 스캐폴드는 생체내 항체의 친화도 성숙 과정과 유사한 시험관내 루프 무작위화 및 서플링 전략에서 사용될 수 있다. 이러한 피브로넥틴-기재 분자는 표준 클로닝 기술을 이용하여 분자의 루프 영역이 본 발명의 CDR로 대체될 수 있는 스캐폴드로 사용될 수 있다.
- [0184] 안키린 기술은 다양한 표적들에 대한 결합에 사용될 수 있는 가변 영역을 보유하도록 안키린 유래의 반복부 모듈을 갖는 단백질을 스캐폴드로 사용하는 것을 기반으로 한다. 안키린 반복부 모듈은 2개의 역평행 α-나선 및 β-턴으로 이루어진 33개 아미노산의 폴리펩티드이다. 가변 영역의 결합은 리보솜 디스플레이를 사용함으로써 대부분 최적화된다.
- [0185] 아비머는 천연 A-도메인 함유 단백질, 예컨대 HER3으로부터 유래된다. 이러한 도메인은 본래 단백질-단백질 상호작용을 위해 사용되고, 인간에서는 250가지가 넘는 단백질이 구조적으로 A-도메인을 기반으로 한다. 아비머는 아미노산 링커를 통해 연결된 다수의 다양한 "A-도메인" 단량체들 (2 내지 10개)로 이루어진다. 예를 들어 미국 특허 출원 공개 번호 20040175756; 20050053973; 20050048512; 및 20060008844에 기재된 방법론을 이용하여 표적 항원에 결합할 수 있는 아비머가 생성될 수 있다.
- [0186] 아피바디 친화성 리간드는 단백질 A의 IgG-결합 도메인 중 하나의 스캐폴드를 기준으로 하는 3개의 나선 다발로 이루어진 작고 단순한 단백질이다. 단백질 A는 박테리아 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)로부터의 표면 단백질이다. 이 스캐폴드 도메인은 58개의 아미노산으로 이루어지며, 이중 13개는 무작위화되어 다수의 리간드 변이체를 갖는 아피바디 라이브러리를 생성한다 (예를 들어, US 5,831,012 참조). 아피바디 분자는 항체를 모방하고, 항체의 분자량이 150 kDa인데 비해 분자량은 6 kDa이다. 아피바디 분자는 작은 크기에도 불구하고 이것의 결합 부위가 항체의 결합 부위와 유사하다.
- [0187] 안티칼린은 피에리스 프로테오랩 아게에 의해 개발된 생성물이다. 이들은 리포칼린 (화학적으로 감수성 또는 불용성 화합물의 생리학적 수송 또는 저장에 통상적으로 관련된 작고 강건한 단백질의 광범위한 집단)으로부터 유래된다. 여러가지 천연 리포칼린이 인간 조직 또는 체액에서 생성된다. 단백질 구조는 초가변 루프가 단단한 프레임워크의 최상부에 존재하는 이뮤노글로불린을 연상시킨다. 그러나, 항체 또는 그의 재조합 단편과는 대조적으로, 리포칼린은 160 내지 180개 아미노산 잔기의 단일 폴리펩티드 쇠로 이루어져서 단일 이뮤노글로불린 도메인보다 단지 약간만 더 크다. 결합 포켓을 이루는, 4개 루프의 세트는 두드러진 구조적 유연성을 나타내고 다양한 측쇄를 허용한다. 따라서, 독점적 방법에서는 상이한 형태의 규정된 표적 분자를 높은 친화도 및 특이성으로 인식하도록 결합 부위를 재성형시킬 수 있다. 리포칼린 패밀리의 단백질 중 하나인, 피에리스 브라시카에(*Pieris brassicae*)의 빌린-결합 단백질 (BBP)이, 4개 루프 세트의 돌연변이유발에 의해 안티칼린을 개발하는데 사용되어 왔다. 안티칼린을 기재하는 특허 출원의 한 예는 PCT 공개 번호 WO 199916873이다.
- [0188] 아필린 분자는 단백질 및 소분자에 대한 특이적 친화도를 위해 설계된 작은 비-이뮤노글로불린 단백질이다. 신규 아필린 분자는 상이한 인간 유래의 스캐폴드 단백질을 각각 기반으로 하는 2개의 라이브러리로부터 매우 신속하게 선택될 수 있다. 아필린 분자는 이뮤노글로불린 단백질과 어떠한 구조적 상동성도 나타내지 않는다. 현재, 2가지 아필린 스캐폴드가 사용되는데, 이중 하나는 감마 결정질의 인간 구조적 눈 수정체 단백질이고, 나머지 하나는 "유비퀴틴" 슈퍼패밀리 단백질이다. 인간 스캐폴드는 둘 다 매우 작고, 고온 안정성을 나타내며, pH 변화 및 변성제에 거의 내성을 갖는다. 이러한 높은 안정성은 주로 단백질의 확장된 베타 시트 구조로 인한 것이다. 감마 결정질 유래의 단백질의 예는 W0200104144에 기재되어 있고, "유비퀴틴-유사" 단백질의 예는 W02004106368에 기재되어 있다.
- [0189] 단백질 에피토프 모방체 (PEM)는 단백질-단백질 상호작용에 관여하는 주요 2차 구조인 단백질의 베타-헤어핀 2차 구조를 모방하는 중간 크기의 시클릭 펩티드-유사 분자 (MW 1-2kDa)이다.

- [0190] 일부 실시양태에서, Fab는 Fc 영역을 변화시켜 침묵 IgG1 포맷으로 전환시킨다. 예를 들어, 표 1의 항체는 IgG 포맷으로 전환시킬 수 있다.
- [0191] 인간 또는 인간화 항체
- [0192] 본 발명은 HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스/마우스/랫 HER3)에 특이적으로 결합하는 완전 인간 항체를 제공한다. 키메라 또는 인간화 항체와 비교하여, 인간 HER3 항체 또는 그의 단편은 인간 대상체를 투여되는 경우에 항원성을 추가로 감소시켰다.
- [0193] 인간 HER3 항체 또는 그의 단편은 당업계에서 공지된 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 비-인간 항체를 조작된 인간 항체로 전환시키는데 이용되는 인간공학 기술이 있다. 미국 특허 공개 번호 20050008625는 비인간 항체와 비교시에 동일한 결합 특징을 유지하거나 또는 보다 우수한 결합 특징을 제공하면서 항체에서 비인간 항체 가변 영역을 인간 가변 영역으로 대체하는 생체내 방법을 기재한다. 상기 방법은 비인간 참조 항체의 가변 영역을 에피토프에 따라 완전 인간 항체로 대체하는 것을 기반으로 한다. 생성되는 인간 항체는 일반적으로 참조 비인간 항체와 구조적으로 관련이 있지는 않지만, 참조 항체와 동일한 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 간략하게, 일련의 에피토프-유도된 상보성 대체 접근법은, 항원에 대한 참조 항체의 결합에 반응하는 리포터 시스템의 존재 하에 제한된 양의 항원과의 결합에 대한 "경쟁자"와 시험 항체의 다양한 하이브리드 라이브러리 ("시험 항체") 사이의 세포내 경쟁을 확립함으로써 가능하게 된다. 경쟁자는 참조 항체 또는 그의 유도체, 예컨대 단일쇄 Fv 단편일 수 있다. 경쟁자는 또한 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항원의 천연 또는 인공 리간드일 수 있다. 경쟁자의 유일한 요건은 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하고, 항원 결합에 대해 참조 항체와 경쟁하는 것이다. 시험 항체는 비인간 참조 항체로부터의 공통적인 1개의 항원-결합 V-영역, 및 다양한 공급원, 예컨대 인간 항체의 레퍼토리 라이브러리로부터 무작위로 선택된 다른 V-영역을 갖는다. 참조 항체로부터의 공통적인 V-영역은 안내자로서 기능하여 시험 항체를 항원 상의 동일한 에피토프에 동일한 배향으로 위치시켜서, 선택시에 참조 항체에 대해 가장 높은 항원 결합 충실도 쪽으로 편향되도록 한다.
- [0194] 다수의 유형의 리포터 시스템이 시험 항체와 항원 사이의 원하는 상호작용을 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 시험 항체가 항원에 결합할 때에만 단편 상보성에 의한 리포터 활성화가 일어나도록 상보성 리포터 단편을 항원 및 시험 항체 각각에 연결할 수 있다. 시험 항체- 및 항원-리포터 단편 융합체가 경쟁자와 동시 발현될 때, 리포터 활성화는 항원에 대한 시험 항체의 친화도에 비례하는, 경쟁자와 경쟁하는 시험 항체의 능력에 의존하게 된다. 사용될 수 있는 다른 리포터 시스템은 미국 특허 출원 일련번호 10/208,730 (공개 번호 20030198971)에 개시된 바와 같은 자가-억제 리포터 재활성화 시스템 (RAIR)의 재활성화체 또는 미국 특허 출원 일련번호 10/076,845 (공개 번호 20030157579)에 개시된 경쟁적 활성화 시스템을 포함한다.
- [0195] 일련의 에피토프-유도된 상보성 대체 시스템을 사용하여, 경쟁자, 항원 및 리포터 성분과 함께 단일 시험 항체를 발현하는 세포를 확인하는 선택을 수행한다. 이러한 세포에서, 각각의 시험 항체는 제한된 양의 항원과의 결합에 대해 경쟁자와 일대일로 경쟁한다. 리포터의 활성화는 시험 항체에 결합된 항원의 양에 비례하고, 이는 다시 항원에 대한 시험 항체의 친화도 및 시험 항체의 안정성에 비례한다. 시험 항체는 처음에는 시험 항체로 발현될 때 참조 항체의 활성화에 대한 이들의 활성을 기반으로 하여 선택된다. 제1 라운드에서 선택 결과는 "하이브리드" 항체의 세트이고, 이들은 각각 참조 항체로부터의 동일한 비-인간 V-영역 및 라이브러리로부터의 인간 V-영역으로 이루어지고, 이들은 각각 항원 상에서 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 제1 라운드에서 선택된 하이브리드 항체 중 하나 이상은 항원에 대한 친화도가 참조 항체와 유사하거나 그보다 더 높을 것이다.
- [0196] 제2의 V-영역 대체 단계에서, 제1 단계에서 선택된 인간 V-영역이 나머지 비-인간 참조 항체 V-영역을 동족 인간 V-영역의 다양한 라이브러리로부터 인간 대체하기 위한 선택의 지침으로 사용된다. 제1 라운드에서 선택된 하이브리드 항체는 또한 제2 라운드에서 선택을 위해 경쟁자로서 사용될 수도 있다. 제2 라운드에서 선택 결과는 참조 항체와 구조적으로 상이하지만, 동일한 항원과의 결합에 대해 참조 항체와 경쟁하는 완전 인간 항체의 세트이다. 선택된 인간 항체 중 일부는 참조 항체와 동일한 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 이들 선택된 인간 항체 중 하나 이상은 참조 항체와 유사하거나 그보다 더 높은 친화도로 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0197] 상기 기재된 마우스 또는 키메라 HER3 항체 또는 그의 단편 중 하나를 참조 항체로서 사용함으로써, 상기 방법은 동일한 결합 특이성 및 동일하거나 더 우수한 결합 친화도로 인간 HER3에 결합하는 인간 항체를 생성하는데 용이하게 이용될 수 있다. 또한, 이러한 인간 HER3 항체 또는 그의 단편은 또한 인간 항체를 통상적으로 생산하는 회사, 예를 들어 칼로바이오스, 인크.(KaloBios, Inc.) (캘리포니아주 마운틴 뷰)로부터 상업적으로 입수 가능하다.



- [0198] 낙타류 항체
- [0199] 신세계 구성원, 예를 들어 라마 종 (라마 파코스(Lama paccos), 라마 글라마(Lama glama) 및 라마 비쿠그나(Lama vicugna))을 비롯한 낙타 및 단봉낙타 (카멜루스 박트리아누스(Camelus bactrianus) 및 칼레루스 드로마테리우스(Calelus dromaderius)) 패밀리의 구성원으로부터 수득한 항체 단백질을 인간 대상체에 대해 크기, 구조적 복합성 및 항원성에 대해 특성화하였다. 자연계에서 발견되는 바와 같이 이러한 패밀리의 포유동물로부터의 특정 IgG 항체에는 경쇄가 없어서, 다른 동물로부터의 항체의 경우에서의 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 갖는 전형적인 4쇄 4차 구조와 구조적으로 상이하다. PCT/EP93/02214 (1994년 3월 3일에 공개된 WO 94/04678)를 참조한다.
- [0200] VH로 확인된 작은 단일 가변 도메인인 낙타류 항체 영역은 "낙타류 나노바디"라고 공지된 저분자량 항체-유래 단백질을 생성하는, 표적에 대해 고친화도를 갖는 작은 단백질을 얻도록 하는 유전 공학에 의해 수득할 수 있다. 1998년 6월 2일 허여된 미국 특허 번호 5,759,808을 참조하고, 또한 문헌 [Stijlemans et al., (2004) J Biol Chem 279:1256-1261; Dumoulin et al., (2003) Nature 424:783-788; Pleschberger et al., (2003) Bioconjugate Chem 14:440-448; Cortez-Retamozo et al., (2002) Int J Cancer 89:456-62; 및 Lauwereys et al., (1998) EMBO J 17:3512-3520]을 참조한다. 낙타류 항체 및 항체 단편의 조작된 라이브러리는 상업적으로 입수가능하며, 예를 들어 아블린크스(벨기에 겐트)로부터 상업적으로 입수가능하다. (예를 들어, US20060115470; 도만티스 (US20070065440, US20090148434). 비-인간 기원의 다른 항체처럼, 낙타류 항체의 아미노산 서열은 인간 서열에 보다 유사하게 짧은 서열을 얻도록 재조합적으로 변경될 수 있다 (즉, 나노바디는 "인간화"될 수 있음). 따라서, 인간에 대한 낙타류 항체의 자연적으로 낮은 항원성을 추가로 감소시킬 수 있다.
- [0201] 낙타류 나노바디는 분자량이 인간 IgG 분자의 대략 1/10이고, 상기 단백질은 단지 수 나노미터에 불과한 물리적 직경을 갖는다. 작은 크기가 갖는 결과 중 하나는 보다 큰 항체 단백질의 경우에는 기능적으로 보이지 않는 항원 부위에 결합하는 낙타류 나노바디의 능력이고, 즉 낙타류 나노바디는 고전적인 면역학적 기술을 이용하여 달리 알 수 없는 항원을 검출하는 시약으로서 및 잠재적 치료제로서 유용하다. 따라서, 작은 크기가 갖는 또 다른 결과는, 낙타류 나노바디는 표적 단백질의 홈 또는 좁은 틈새 내의 특이적 부위에 결합한 결과로 억제할 수 있기 때문에 고전적인 항체의 기능보다 고전적인 저분자량 약물의 기능과 보다 밀접하게 유사한 능력으로 작용할 수 있다는 것이다.
- [0202] 이러한 저분자량 및 조밀한 크기로 인해, 극도로 열 안정적이고 극한 pH 및 단백질분해적 소화에 대해서도 안정적이고 낮은 항원성을 갖는 낙타류 나노바디가 추가로 생성된다. 또 다른 결과는 낙타류 나노바디가 순환계로부터 조직 내로 용이하게 이동하고 심지어는 혈액-뇌 장벽을 횡단하며, 신경 조직에 영향을 미치는 장애를 치료할 수 있다는 것이다. 나노바디는 또한 혈액 뇌 장벽을 횡단하는 약물 수송을 추가로 용이하게 할 수 있다. 2004년 8월 19일에 공개된 미국 특허 출원 20040161738을 참조한다. 인간에 대한 낮은 항원성과 조합된 이러한 특징은 높은 치료 잠재력을 나타낸다. 또한, 이들 분자는 원핵 세포, 예컨대 이. 콜라이(*E. coli*) 내에서 완전하게 발현될 수 있고, 박테리오파지와와의 융합 단백질로서 발현되며, 기능적이다.
- [0203] 따라서, 본 발명의 특징은 HER3에 대해 고친화도를 갖는 낙타류 항체 또는 나노바디이다. 본원의 특정 실시양태에서, 낙타류 항체 또는 나노바디는 낙타류 동물에서 자연적으로 생산되는데, 즉 다른 항체에 대해 본원에 기재된 기술을 이용하여 HER3 또는 그의 펩티드 단편으로 면역화시킨 후의 낙타류에 의해 생산된다. 대안적으로, HER3-결합 낙타류 나노바디는 조작되는데, 즉 예를 들어 본원의 실시예에 기재된 바와 같이 표적으로서 HER3을 사용하는 페닝 절차를 이용하여 적절하게 돌연변이시킨 낙타류 나노바디 단백질을 디스플레이하는 파지의 라이브러리로부터 선택함으로써 생산된다. 조작된 나노바디는 수용자 대상체 내에서의 반감기가 45분 내지 2주가 되도록 하는 유전 공학에 의해 추가로 적합화될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 낙타류 항체 또는 나노바디는 예를 들어 PCT/EP93/02214에 기재된 바와 같이 본 발명의 인간 항체의 중쇄 또는 경쇄의 CDR 서열을 나노바디 또는 단일 도메인 항체 프레임워크 서열로 이식하여 수득하였다. 한 실시양태에서, 낙타류 항체 또는 나노바디는 아미노산 265-277, 및 315로부터 선택된 HER3의 도메인 2 내의 적어도 아미노산 잔기에 결합한다. 한 실시양태에서, 낙타류 항체 또는 나노바디는 적어도 HER3의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 Lys 268에 결합한다.
- [0204] 이중특이적 분자 및 다가 항체
- [0205] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 HER3의 도메인 2 내의 에피토프에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 포함하는 이중과라토프, 이중특이적 또는 다중특이적 분자를 특징으로 한다. 항체 또는 그의 단편은 다른 기능적 분자, 예를 들어 다른 펩티드 또는 단백질 (예를 들어, 수용체에 대한 다른 항체 또는 리간드)에 유도체화되거

나 연결되어, 적어도 2개의 상이한 결합 부위 또는 표적 분자에 결합하는 이중특이적 분자를 생성할 수 있다. 항체 또는 그의 단편은 실제로 유도체화되거나 1개 초과와 다른 기능적 분자에 연결되어 2개 초과와 상이한 결합 부위 및/또는 표적 분자에 결합하는 이중파라토프 또는 다중특이적 분자; 이러한 이중파라토프 또는 다중특이적 분자를 생성할 수 있다. 이중특이적 분자를 생성하기 위해, 항체 또는 그의 단편은 하나 이상의 다른 결합 분자, 예컨대 또 다른 항체, 항체 단편, 펩티드 또는 결합 모방체에 기능적으로 연결 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유 회합 등에 의함)될 수 있어서 이중특이적 분자가 생성된다.

[0206] 추가의 임상적 이익은 하나의 항체 내의 2개 이상의 항원의 결합에 의해 제공될 수 있다 (문헌 [Coloma et al., (1997); Merchant et al., (1998); Alt et al., (1999); Zuo et al., (2000); Lu et al., (2004); Lu et al., (2005); Marvin et al., (2005); Marvin et al., (2006); Shen et al., (2007); Wu et al., (2007); Dimasi et al., (2009); Michaelson et al., (2009)]). (문헌 [Morrison et al., (1997) Nature Biotech. 15:159-163; Alt et al. (1999) FEBS Letters 454:90-94; Zuo et al., (2000) Protein Engineering 13:361-367; Lu et al., (2004) JBC 279:2856-2865; Lu et al., (2005) JBC 280:19665-19672; Marvin et al., (2005) Acta Pharmacologica Sinica 26:649-658; Marvin et al., (2006) Curr Opin Drug Disc Develop 9:184-193; Shen et al., (2007) J Immun Methods 218:65-74; Wu et al., (2007) Nat Biotechnol. 11:1290-1297; Dimasi et al., (2009) J Mol Biol. 393:672-692; 및 Michaelson et al., (2009) mAbs 1:128-141]).

[0207] 이중특이적 분자는 당업계에 공지된 방법을 이용하여 구성성분 결합 특이체를 접합시켜 제조할 수 있다. 예를 들어, 이중특이적 분자의 각 결합 특이체를 별도로 생성시킨 후에 서로 접합시킬 수 있으며, 예를 들어 공유 접합을 위해 다양한 커플링제 또는 가교제를 사용할 수 있다. 가교제의 예는 단백질 A, 카르보다이미드, N-숙신 이미딜-S-아세틸-티오아세테이트 (SATA), 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산) (DTNB), o-페닐렌디말레이미드 (oPDM), N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트 (SPDP) 및 술포숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트 (술포-SMCC)를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Karpovsky et al., (1984) J. Exp. Med. 160:1686; Liu et al., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648] 참조). 다른 방법은 문헌 [Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78:118-132; Brennan et al., (1985) Science 229:81-83), 및 Glennie et al., (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375]에 기재된 것을 포함한다. 접합제는 SATA 및 술포-SMCC (둘 다 피어스 케미칼 캄파니(Pierce Chemical Co.) (일리노이주 록포드)에서 입수가가능)이다.

[0208] 항체인 경우에, 이들을 2개 중쇄의 C-말단 힌지 영역을 술포히드릴 결합시켜 접합시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 힌지 영역은 접합 이전에 홀수의 술포히드릴 잔기, 예를 들어 1개의 술포히드릴 잔기를 함유하도록 변형된다.

[0209] 대안적으로, 결합 특이체 둘 다가 동일한 벡터에서 코딩되어 동일한 숙주 세포에서 발현 및 어셈블리될 수 있다. 이 방법은 이중특이적 분자가 mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x F(ab')<sub>2</sub> 또는 리간드 x Fab 융합 단백질인 경우에 특히 유용하다. 본 발명의 이중특이적 분자는 하나의 단일 쇠 항체 및 결합 결정기를 포함하는 단일 쇠 분자, 또는 2개의 결합 결정기를 포함하는 단일 쇠 이중특이적 분자일 수 있다. 이중특이적 분자는 적어도 2개의 단일 쇠 분자를 포함할 수 있다. 이중특이적 분자를 제조하는 방법은 예를 들어 미국 특허 번호 5,260,203; 미국 특허 번호 5,455,030; 미국 특허 번호 4,881,175; 미국 특허 번호 5,132,405; 미국 특허 번호 5,091,513; 미국 특허 번호 5,476,786; 미국 특허 번호 5,013,653; 미국 특허 번호 5,258,498; 및 미국 특허 번호 5,482,858에 기재되어 있다.

[0210] 이중특이적 분자가 그의 특이적 표적에 결합하는 것은, 예를 들어 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA), 방사성면역검정 (REA), FACS 분석, 생물검정 (예를 들어, 성장 억제) 또는 웨스턴 블롯 검정으로 확인할 수 있다. 이들 검정 각각은 일반적으로 특별히 관심있는 단백질-항체 복합체에 특이적인 표지된 시약 (예를 들어, 항체)을 이용함으로써 상기 관심 복합체의 존재를 검출한다.

[0211] 또 다른 측면에서, 본 발명은 HER3에 결합하는 항체의 적어도 2개의 동일하거나 상이한 단편을 포함하는 다가 화합물을 제공한다. 항체 단편은 단백질 융합 또는 공유 또는 비공유 연결을 통해 함께 연결될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체를 본 발명의 항체의 불변 영역, 예를 들어 Fc 또는 힌지 영역에 결합하는 항체와 가교시켜 4가 화합물을 수득할 수 있다. 삼량체화 도메인은 예를 들어 특허 EP 1012280B1 (Borean)에 기재되어 있다. 오량체화 모듈은 예를 들어 PCT/EP97/05897에 기재되어 있다.

[0212] 한 실시양태에서, 이중파라토프/이중특이적은 HER3의 도메인 2 내의 아미노산 잔기에 결합한다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 항원 결합 부위가 하나 초과와 항원에 결합하도록 단일 모노클로날 항체가 변

형된 이중 기능 항체, 예컨대 HER3 및 또 다른 항원 (예를 들어, HER1, HER2 및 HER4) 둘 다에 결합하는 이중 기능 항체에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 동일한 입체형태를 갖는 항원, 예를 들어 "폐쇄된" 또는 "불활성" 상태의 HER3의 동일한 입체형태를 갖는 항원을 표적화하는 이중 기능 항체에 관한 것이다. "폐쇄된" 또는 "불활성" 상태의 HER3의 동일한 입체형태를 갖는 항원의 예는 HER1 및 HER4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 이중 기능 항체는 HER3 및 HER1; HER3 및 HER4, 또는 HER1 및 HER4 둘 다에 결합할 수 있다. 이중 기능 항체의 이중 결합 특이성은 이중 활성 또는 활성의 역제로 추가로 번역될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Jenny Bostrom et al., (2009) Science: 323; 1610-1614] 참조).

- [0214] 연장된 반감기를 갖는 항체
- [0215] 본 발명은 생체내 반감기가 연장된, HER3 도메인 2 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다.
- [0216] 다수의 인자가 단백질의 생체내 반감기에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 신장 여과, 간에서의 대사, 단백질 분해 효소 (프로테아제)에 의한 분해 및 면역원성 반응 (예를 들어, 항체에 의한 단백질 중화, 및 대식세포 및 수상돌기 세포에 의한 흡수). 다양한 전략을 이용하여 본 발명의 항체의 반감기를 연장시킬 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌글리콜 (PEG), reCODE PEG, 항체 스캐폴드, 폴리시알산 (PSA), 히드록시에틸 전분 (HES), 알부민-결합 리간드, 및 탄수화물 설드로의 화학적 연결에 의해; 혈청 단백질, 예컨대 알부민, IgG, FcRn 및 트랜스페린에 결합하는 단백질과의 유전자 융합에 의해; 혈청 단백질, 예컨대 나노바디, Fab, DARPin, 아비머, 아피바디 및 안티칼린에 결합하는 다른 결합 모이어티와의 (유전자 또는 화학적) 커플링에 의해; rPEG, 알부민, 알부민의 도메인, 알부민-결합 단백질 및 Fc와의 유전자 융합에 의해; 또는 나노담체, 서방성 제제 또는 의료 장치로의 혼입에 의해 이루어진다.
- [0217] 항체의 생체내 혈청 순환을 연장시키기 위해, 불활성 중합체 분자, 예컨대 고분자량 PEG를 다관능성 링커를 사용하거나 사용하지 않고 항체 또는 그의 단편에 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 PEG의 부위 특이적 접합을 통해 또는 리신 잔기에 존재하는 엡실론-아미노 기를 통해 부착시킬 수 있다. 항체를 PEG화시키기 위해서는, 이러한 항체 또는 그의 단편을 전형적으로 1개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건 하에 PEG, 예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응시킨다. PEG화는 반응성 PEG 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응에 의해 수행될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질을 유도체화하기 위해 사용되는 임의의 형태의 PEG, 예컨대 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포괄하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, PEG화되는 항체는 비-글리코실화 항체이다. 최소한의 생물학적 활성의 손실을 일으키는 선형 또는 분지형 중합체 유도체화가 사용될 것이다. 항체에 대한 PEG 분자의 적합한 접합을 확인하기 위해 접합 정도를 SDS-PAGE 및 질량 분광측정법에 의해 면밀히 모니터링할 수 있다. 미반응 PEG는 크기 배제 또는 이온 교환 크로마토그래피에 의해 항체-PEG 접합체로부터 분리될 수 있다. PEG-유도체화 항체는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 본원에 기재된 면역검정을 이용하여 결합 활성 뿐만 아니라 생체내 효능에 대해 시험될 수 있다. 단백질의 PEG화 방법은 당업계에 공지되어 있고, 본 발명의 항체에 적용할 수 있다. 예를 들어, EP 0 154 316 (Nishimura et al.) 및 EP 0 401 384 (Ishikawa et al.)를 참조한다.
- [0218] 다른 변형된 PEG화 기술은, 화학적으로 명시된 측쇄를 tRNA 신테타제 및 tRNA를 포함하는 재구축 시스템을 통해 생합성 단백질에 혼입하는, 직교 지시된 조작 기술의 화학적 재구축 (ReCODE PEG)을 포함한다. 상기 기술은 이. 콜라이, 효모 및 포유동물 세포에서 30개 초과와 새로운 아미노산을 생합성 단백질에 혼입할 수 있게 한다. tRNA는 엡머 코돈이 위치한 임의의 부위에 비천연 아미노산을 혼입시켜서, 정지 코돈의 엡머가 화학적으로 명시된 아미노산의 혼입을 신호하는 코돈으로 전환되게 한다.
- [0219] 또한, 재조합 PEG화 기술 (rPEG)은 혈청 반감기 연장을 위해 이용될 수도 있다. 이 기술은 300-600개 아미노산의 비구조화 단백질 꼬리를 기존의 제약 단백질에 유전자 융합시키는 것을 포함한다. 이러한 비구조화 단백질 쇄의 길보기 분자량은 그의 실제 분자량보다 약 15배 더 높기 때문에, 상기 단백질의 혈청 반감기는 크게 증가된다. 화학적 접합 및 재정제를 필요로 하는 통상적인 PEG화와는 달리, 제조 방법이 크게 간소화되고 생성물은 균질하다.
- [0220] 폴리시알화하는 활성 수명을 연장시키고 치료 펩티드 및 단백질의 안정성을 개선시키기 위해 천연 중합체 폴리시알산 (PSA)을 사용하는 또 다른 기술이다. PSA는 시알산의 중합체 (당)이다. 단백질 및 치료 펩티드 약물 전달을 위해 사용되는 경우, 폴리시알산은 접합체에 보호 미세환경을 제공한다. 이것은 순환계 내 치료 단백질의 활성 수명을 증가시키고, 이것이 면역계에 의해 인식되지 않도록 방지한다. PSA 중합체는 인간 신체에서 자연적으로 발견된다. 특정 박테리아는 수백만년에 걸쳐서 자신의 벽을 이것으로 코팅하도록 진화하였다. 이어서,

이러한 천연 폴리시알릴화 박테리아는 분자 모방에 의해 신체의 방어 시스템을 이겨낼 수 있었다. 자연계의 극적인 스텔스 기술인 PSA는 이러한 박테리아로부터 대량으로 소정의 물리적 특징을 갖는 것으로서 용이하게 생산될 수 있다. 박테리아 PSA는 인간 신체 내의 PSA와 화학적으로 동일하기 때문에 단백질에 커플링될 때조차도 완전하게 비-면역원성이다.

[0221] 또 다른 기술은 항체에 연결된 히드록시에틸 전분 ("HES") 유도체의 사용을 포함한다. HES는 찰옥수수 전분에서 유래된 변형된 천연 중합체이며, 신체의 효소에 의해 대사될 수 있다. HES 용액은 일반적으로 부족한 혈액량을 채우고 혈액의 레올로지 특성을 개선시키기 위해 투여된다. 항체의 HES화는 상기 분자의 안정성을 증가시킬 뿐만 아니라 신장 제거율을 감소시켜 순환 반감기의 연장을 가능하게 하여 생물학적 활성을 증가시킨다. 다양한 파라미터, 예컨대 HES의 분자량을 변경시킴으로써, 광범위한 범위의 HES 항체 접합체가 맞춤 제조될 수 있다.

[0222] 증가된 생체내 반감기를 갖는 항체는 또한 1개 이상의 아미노산 변형 (즉, 치환, 삽입 또는 결실)을 IgG 불변도메인, 또는 그의 FcRn 결합 단편 (바람직하게는 Fc 또는 힌지 Fc 도메인 단편)에 도입하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 국제 공개 번호 WO 98/23289; 국제 공개 번호 WO 97/34631; 및 미국 특허 번호 6,277,375를 참조한다.

[0223] 또한, 항체는 항체 또는 항체 단편을 생체내에서 보다 안정적이게 하고 보다 긴 생체내 반감기를 갖게 하도록 알부민에 접합시킬 수 있다. 이 기술은 당업계에 널리-공지되어 있으며, 예를 들어 국제 공개 번호 WO 93/15199, WO 93/15200, 및 WO 01/77137; 및 유럽 특허 번호 EP 413,622를 참조한다.

[0224] HER3 항체 또는 그의 단편은 또한 하나 이상의 인간 혈청 알부민 (HSA) 폴리펩티드, 또는 그의 부분에 융합될 수 있다. HSA (그의 성숙 형태에서 585개의 아미노산을 갖는 단백질)는 혈청 삼투압의 유의한 부분을 담당하며, 또한 내인성 및 외인성 리간드의 담체로서 기능한다. 담체 분자로서 알부민의 역할 및 그의 불활성 성질은 생체내에서 폴리펩티드의 담체 및 수송체로서 사용하기에 바람직한 특성이다. 다양한 단백질을 위한 담체로서 알부민 융합 단백질의 성분으로서의 알부민의 용도는 WO 93/15199, WO 93/15200, 및 EP 413 622에서 제안되었다. 폴리펩티드로의 융합을 위한 HSA의 N-말단 단편의 용도 또한 제안되었다 (EP 399 666). 따라서, 항체 또는 그의 단편을 유전적으로 또는 화학적으로 알부민에 융합 또는 접합시킴으로써 안정화 또는 저장 수명을 연장하고/하거나, 용액 내에서, 시험관 내에서 및/또는 생체 내에서 연장된 기간 동안 분자의 활성을 유지시킬 수 있다.

[0225] 알부민을 또 다른 단백질에 융합시키는 것은 HSA를 코딩하는 DNA, 또는 그의 단편이 단백질을 코딩하는 DNA에 연결되도록 하는 유전자 조작에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 융합 폴리펩티드를 발현하도록 적합한 플라스미드 상에 배열된 융합된 뉴클레오티드 서열로 적합한 숙주를 형질전환 또는 형질감염시킨다. 발현은 예를 들어 원핵 또는 진핵 세포로부터 시험관내에서, 또는 생체내에서, 예를 들어 트랜스제닉 유기체로부터 실시될 수 있다. HSA 융합에 관한 추가의 방법은 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2001077137 및 WO 200306007에서 확인할 수 있다. 구체적 실시양태에서, 융합 단백질의 발현은 포유동물 세포주, 예를 들어 CHO 세포주에서 수행된다. 낮은 또는 높은 pH에서의 수용체에 대한 항체의 변경된 차별적 결합이 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 예를 들어, 항체의 친화도는 항체가 항체의 CDR에 추가의 아미노산, 예컨대 히스티딘을 포함하도록 변형시킴으로써, 항체가 그의 수용체에 낮은 pH, 예를 들어 리소자임 내의 낮은 pH에서 결합된 상태로 있도록 변형될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Tomoyuki Igawa et al. (2010) Nature Biotechnology; 28, 1203-1207] 참조).

[0226] 항체 접합체

[0227] 본 발명은 이중 단백질 또는 폴리펩티드 (또는 그의 단편, 바람직하게는 10개 이상, 20개 이상, 30개 이상, 40개 이상, 50개 이상, 60개 이상, 70개 이상, 80개 이상, 90개 이상 또는 100개 이상의 아미노산의 폴리펩티드)에 재조합 방식으로 융합되거나 화학적으로 접합 (공유 접합 및 비공유 접합 둘 다를 포함함)되어 융합 단백질을 생성하는, HER3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 특히, 본 발명은 본원에 기재된 항체 단편 (예를 들어, Fab 단편, Fd 단편, Fv 단편, F(ab)2 단편, VH 도메인, VH CDR, VL 도메인 또는 VL CDR) 및 이중 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 항체 또는 항체 단편에 융합 또는 접합시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,336,603, 5,622,929, 5,359,046, 5,349,053, 5,447,851, 및 5,112,946; 유럽 특허 번호 EP 307,434 및 EP 367,166; 국제 공개 번호 WO 96/04388 및 WO 91/06570; 문헌 [Ashkenazi et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539; Zheng et al., (1995) J. Immunol. 154:5590-5600; 및 Vil et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337- 11341]을 참조한다.



[0228] 추가의 융합 단백질은 유전자-서플링, 모티프-서플링, 엑손-서플링 및/또는 코돈-서플링 (통칭하여, "DNA 서플링"이라 지칭함)의 기술을 통해 생성될 수 있다. DNA 서플링은 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 활성 변경 (예를 들어, 더 높은 친화도 및 더 낮은 해리율을 갖는 항체 또는 그의 단편)에 사용될 수 있다. 일반적으로, 미국 특허 번호 5,605,793, 5,811,238, 5,830,721, 5,834,252, 및 5,837,458; 문헌 [Patten et al., (1997) Curr. Opin. Biotechnol. 8:724-33; Harayama, (1998) Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson et al., (1999) J. Mol. Biol. 287:265-76; 및 Lorenzo and Blasco, (1998) Biotechniques 24(2):308- 313] (각각의 이들 특허 및 공개는 전체내용이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 항체 또는 그의 단편, 또는 코딩된 항체 또는 그의 단편은 재조합 전에 오류-유발 PCR, 무작위 뉴클레오티드 삽입 또는 다른 방법에 의한 무작위 돌연변이 유발의 실시로 변경될 수 있다. HER3 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 이중 분자의 하나 이상의 성분, 모티프, 절편, 부분, 도메인, 단편 등과 재조합될 수 있다.

[0229] 또한, 항체 또는 그의 단편을 마커 서열, 예컨대 정제를 용이하게 하는 펩티드와 융합시킬 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 마커 아미노산 서열은 헥사-히스티딘 펩티드, 예컨대 특히 pQE 벡터 (퀴아젠, 인크.(QIAGEN, Inc.), 91311 캘리포니아주 채츠워스 에톤 에비뉴 9259)에서 제공되는 태그이며, 다수가 상업적으로 입수가능하다. 예를 들어 문헌 [Gentz et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824]에 기재된 바와 같이, 헥사-히스티딘은 융합 단백질의 편리한 정제를 제공한다. 정제에 유용한 다른 펩티드 태그는 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응하는 헤마글루티닌 ("HA") 태그 (문헌 [Wilson et al., (1984) Cell 37:767]) 및 "플래그" 태그를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0230] 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 진단제 또는 검출가능한 작용제에 접합된다. 이러한 항체는 특정한 요법의 효능을 결정하는 것과 같은 임상 시험 절차의 일부로서 질환 또는 장애의 발병, 발생, 진행 및/또는 중증도를 모니터링하거나 예측하는데 유용할 수 있다. 이러한 진단 및 검출은 항체를 검출가능한 물질, 예를 들어 다양한 효소, 예컨대 (비제한적으로) 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제 (이에 제한되지 않음); 보결 분자단, 예컨대 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴 (이에 제한되지 않음); 형광 물질, 예컨대 옴벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린 (이에 제한되지 않음); 발광 물질, 예컨대 루미놀 (이에 제한되지 않음); 생물발광 물질, 예컨대 루시페라제, 루시페린 및 에쿼린 (이에 제한되지 않음); 방사성 물질, 예컨대 아이오딘 (<sup>131</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I 및 <sup>121</sup>I), 탄소 (<sup>14</sup>C), 황 (<sup>35</sup>S), 삼중수소 (<sup>3</sup>H), 인듐 (<sup>115</sup>In, <sup>113</sup>In, <sup>112</sup>In 및 <sup>111</sup>In), 테크네튬 (<sup>99</sup>Tc), 티탈륨 (<sup>201</sup>Ti), 갈륨 (<sup>68</sup>Ga, <sup>67</sup>Ga), 팔라듐 (<sup>103</sup>Pd), 몰리브덴 (<sup>99</sup>Mo), 크세논 (<sup>133</sup>Xe), 플루오린 (<sup>18</sup>F), <sup>153</sup>Sm, <sup>177</sup>Lu, <sup>159</sup>Gd, <sup>149</sup>Pm, <sup>140</sup>La, <sup>175</sup>Yb, <sup>166</sup>Ho, <sup>90</sup>Y, <sup>47</sup>Sc, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>142</sup>Pr, <sup>105</sup>Rh, <sup>97</sup>Ru, <sup>68</sup>Ge, <sup>57</sup>Co, <sup>65</sup>Zn, <sup>85</sup>Sr, <sup>32</sup>P, <sup>153</sup>Gd, <sup>169</sup>Yb, <sup>51</sup>Cr, <sup>54</sup>Mn, <sup>75</sup>Se, <sup>113</sup>Sn 및 <sup>117</sup>Tin (이에 제한되지 않음); 및 양전자 방출 금속 (다양한 양전자 방출 단층촬영을 이용함), 및 비-방사성 상자성 금속 이온에 커플링시켜 달성될 수 있다.

[0231] 본 발명은 치료 모이어티에 접합된 항체 또는 그의 단편의 사용을 추가로 포함한다. 항체 또는 그의 단편은 치료 모이어티, 예컨대 세포독소, 예를 들어 세포중식 억제제 또는 세포파괴제, 치료제 또는 방사성 금속 이온, 예를 들어 알파-방출자에 접합될 수 있다. 세포독소 또는 세포독성제는 세포에 해로운 임의의 작용제를 포함한다.

[0232] 또한, 항체 또는 그의 단편은 주어진 생물학적 반응을 변형시키는 치료 모이어티 또는 약물 모이어티에 접합될 수 있다. 치료 모이어티 또는 약물 모이어티는 고전적인 화학적 치료제로 제한되는 것으로 간주되지 않는다. 예를 들어, 약물 모이어티는 원하는 생물학적 활성을 보유하는 단백질, 펩티드 또는 폴리펩티드일 수 있다. 이러한 단백질은 예를 들어 독소, 예컨대 아브린, 리신 A, 슈도모나스 외독소, 콜레라 독소 또는 디프테리아 독소, 단백질, 예컨대 중앙 괴사 인자, α-인터페론, β-인터페론, 신경 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 조직 플라스미노겐 활성화제, 아포토시스성 작용제, 항혈관신생제, 또는 생물학적 반응 조절제, 예컨대 림포카인을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, HER3 항체 또는 그의 단편은 치료 모이어티, 예컨대 세포독소, 약물 (예를 들어, 면역억제제) 또는 방사성독소에 접합된다. 상기 접합체는 본원에서 "면역접합체"로 지칭된다. 하나 이상의 세포독소를 포함하는 면역접합체는 "면역독소"로 지칭된다. 세포독소 또는 세포독성제는 세포에게 해로운 (예를 들어, 사멸시키는) 임의의 작용제를 포함한다. 예는 탁손, 시토칼라신 B, 그라미시딘 D, 브로민화 에티딘, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 티. 콜키신, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론, 글루

코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤 및 푸로마이신, 및 그의 유사체 또는 상동체를 포함한다. 치료제는 또한, 예로서 항대사물 (예를 들어, 메토타렉세이트, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오르우라실 데카르바진), 알킬화제 (예를 들어, 메클로레타민, 티오에프 클로람부실, 벨팔란, 카르무스틴 (BSNU) 및 로무스틴 (CCNU), 시클로포스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미트마이신 C, 및 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴, 안트라시클린 (예를 들어, 다우노루비신 (이전에 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제 (예를 들어, 닥티노마이신 (이전에 악티노마이신), 블레오마이신, 미트라마이신, 및 안트라마이신 (AMC)), 및 항유사분열제 (예를 들어, 빈크리스틴 및 빈블라스틴)를 포함한다. (예를 들어, US20090304721 (시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)) 참조).

[0233] 본 발명의 항체 또는 그의 단편에 접합될 수 있는 치료 세포독소의 다른 예는 듀오카르마이신, 칼리케아미신, 메이탄신 및 아우리스타틴, 및 그의 유도체를 포함한다. 칼리케아미신 항체 접합체의 예는 상업적으로 입수가 가능하다 (밀로타르그(Mylotarg)<sup>TM</sup>; 와이어쓰-에이어스트(Wyeth-Ayerst)).

[0234] 세포독소는 당업계에서 이용가능한 링커 기술을 이용하여 본 발명의 항체 또는 그의 단편에 접합될 수 있다. 세포독소를 항체에 접합시키는데 사용되는 링커 유형의 예는 히드라존, 티오에테르, 에스테르, 디술폰드 및 펩티드-함유 링커를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 리소솜 구획 내의 낮은 pH에 의한 절단에 감수성이거나 또는 프로테아제, 예를 들어 종양 조직에서 우선적으로 발현되는 프로테아제, 예를 들어 카텝신 (예를 들어, 카텝신 B, C, D)에 의한 절단에 감수성인 링커가 선택될 수 있다.

[0235] 세포독소의 유형, 링커 및 항체에 대한 치료제의 접합 방법의 추가의 논의에 대해, 또한 문헌 [Saito et al., (2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55:199-215; Trail et al., (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Payne, (2003) Cancer Cell 3:207-212; Allen, (2002) Nat. Rev. Cancer 2:750-763; Pastan and Kreitman, (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3:1089-1091; Senter and Springer, (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53:247-264]을 참조한다.

[0236] 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 또한 방사성면역접합체로도 지칭되는 세포독성 방사성제약을 생성하기 위해 방사성 동위원소에 접합될 수 있다. 진단적 또는 치료적 사용을 위하여 항체에 접합될 수 있는 방사성 동위원소의 예는 아이오딘<sup>131</sup>, 인듐<sup>111</sup>, 이트륨<sup>90</sup> 및 루테튬<sup>177</sup>을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 방사성면역접합체의 제조 방법은 당업계에 확립되어 있다. 제발린(Zevalin)<sup>TM</sup> (DEC 과마슈티칼스(DEC Pharmaceuticals)) 및 벅사르(Bexxar)<sup>TM</sup> (코릭사 과마슈티칼스(Corixa Pharmaceuticals))을 비롯한 방사성면역접합체의 예가 상업적으로 입수가 가능하고, 본 발명의 항체를 사용하여 방사성면역접합체를 제조하는데 유사한 방법을 이용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 마크로시클릭 킬레이트화제는 링커 분자를 통해 항체에 부착될 수 있는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (DOTA)이다. 이러한 링커 분자는 당업계에 통상적으로 공지되어 있고, 문헌 [Denardo et al., (1998) Clin Cancer Res. 4(10):2483-90; Peterson et al., (1999) Bioconjug. Chem. 10(4):553-7; 및 Zimmerman et al., (1999) Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50] (각각 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0237] 항체에 치료 모이어티를 접합시키는 기술은 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), 및 Thorpe et al., (1982) Immunol. Rev. 62:119-58] 참조).

[0238] 항체는 또한 면역검정 또는 표적 항원의 정제에 특히 유용한 고체 지지체에 부착될 수도 있다. 이러한 고체 지지체는 유리, 셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리프로필렌을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0239] 항체 조합

[0240] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다른 치료제, 예컨대 또 다른 항체, 소분자 억제제, mTOR 억제제 또는 PI3 키나제 억제제와 사용된 본 발명의 HER3 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다. 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는



않는다:

- [0241] HER1 억제제: HER3 항체 또는 그의 단편은 마투주맵 (EMD72000), 에르비투스®/세톡시맵 (임클론(Imclone)), 벡티빅스®/파니투무맵 (암젠), mAb 806 및 니모투주맵 (TheraCIM), 이레사®/게피티닙 (아스트라제네카(Astrazeneca)); CI-1033 (PD183805) (화이자(Pfizer)), 라파티닙 (GW-572016) (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), 타이커브®/라파티닙 디토실레이트 (스미스클라인비참(SmithKlineBeecham)), 타르세마®/에플로티닙 HCL (OSI-774) (OSI 파마(OSI Pharma)) 및 PKI-166 (노파르티스) 및 N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[[3-(3"-테트라히드로-3-푸라닐)옥시]-6-퀴나졸리닐]-4(디메틸아미노)-2-부텐아미드 (베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim)에 의해 상표명 토보코®로 판매됨)를 포함하나 이에 제한되지 않은 HER1 억제제와 사용될 수 있다.
- [0242] HER2 억제제: HER3 항체 또는 그의 단편은 페르투주맵 (제넨테크에 의해, 상표명 옴니타르그(Omnitarg)®로 판매됨), 트라스투주맵 (제넨테크/루슈에 의해 상표명 헤르셉틴(Herceptin)®로 판매됨), MM-111, 네라티닙 (또한 HKI-272로 공지됨, (2E)-N-[4-[[3-클로로-4-[(피리딘-2-일)메톡시]페닐]아미노]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드, 및 PCT 공개 번호 WO 05/028443에 기재됨), 라파티닙 또는 라파티닙 디토실레이트 (글락소스미스클라인에 의해 상표명 타이커브®로 판매됨)를 포함하나 이에 제한되지 않는 HER2 억제제와 사용될 수 있다.
- [0243] HER3 억제제: HER3 항체 또는 그의 단편은 MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 파마 아게), AMG888 (암젠), AV-203 (아베오), MEHD7945A (제넨테크), 및 HER3을 억제하는 소분자를 포함하나 이에 제한되지 않는 HER3 억제제와 사용될 수 있다.
- [0244] HER4 억제제: HER3 항체 또는 그의 단편은 HER4 억제제와 사용될 수 있다.
- [0245] PI3K 억제제: HER3 항체 또는 그의 단편은 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린 (또한 GDC 0941로 공지되어 있고, PCT 공개 번호 WO 09/036082 및 WO 09/055730에 기재됨), 2-메틸-2-[4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐]프로피오나이트릴 (또한 BEZ 235 또는 NVP-BEZ 235로 공지되어 있고, PCT 공개 번호 WO 06/122806에 기재됨), BMK120 및 BYL719를 포함하나 이에 제한되지 않는 PI3 키나제 억제제와 사용될 수 있다.
- [0246] mTOR 억제제: HER3 항체 또는 그의 단편은 템시롤리무스 (화이자에 의해 상표명 토리셀®로 판매됨), 리다포롤리무스 (공식적으로 데포롤리무스, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리시클로[30.3.1.04,9]헥사트리아콘다-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시시클로헥실 디메틸포스피네이트 (또한 데포롤리무스, AP23573 및 MK8669 (아리아드 팜.(Ariad Pharm.))로 공지되어 있고, PCT 공개 번호 WO 03/064383에 기재됨), 에베롤리무스 (RAD001) (노파르티스에 의해 상표명 아피니토르®로 판매됨)를 포함하나 이에 제한되지 않는 mTOR 억제제와 사용될 수 있다. 하나 이상의 치료제가 본 발명의 HER3 항체 또는 그의 단편의 투여와 동시에 또는 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다.
- [0247] 본 발명의 항체를 생산하는 방법
- [0248] (i) 항체를 코딩하는 핵산
- [0249] 본 발명은 상기 기재된 HER3 항체 쇄의 절편 또는 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는, 실질적으로 정제된 핵산 분자를 제공한다. 본 발명의 핵산의 일부는 HER3 항체 중쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 구체적 실시양태에서, 핵산 분자는 표 1에서 확인된 것이다. 본 발명의 일부 다른 핵산 분자는 표 1에서 확인된 것의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일함) 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 적절한 발현 벡터로부터 발현되는 경우, 이러한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 폴리펩티드는 HER3 항원 결합 능력을 나타낼 수 있다.
- [0250] 또한, 본 발명에서는 상기 열거된 항체 또는 그의 단편의 중쇄 또는 경쇄로부터의 적어도 1개의 CDR 영역 및 통상적으로 모든 3개의 CDR 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 일부 다른 폴리뉴클레오티드는 상기 열거된 항체 또는 그의 단편의 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 영역 서열을 모두 또는 실질적으로 모두 코딩한다.

코드의 축중성으로 인해, 다양한 핵산 서열이 각각의 이뮤노글로불린 아미노산 서열을 코딩할 것이다.

- [0251] 본 발명의 핵산 분자는 항체의 가변 영역 및 불변 영역을 둘 다 코딩할 수 있다. 본 발명의 핵산 서열의 일부는 표 1에 열거된 HER3 항체의 성숙 중쇄 가변 영역 서열에 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 성숙 중쇄 가변 영역 서열을 코딩하는 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 다른 핵산 서열은 표 1에 열거된 HER3 항체의 성숙 경쇄 가변 영역 서열에 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 성숙 경쇄 가변 영역 서열을 코딩하는 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0252] 폴리뉴클레오티드 서열은 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 기존의 서열의 신생 고체-상 DNA 합성 또는 PCR 돌연변이유발에 의해 생산될 수 있다. 핵산의 직접적인 화학적 합성은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Narang et al., (1979) Meth. Enzymol. 68:90]의 포스포트리에스테르 방법, 문헌 [Brown et al., (1979) Meth. Enzymol. 68:109]의 포스포디에스테르 방법, 문헌 [Beaucage et al., (1981) Tetra. Lett., 22:1859]의 디에틸 포스포르아미다이트 방법, 및 미국 특허 번호 4,458,066의 고체 지지체 방법으로 달성될 수 있다. PCR에 의해 폴리뉴클레오티드 서열에 돌연변이를 도입하는 것은 예를 들어 문헌 [PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Erlich (Ed.), Freeman Press, NY, NY, 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis et al. (Ed.), Academic Press, San Diego, CA, 1990; Mattila et al., (1991) Nucleic Acids Res. 19:967; 및 Eckert et al., (1991) PCR Methods and Applications 1:17]에 기재된 바와 같이 하여 수행될 수 있다.
- [0253] 또한, 본 발명에서는 항체 또는 그의 단편을 생산하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포가 제공된다. HER3 항체쇄 또는 그의 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 발현시키기 위해 다양한 발현 벡터를 사용할 수 있다. 포유동물 숙주 세포에서 항체를 생성하기 위해 바이러스-기재 및 비바이러스 발현 벡터 둘 다 사용될 수 있다. 비바이러스 벡터 및 시스템은 플라스미드, 에피솜 벡터 (전형적으로, 단백질 또는 RNA 발현을 위한 발현 카세트를 가짐), 및 인간 인공 염색체 (예를 들어, 문헌 [Harrington et al., (1997) Nat Genet 15:345] 참조)를 포함한다. 예를 들어, 포유동물 (예를 들어, 인간) 세포에서 HER3 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드를 발현시키는데 유용한 비바이러스 벡터는 pThioHis A, B & C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B & C (인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 샌디에고), MPSV 벡터, 및 다른 단백질 발현과 관련하여 당업계에 공지된 다수의 다른 벡터를 포함한다. 유용한 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아테노바이러스, 아테노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스를 기반으로 하는 벡터, SV40, 유두종 바이러스, HBP 엡스타인 바르(Epstein Barr) 바이러스를 기반으로 하는 벡터, 백시니아 바이러스 벡터 및 셴리키 포레스트(Semliki Forest) 바이러스 (SFV)를 기반으로 하는 벡터를 포함한다. 문헌 [Brent et al., (1995) 상기 문헌; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807; 및 Rosenfeld et al., (1992) Cell 68:143]을 참조한다.
- [0254] 발현 벡터의 선택은 벡터가 발현되는 의도된 숙주 세포에 따라 달라진다. 전형적으로, 발현 벡터는 항체쇄 또는 그의 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 프로모터 및 다른 조절 서열 (예를 들어, 인핸서)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유도성 프로모터는 유도 조건 하인 경우 이외에는 삽입된 서열의 발현을 저해하기 위해 사용된다. 유도성 프로모터는 예를 들어 아라비노스, lacZ, 메탈로티오네인 프로모터 또는 열 충격 프로모터를 포함한다. 형질전환된 유기체의 배양물은, 발현 생성물이 숙주 세포에 의해 보다 우수하게 허용되는 서열을 코딩하는 집단으로 편향되지 않으면서 비-유도 조건하에서 증식될 수 있다. 프로모터에 뿐만 아니라, 항체쇄 또는 그의 단편의 효율적인 발현을 위해 다른 조절 요소가 또한 요구되거나 요망될 수 있다. 이들 요소는 전형적으로 ATG 개시 코돈 및 인접한 리보솜 결합 부위 또는 다른 서열을 포함한다. 또한, 발현 효율은 사용하는 세포 시스템에 적절한 인핸서를 포함시켜 증진될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Scharf et al., (1994) Results Probl. Cell Differ. 20:125; 및 Bittner et al., (1987) Meth. Enzymol., 153:516] 참조). 예를 들어, SV40 인핸서 또는 CMV 인핸서가 포유동물 숙주 세포에서의 발현 증가를 위해 사용될 수 있다.
- [0255] 발현 벡터는 또한 삽입된 항체 또는 단편 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드와 융합 단백질을 형성하는 분비 신호 서열 위치를 제공할 수도 있다. 보다 흔히, 삽입된 항체 또는 단편 서열을 신호 서열에 연결시킨 후에 벡터에 포함시킨다. 항체 또는 단편 경쇄 및 중쇄 가변 도메인을 코딩하는 서열을 수용하는데 사용되는 벡터는 때때로 또한 불변 영역 또는 그의 일부를 코딩한다. 이러한 벡터는 불변 영역과의 융합 단백질로서의 가변 영역의 발현을 허용함으로써 무손상 항체 또는 그의 단편을 생성할 수 있다. 전형적으로, 이러한 불변 영역은 인간의 것이다.
- [0256] 항체 또는 단편쇄를 보유하고 발현하는 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포일 수 있다. 이. 콜라이는 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 클로닝하고 발현시키는데 유용한 원핵 숙주 중 하나이다. 사용하기 적합한 다른 미생물 숙

주는 바실루스, 예를 들어 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 및 다른 엔테로박테리아세아에, 예를 들어 살모넬라(*Salmonella*), 세라티아(*Serratia*) 및 다양한 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종을 포함한다. 이들 원핵 숙주에서, 전형적으로 숙주 세포와 상용가능한 발현 제어 서열 (예를 들어, 복제 기점)을 함유하는 발현 벡터를 또한 제조할 수 있다. 또한, 임의의 수의 다양한 널리 공지된 프로모터, 예컨대 락토스 프로모터 시스템, 트립토판 (*trp*) 프로모터 시스템, 베타-락타마제 프로모터 시스템, 또는 과거 람다로부터의 프로모터 시스템이 존재할 것이다. 프로모터는 전형적으로 임의로는 오퍼레이터 서열과 함께 발현을 제어하고, 전사 및 번역을 개시하고 종료하기 위한 리보솜 결합 부위 서열 등을 갖는다. 항체 또는 그의 단편을 발현시키기 위해 다른 미생물, 예컨대 효모가 또한 사용될 수 있다. 바큘로바이러스 벡터와 조합된 곤충 세포가 또한 사용될 수 있다.

[0257] 일부 바람직한 실시양태에서, 포유동물 숙주 세포가 항체 또는 그의 단편을 발현시키고 생산하는데 사용된다. 예를 들어, 이들은 내인성 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 하이브리도마 세포주 또는 외인성 발현 벡터를 보유하는 포유동물 세포주일 수 있다. 이들은 임의의 정상적인 사망할 동물 또는 인간 세포, 또는 정상적이거나 비정상적인 불멸 동물 또는 인간 세포를 포함한다. 예를 들어, CHO 세포주, 다양한 Cos 세포주, HeLa 세포, 골수종 세포주, 형질전환된 B-세포 및 하이브리도마를 포함하여 무손상 이뮤노글로불린을 분비할 수 있는 다수의 적합한 숙주 세포주가 개발되었다. 포유동물 조직 세포 배양을 이용하여 폴리펩티드를 발현시키는 것은 예를 들어 문헌 [Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987]에서 일반적으로 논의된다. 포유동물 숙주 세포를 위한 발현 벡터는 발현 제어 서열, 예컨대 복제 기점, 프로모터 및 인핸서 (예를 들어, 문헌 [Queen et al., (1986) Immunol. Rev. 89:49-68] 참조), 및 필요한 프로세싱 정보 부위, 예컨대 리보솜 결합 부위, RNA 스플라이스 부위, 폴리아데닐화 부위 및 전사 종결자 서열을 포함할 수 있다. 이러한 발현 벡터는 통상적으로 포유동물 유전자 또는 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터를 함유한다. 적합한 프로모터는 구성적, 세포 유형-특이적, 단계-특이적 및/또는 조정가능하거나 조절가능한 것일 수 있다. 유용한 프로모터는 메탈로티오네인 프로모터, 구성적 아데노바이러스 주요 후기 프로모터, 텍사메타손-유도성 MMTV 프로모터, SV40 프로모터, MRP polIII 프로모터, 구성적 MPSV 프로모터, 테트라시클린-유도성 CMV 프로모터 (예컨대, 인간 극초기 CMV 프로모터), 구성적 CMV 프로모터, 및 당업계에 공지된 프로모터-인핸서 조합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0258] 관심 폴리뉴클레오티드 서열을 함유하는 발현 벡터를 도입하는 방법은 세포 숙주의 유형에 따라 달라진다. 예를 들어 염화칼슘 형질감염은 통상적으로 원핵 세포에 대해 이용되고, 반면에 인산칼슘 처리 또는 전기천공은 다른 세포 숙주에 대해 사용될 수 있다. (일반적으로, 문헌 [Sambrook, et al., 상기 문헌] 참조). 다른 방법은 예를 들어 전기천공, 인산칼슘 처리, 리보솜-매개 형질전환, 주사 및 미세주사, 발리스틱(ballistic) 방법, 비로솜, 이뮤노리보솜, 다가양이온:핵산 접합체, 네이키드 DNA, 인공 비리온, 헤르페스 바이러스 구조 단백질 VP22에 대한 융합 (문헌 [Elliot and O'Hare, (1997) Cell 88:223]), DNA의 작용제-증진된 흡수, 및 생체의 형질도입을 포함한다. 재조합 단백질의 장기간 고수율 생성을 위해, 종종 안정적인 발현을 원할 것이다. 예를 들어, 항체쇄 또는 단편을 안정적으로 발현하는 세포주는, 바이러스 복제 기점 또는 내인성 발현 요소 및 선택 가능한 마커 유전자를 함유하는 본 발명의 발현 벡터를 사용하여 제조할 수 있다. 벡터의 도입 후에 세포를 1-2일 동안 영양강화 배지에서 성장시킨 후, 선택 배지로 전환할 수 있다. 선택 마커의 목적은 선택에 대한 내성을 부여하기 위한 것이고, 이것의 존재는 도입된 서열을 성공적으로 발현하는 세포가 선택 배지에서 성장하게 한다. 안정적으로 형질감염된 내성 세포는 세포 유형에 적절한 조직 배양 기술을 이용하여 증식될 수 있다.

[0259] (ii) 본 발명의 모노클로날 항체의 생성

[0260] 모노클로날 항체 (mAb)는 통상적인 모노클로날 항체 방법, 예를 들어 문헌 [Kohler and Milstein, (1975) Nature 256:495]의 표준 체성 세포 혼성화 기술을 비롯한 다양한 기술에 의해 생산할 수 있다. 모노클로날 항체를 생산하는 다수의 기술, 예를 들어 B 림프구의 바이러스성 또는 종양원성 형질전환을 이용할 수 있다.

[0261] 하이브리도마를 제조하기 위한 동물 시스템은 무린 시스템이다. 마우스에서 하이브리도마를 생성하는 것은 널리 확립된 절차이다. 면역화 프로토콜, 및 융합을 위해 면역화된 비장세포를 단리하는 기술은 당업계에 공지되어 있다. 융합 파트너 (예를 들어, 무린 골수종 세포) 및 융합 절차 또한 공지되어 있다.

[0262] 본 발명의 키메라 또는 인간화 항체는 상기 기재된 바와 같이 제조된 무린 모노클로날 항체의 서열을 기반으로 하여 제조할 수 있다. 표준 분자 생물학 기술을 이용하여, 중쇄 및 경쇄 이뮤노글로불린을 코딩하는 DNA를 관심 무린 하이브리도마로부터 얻고 이것을 조작하여 비-무린 (예를 들어, 인간) 이뮤노글로불린 서열을 함유하게 할 수 있다. 예를 들어, 키메라 항체를 생성하기 위해서, 당업계에 공지된 방법을 이용하여 무린 가변 영역을 인간 불변 영역에 연결시킬 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 (Cabilly et al.) 참조). 인간화

항체를 생성하기 위해, 유린 CDR 영역을 당업계에 공지된 방법을 이용하여 인간 프레임워크 내로 삽입할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5225539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5530101; 5585089; 5693762 및 6180370 (Queen et al.)을 참조한다.

[0263] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항체는 인간 모노클로날 항체이다. HER3에 대해 지시된 이러한 인간 모노클로날 항체는 마우스 면역계보다는 인간 면역계의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소믹 마우스를 사용하여 생성할 수 있다. 이들 트랜스제닉 및 트랜스크로모소믹 마우스는 본원에서 HuMab 마우스 및 KM 마우스라고 각각 지칭되는 마우스를 포함하고, 본원에서는 이들을 통칭하여 "인간 Ig 마우스"라고 지칭한다.

[0264] HuMab 마우스® (메다렉스, 인크.(Medarex, Inc.))는 내인성  $\mu$  및  $\kappa$ 쇄 로커스를 불활성화시키는 표적화 돌연변이와 함께, 재배열되지 않는 인간 중쇄 ( $\mu$  및  $\gamma$ ) 및  $\kappa$  경쇄 이뮤노글로불린 서열을 코딩하는 인간 이뮤노글로불린 유전자 미니로커스를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Lonberg et al., (1994) Nature 368(6474): 856-859] 참조). 따라서, 상기 마우스는 마우스 IgM 또는  $\kappa$ 의 발현 감소를 나타내고, 면역화에 반응하여, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스진에서 클래스 스위칭 및 체세포 돌연변이가 일어나서 고친화도 인간 IgG $\kappa$  모노클로날을 생성한다 (문헌 [Lonberg et al., (1994) 상기 문헌]; 문헌 [Lonberg, (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg and Huszar, (1995) Intern. Rev. Immunol.13:65-93, 및 Harding and Lonberg, (1995) Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:536-546]에서 검토됨). HuMab 마우스의 제조 및 사용, 및 이러한 마우스에 의해 보유되는 게놈 변형은 문헌 [Taylor et al., (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen et al., (1993) International Immunology 5:647-656; Tuailon et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:3720-3724; Choi et al., (1993) Nature Genetics 4:117-123; Chen et al., (1993) EMBO J. 12:821-830; Tuailon et al., (1994) J. Immunol. 152:2912-2920; Taylor et al., (1994) International Immunology 579-591; 및 Fishwild et al., (1996) Nature Biotechnology 14:845-851] (그의 모든 내용이 전부 구체적으로 본원에 참조로 포함됨)에 추가로 기재되어 있다. 또한, 미국 특허 번호 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; 및 5,770,429; (모두 Lonberg and Kay); 미국 특허 번호 5,545,807 (Surani et al.); PCT 공개 번호 WO 92103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 및 WO 99/45962 (모두 Lonberg and Kay); 및 PCT 공개 번호 WO 01/14424 (Korman et al.)을 참조한다.

[0265] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 인간 항체는 트랜스진 및 트랜스크로모솜 상에 인간 이뮤노글로불린 서열을 보유하는 마우스, 예를 들어 인간 중쇄 트랜스진 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 마우스를 사용하여 생성할 수 있다. 이러한 마우스는 본원에서 "KM 마우스"라 지칭되며, PCT 공개 WO 02/43478 (Ishida et al.)에 상세하게 기재되어 있다.

[0266] 또한, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안적인 트랜스제닉 동물 시스템이 당업계에서 이용가능하고, 본 발명의 HER3 항체를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 제노마우스(Xenomouse) (아브게닉스, 인크.(Abgenix, Inc.))라고 지칭되는 대안적인 트랜스제닉 시스템을 사용할 수 있다. 이러한 마우스는 예를 들어, 미국 특허 번호 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6,150,584 및 6,162,963 (Kucherlapati et al.)에 기재되어 있다.

[0267] 또한, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안적인 트랜스크로모소믹 동물 시스템이 당업계에서 이용가능하고, 본 발명의 HER3 항체를 생성하기 위해 사용할 수 있다. 예를 들어, "TC 마우스"라고 지칭되는, 인간 중쇄 트랜스크로모솜 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜 둘 다를 보유하는 마우스를 사용할 수 있고, 이러한 마우스는 문헌 [Tomizuka et al., (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727]에 기재되어 있다. 또한, 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 소가 당업계에 기재되어 있고 (문헌 [Kuroiwa et al., (2002) Nature Biotechnology 20:889-894]), 본 발명의 HER3 항체를 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0268] 본 발명의 인간 모노클로날 항체는 인간 이뮤노글로불린 유전자의 라이브러리를 스크리닝하기 위한 파지 디스플레이 방법을 이용하여 제조할 수도 있다. 인간 항체를 단리하기 위한 이러한 파지 디스플레이 방법은 당업계에서 확립되어 있거나 하기 실시예에서 기재된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,223,409; 5,403,484; 및 5,571,698 (Ladner et al.); 미국 특허 번호 5,427,908 및 5,580,717 (Dower et al.); 미국 특허 번호 5,969,108 및 6,172,197 (McCafferty et al.); 및 미국 특허 번호 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 및 6,593,081 (Griffiths et al.)을 참조한다.

[0269] 본 발명의 인간 모노클로날 항체는 인간 면역 세포를 재구축한 SCID 마우스를 사용하여 제조할 수 있는데, 이에 의해 면역화시에 인간 항체 반응이 발생할 수 있다. 이러한 마우스는, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,476,996



및 5,698,767 (Wilson et al.)에 기재되어 있다.

- [0270] (iii) 프레임워크 또는 Fc 조작
- [0271] 본 발명의 조작된 항체는 예를 들어 항체의 특성을 개선시키기 위해 VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 대해 변형이 이루어진 것을 포함한다. 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 한가지 접근법은 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 배선 서열로 "복귀돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로는, 체세포 돌연변이가 일어난 항체는 이러한 항체가 유래된 배선 서열과는 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 배선 서열과 비교함으로써 확인할 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 이것의 배선 배위로 되돌리기 위해, 예를 들어 부위-지정 돌연변이유발에 의해 체세포 돌연변이를 배선 서열로 "복귀돌연변이"시킬 수 있다. 이러한 "복귀돌연변이" 항체 역시 본 발명에 포함된다.
- [0272] 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내 또는 심지어는 1개 이상의 CDR 영역 내의 1개 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T 세포-에피토프를 제거함으로써 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키는 것을 포함한다. 이러한 접근법은 "탈면역화"라고도 지칭되고, 미국 특허 공개 번호 20030153043 (Carr et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0273] 프레임워크 또는 CDR 영역 내에서 이루어진 변형에 추가하여 또는 이러한 변형에 대안적으로, 본 발명의 항체는 전형적으로 항체의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원-의존성 세포 세포독성을 변경시키는 변형을 Fc 영역 내에 포함하도록 조작될 수 있다. 추가로, 본 발명의 항체를 화학적으로 변형시킬 수 있거나 (예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티를 항체에 부착시킬 수 있음), 또는 그의 글리코실화를 변경시켜 항체의 하나 이상의 기능적 특성이 다시 변경되도록 변형시킬 수 있다. 각각의 이러한 실시양태는 하기에서 추가로 상세하게 기재된다. Fc 영역 내 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 인덱스의 넘버링이다.
- [0274] 한 실시양태에서, CH1의 힌지 영역은 힌지 영역 내 시스템 잔기의 수가 변경되도록, 예를 들어 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,677,425 (Bodmer et al.)에 추가로 기재되어 있다. CH1의 힌지 영역 내의 시스템 잔기 수는, 예를 들어 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 용이하게 하거나 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키도록 변경된다.
- [0275] 또 다른 실시양태에서, 항체의 Fc 힌지 영역을 돌연변이시켜 항체의 생물학적 반감기를 감소시킨다. 보다 구체적으로, 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 인터페이스 영역 내로 도입하여 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 스타필로코실 단백질 A (SpA) 결합과 비교하여 손상된 SpA 결합을 갖도록 한다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 6,165,745 (Ward et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0276] 또 다른 실시양태에서, Fc 영역은 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체시켜 항체의 이펙터 기능을 변경시킴으로써 변경된다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산을 상이한 아미노산 잔기로 대체하여 항체가 이펙터 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력은 보유하게 할 수 있다. 친화도가 변경된 이펙터 리간드는 예를 들어 Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260 (둘 다 Winter et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0277] 또 다른 실시양태에서, 아미노산 잔기로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 상이한 아미노산 잔기로 대체시켜 항체가 변경된 C1q 결합 및/또는 저하되거나 제거된 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 갖도록 할 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 6,194,551 (Idusogie et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0278] 또 다른 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 잔기를 변경시켜 보체를 고정시키는 항체의 능력을 변경시킨다. 이러한 접근법은 PCT 공개 WO 94/29351 (Bodmer et al.)에 추가로 기재되어 있다.
- [0279] 또 다른 실시양태에서, Fc 영역은 하나 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC)을 매개하는 항체의 능력이 증가되고/되거나 Fc $\gamma$  수용체에 대한 항체의 친화도가 증가되도록 변형된다. 이러한 접근법은 PCT 공개 WO 00/42072 (Presta)에 추가로 기재되어 있다. 추가로, 인간 IgG1에서 Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII 및 FcRn에 대한 결합 부위가 맵핑되었고, 결합이 개선된 변이체가 문헌에 기재된 바 있다 (문헌 [Shields et al., (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604] 참조).
- [0280] 또 다른 실시양태에서, 항체의 글리코실화가 변형된다. 예를 들어, 비-글리코실화 항체가 생성될 수 있다 (즉, 항체에 글리코실화가 결여됨). 글리코실화는 예를 들어 "항원"에 대한 항체의 친화도가 증가되도록 변형시킬



수 있다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어 항체 서열 내의 1개 이상의 글리코실화 부위를 변경시켜 달성될 수 있다. 예를 들어, 1개 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위를 제거하여 이 부위에서 글리코실화가 일어나지 않도록 하는 하나 이상의 아미노산 치환을 만들 수 있다. 이러한 비-글리코실화는 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시킬 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,714,350 및 6,350,861 (Co et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0281] 추가로 또는 대안적으로, 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 항체, 예컨대 푸코실 잔기 수가 감소된 저푸코실화 항체 또는 이분화 GlcNac 구조가 증가된 항체가 생성될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴이 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증된 바 있다. 이러한 탄수화물 변형은 예를 들어 변경된 글리코실화 기구를 갖는 숙주 세포 내에서 항체를 발현시켜 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기구를 갖는 세포는 당업계에 기재되어 있으며, 본 발명의 재조합 항체를 발현시켜 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생산하는 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들어, EP 1,176,195 (Hang et al.)는 푸코실 트랜스퍼라제를 코딩하는, 기능적으로 파괴된 FUT8 유전자를 갖는 세포주를 기재하며, 이러한 세포주에서 발현된 항체는 저푸코실화를 나타낸다. PCT 공개 WO 03/035835 (Presta)는 Asn(297)-연결된 탄수화물에 푸코스를 부착시키는 능력이 감소되어 숙주 세포 내에서 발현된 항체에서 저푸코실화가 일어나는 변이체 CHO 세포주인 Lec13 세포를 기재하고 있다 (또한, 문헌 [Shields et al., (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740] 참조). PCT 공개 WO 99/54342 (Umana et al.)는 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라제 (예를 들어, 베타(1,4)-N 아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III (GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기재하며, 이와 같이 조작된 세포주에서 발현된 항체는 증가된 이분화 GlcNac 구조를 보여 항체의 ADCC 활성을 증가시킨다 (또한 문헌 [Umana et al., (1999) Nat. Biotech. 17:176-180] 참조).

[0282] 또 다른 실시양태에서, 항체는 그의 생물학적 반감기가 증가되도록 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 하기 돌연변이 중 1개 이상이 도입될 수 있다: 미국 특허 번호 6,277,375 (Ward)에 기재된 바와 같은 T252L, T254S, T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022 (Presta et al.)에 기재된 바와 같은 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개 루프로부터 취해진 샬비지 (salvage) 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0283] (iv) 변경된 항체의 조작 방법

[0284] 본원에 제시된 VH 및 VL 서열 또는 전장 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 본 발명의 HER3 항체 또는 그의 단편을 사용하여, 전장 중쇄 및/또는 경쇄 서열, VH 및/또는 VL 서열, 또는 그에 부착된 불변 영역(들)을 변형시켜 새로운 HER3 항체를 생성할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서, HER3 항체 또는 그의 단편의 구조적 특징을 이용하여 본 발명의 항체의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대 인간 HER3에 대한 결합 및 또한 HER3의 하나 이상의 기능적 특성의 억제제를 보유하는, 구조적으로 관련된 HER3 항체를 생성한다. 예를 들어, 본 발명의 항체의 1개 이상의 CDR 영역 또는 그의 돌연변이는 공지된 프레임워크 영역 및/또는 다른 CDR과 재조합적으로 조합되어, 상기 논의된 바와 같이 재조합적으로 조작된 추가의 HER3 항체를 생성할 수 있다. 다른 유형의 변형은 이전 섹션에 기재된 것들을 포함한다. 조작 방법을 위한 출발 물질은 본원에서 제공되는 하나 이상의 VH 및/또는 VL 서열, 또는 그의 하나 이상의 CDR 영역이다. 조작된 항체를 생성하기 위해, 본원에서 제공되는 하나 이상의 VH 및/또는 VL 서열 또는 그의 하나 이상의 CDR 영역을 갖는 항체를 실제로 제조할 (즉, 단백질로서 발현시킬) 필요는 없다. 오히려, 이들 서열(들) 내에 함유된 정보를 출발 물질로서 사용하여 본래의 서열(들)로부터 유래된 "제2 세대" 서열(들)을 제작한 다음, 이러한 "제2 세대" 서열(들)을 단백질로서 제조 및 발현시킨다.

[0285] 따라서, 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302, 322, 342, 362, 382, 402, 422, 442, 462, 482, 502 및 522로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 서열 3, 23, 43, 63, 83, 103, 123, 143, 163, 183, 203, 223, 243, 263, 283, 303, 323, 343, 363, 383, 403, 423, 443, 463, 483, 503 및 523으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및/또는 서열 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 184, 204, 224, 244, 264, 284, 304, 324, 344, 364, 384, 404, 424, 444, 464, 484, 504 및 524로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 항체 서열; 및 서열 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 188, 208, 228, 248, 268, 288, 308, 328, 348, 368, 388, 408, 428, 448, 468, 488, 508 및 528로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 서열 9, 29, 49, 69, 89, 109, 129, 149, 169, 189, 209, 229, 249, 269, 289, 309, 329, 349, 369, 389, 409, 429, 449, 469, 489, 509 및 529로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및/또는 서열 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350, 370, 390, 410, 430, 450, 470, 490, 510 및 530으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 항체 서열로 이루어진 항체를 제조하고; 중쇄 가변 영역 항

체 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 항체 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 변경하여 하나 이상의 변경된 항체 서열을 생성하고; 변경된 항체 서열을 단백질로서 발현시키는 방법을 제공한다. 변경된 항체 서열은 또한 US20050255552에 기재된 바와 같은 고정된 CDR3 서열 또는 최소 필수 결합 결정기를 갖는 항체 라이브러리 및 CDR1 및 CDR2 서열 상의 다양성을 스크리닝함으로써 제조될 수 있다. 스크리닝은 항체 라이브러리로부터의 항체의 스크리닝에 적절한 임의의 스크리닝 기술, 예컨대 파지 디스플레이 기술에 따라 수행될 수 있다.

[0286] 표준 분자 생물학 기술을 이용하여, 변경된 항체 서열을 제조하고 발현시킬 수 있다. 변경된 항체 서열(들)에 의해 코딩되는 항체는 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편의 기능적 특성 중 하나, 일부 또는 모두를 보유하는 것이며, 이러한 기능적 특성은 인간 및/또는 시노물구스 HER3에 대한 특이적 결합을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이러한 항체는 HER3에 결합하고, 포스포-HER 검정에서 HER 신호전달 활성을 억제함으로써 HER3 생물학적 활성을 억제한다.

[0287] 변경된 항체의 기능적 특성은 당업계에 이용가능하고/하거나 본원에 기재된 표준 검정, 예컨대 실시예에 기재된 것 (예를 들어, ELISA)을 이용하여 평가할 수 있다.

[0288] 본 발명의 항체의 조작 방법의 특정 실시양태에서, 돌연변이는 항체 또는 단편 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위적으로 또는 선택적으로 도입될 수 있고, 생성되는 변형된 HER3 항체는 결합 활성 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 다른 기능적 특성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이 방법은 당업계에 기재되어 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 02/092780 (Short)은 포화 돌연변이 유발, 합성 라이게이션 어셈블리, 또는 그의 조합을 이용하여 항체 돌연변이를 제작하고 스크리닝하는 방법을 기재한다. 대안적으로, PCT 공개 WO 03/074679 (Lazar et al.)는 항체의 생리화학적 특성을 최적화하는 전산 스크리닝 방법을 이용한 방법을 기재한다.

[0289] 본 발명의 항체의 특성화

[0290] 본 발명의 항체는 다양한 기능적 검정에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 이들은 본원에 기재된 바와 같은 포스포-HER 검정에서 HER 신호전달을 억제함으로써 생물학적 활성을 억제하는 그의 능력, HER3 단백질 (예를 들어, 인간 및/또는 시노물구스 HER3)에 대한 그의 친화도, 에피토프 비닝, 단백질분해에 대한 그의 저항성, 및 HER3 하류 신호전달을 차단하는 그의 능력을 특징으로 할 수 있다. HER3-매개 신호전달을 측정하기 위해 다양한 방법을 이용할 수 있다. 예를 들어, HER 신호전달 경로는 (i) 포스포-HER3의 측정; (ii) HER3 또는 다른 하류 신호전달 단백질 (예를 들어, Akt)의 인산화의 측정, (iii) 본원에 기재된 바와 같은 리간드 차단 검정, (iv) 이중량체 형성, (v) HER3 의존성 유전자 발현 서명, (vi) 수용체 내재화, 및 (vii) HER3 유도된 세포 표현형 (예를 들어, 증식)에 의해 모니터링될 수 있다.

[0291] HER3에 결합하는 항체의 능력은 관심 항체를 직접 표지하여 검출할 수도 있고, 또는 항체를 표지하지 않고 결합을 당업계 공지 다양한 샌드위치 검정 포맷을 이용하여 간접적으로 검출할 수도 있다.

[0292] 일부 실시양태에서, HER3 항체는 HER3에 대한 참조 HER3 항체의 결합을 차단하거나 그와 경쟁한다. 이들은 상기 기재된 완전 인간 HER3 항체일 수 있다. 이들은 또한 참조 항체로서 동일한 에피토프에 결합하는 다른 마우스, 키메라 또는 인간화 HER3 항체일 수 있다. 참조 항체 결합을 차단하거나 그와 경쟁하는 능력은 시험 중인 HER3 항체가 참조 항체에 의해 규정된 것과 동일하거나 유사한 에피토프, 또는 참조 HER3 항체에 의해 결합되는 에피토프에 충분히 근접한 에피토프에 결합한다는 것을 나타낸다. 이러한 항체는 특히 참조 항체에 대해 확인된 유리한 특성을 공유할 가능성이 있다. 참조 항체를 차단하거나 그와 경쟁하는 능력은 예를 들어 경쟁 결합 검정으로 결정할 수 있다. 경쟁 결합 검정에서, 시험 중인 항체는 공통 항원, 예컨대 HER3 폴리펩티드 또는 단백질에 대한 참조 항체의 특이적 결합을 억제하는 능력에 대해 조사된다. 시험 항체는 과량의 시험 항체가 참조 항체의 결합을 실질적으로 억제할 경우 항원에 대한 특이적 결합을 위해 참조 항체와 경쟁한다. 실질적인 억제는 시험 항체가 참조 항체의 특이적 결합을 일반적으로 적어도 10%, 25%, 50%, 75% 또는 90% 감소시킨다는 것을 의미한다.

[0293] HER3에 대한 결합에 대한 HER3 항체와 참조 HER3 항체의 경쟁을 평가하는데 사용될 수 있는 다수의 공지된 경쟁 결합 검정이 존재한다. 이들은 예를 들어 고체 상 직접 또는 간접 방사성면역검정 (RIA), 고체 상 직접 또는 간접 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (문헌 [Stahli et al., (1983) *Methods in Enzymology* 9:242-253] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Kirkland et al., (1986) *J. Immunol.* 137:3614-3619] 참조); 고체 상 직접 표지 검정, 고체 상 직접 표지 샌드위치 검정 (문헌 [Harlow & Lane, 상기 문헌] 참조); I-125 표지를 사용한 고체 상 직접 표지 RIA (문헌 [Morel et al., (1988) *Molec. Immunol.* 25:7-15] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Cheung et al., (1990) *Virology* 176:546-552]); 및 직접 표지 RIA (문

현 [Moldenhauer et al., (1990) Scand. J. Immunol. 32:77-82])를 포함한다. 전형적으로, 이러한 검정은 고체 표면에 결합된 정제된 항원, 또는 비표지 시험 HER3-결합 항체 및 표지된 참조 항체 중 하나를 보유하는 세포의 사용을 포함한다. 경쟁적 역제는 시험 항체의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정하여 측정된다. 통상적으로, 시험 항체는 과량으로 존재한다. 경쟁 검정 (경쟁 항체)으로 확인된 항체는 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체, 및 참조 항체가 결합하는 에피토프에 입체 장애를 일으키기에 충분히 근접하게 위치한 인접한 에피토프에 결합하는 항체를 포함한다.

[0294] 선택된 HER3 모노클로날 항체가 특징적인 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위해, 각각의 항체를 상업적으로 입수가능한 시약 (예를 들어, 피어스 (일리노이주 록포드)의 시약)을 사용하여 비오틴화시킬 수 있다. 비표지 모노클로날 항체 및 비오틴화 모노클로날 항체를 사용한 경쟁 연구는 HER3 폴리펩티드 코팅된 ELISA 플레이트를 사용하여 수행할 수 있다. 비오틴화 MAb 결합은 스트렙타비딘-알칼리성 포스파타제 프로브로 검출할 수 있다. 정제된 HER3-결합 항체의 이소형을 결정하기 위해, 이소형 ELISA를 수행할 수 있다. 예를 들어, 마이크로타이터 플레이트의 웰을 1 µg/ml의 항-인간 IgG로 4°C에서 밤새 코팅할 수 있다. 1% BSA로 차단한 후, 상기 플레이트를 1 µg/ml 이하의 모노클로날 HER3-결합 항체 또는 정제된 이소형 대조군과 주위 온도에서 1 내지 2시간 동안 반응시킨다. 이어서, 웰을 인간 IgG1 또는 인간 IgM-특이적 알칼리성 포스파타제-결합된 프로브와 반응시킬 수 있다. 이어서, 플레이트를 발색시키고 분석하여 정제된 항체의 이소형을 결정할 수 있다.

[0295] HER3 폴리펩티드를 발현하는 살아있는 세포에 대한 모노클로날 HER3 항체의 결합을 입증하기 위해, 유동 세포측정법을 이용할 수 있다. 간략하게, HER3을 발현하는 세포주 (표준 성장 조건 하에 성장시킴)를 0.1% BSA 및 10% 소 태아 혈청을 함유하는 PBS 중 다양한 농도의 HER3-결합 항체와 혼합하고, 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 세척한 후에, 세포를 1차 항체 염색과 동일한 조건 하에 플루오레세인-표지된 항-인간 IgG 항체와 반응시킨다. 샘플은 단세포에 대해 게이팅되는, 광 및 측면 산란 특성을 이용한 팩스칸(FACScan) 기기로 분석할 수 있다. 유동 세포측정법 검정에 추가하여 또는 그 대신에 형광 현미경검사를 이용한 대안적인 검정이 이용될 수 있다. 세포는 상기 기재된 바와 같이 정확하게 염색하고 형광 현미경검사에 의해 검사될 수 있다. 상기 방법은 개별 세포의 시각화를 허용하지만, 항원의 밀도에 따라 감도를 감소시킬 수 있다.

[0296] 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 웨스턴 블롯팅에 의해 HER3 폴리펩티드 또는 항원 단편과의 반응성에 대해 추가로 시험될 수 있다. 간략하게, 정제된 HER3 폴리펩티드 또는 용해 단백질, 또는 HER3을 발현하는 세포로부터의 세포 추출물을 제조하여 소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동을 수행할 수 있다. 전기영동 후에, 분리된 항원을 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 10% 태아 소 혈청으로 차단하고, 시험할 모노클로날 항체로 프로빙한다. 인간 IgG 결합은 항-인간 IgG 알칼리성 포스파타제를 사용하여 검출할 수 있고, BCIP/NBT 기질 정제 (시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chem. Co.), 미주리주 세인트 루이스)로 발색시킬 수 있다.

[0297] 다수의 관독은 리간드-유도된 이종이량체 형성의 세포-기반 검정에서 HER3 항체의 효능 및 특이성을 평가하는데 사용될 수 있다. 활성은 하기 중 하나 이상에 의해 평가될 수 있다:

[0298] (i) 표적 세포주, 예를 들어 MCF-7 유방암 세포에서 다른 EGF 패밀리 구성원을 갖는 HER2의 리간드-유도된 이종이량체화의 억제. 세포 용해물로부터의 HER2 복합체의 면역침전은 수용체-특이적 항체로 수행될 수 있고, 복합체 내의 다른 EGF 수용체의 부재/존재 및 그의 생물학적으로 관련된 리간드는 다른 EGF 수용체에 대한 항체로의 프로빙에 의해 전기영동/웨스턴 전달에 따라 분석될 수 있다

[0299] (ii) 리간드-활성화 이종이량체에 의한 신호전달 경로의 활성화의 억제. HER3과의 회합은 수용체의 EGF 패밀리의 다른 구성원이 리간드 결합에 따라 최대 세포 반응을 도출하는데 중요한 것으로 나타났다. 키나제-결합 HER3의 경우에, HER2는 신호전달을 가능하게 하여 이어지는 성장 인자 리간드의 결합이 일어나게 하는 기능적 티로신 키나제 도메인을 제공한다. 따라서, HER2 및 HER3을 공발현하는 세포는 억제제의 부재 및 존재 하에 리간드, 예를 들어 헤레글린으로 처리될 수 있고, HER3 티로신 인산화에 대한 효과는 처리된 세포 용해물로부터의 HER3의 면역침전 및 이후의 항-포스포티로신 항체를 이용하는 웨스턴 블롯팅을 포함하는 다수의 방식에 의해 모니터링될 수 있다 (자세한 내용에 대해 Agus op. cit. 참조). 대안적으로, 고처리량 검정은 항-HER3 수용체 항체로 코팅된 96-웰 플레이트의 웰 상에 가용화 용해물로부터의 HER3을 포획하여 개발될 수 있고, 티로신 인산화의 수준은 예를 들어 유로폼-표지된 항-포스포티로신 항체를 이용하여 측정된다 (문헌 [Waddleton et al., (2002) Anal. Biochem. 309:150-157]에 구체적으로 기재된 바와 같음).

[0300] 이러한 접근법의 보다 광범위한 확장에서, 활성화 수용체 이종이량체의 활성화된 하류일 것으로 공지된 이펙터 분자, 예컨대 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK) 및 Akt는 처리된 용해물로부터의 면역침전 및 이러한 단백질



의 활성화 형태를 검출하는 항체로의 블롯팅, 또는 이러한 단백질이 특정 기질을 변형/활성화시키는 능력의 분석에 의해 직접 분석될 수 있다.

- [0301] (iii) 리간드-유도된 세포 증식의 억제. 다양한 세포주, 예를 들어 다수의 유방 및 전립선암 세포주는 ErbB 수용체의 조합을 공발현하는 것으로 알려져 있다. 검정은 DNA 합성 (삼중수소화 티미딘 혼입), 세포 수의 증가 (크리스탈 바이올렛 염색) 등을 기반으로 하는 판독을 이용하여 24/48/96-웰 포맷에서 수행될 수 있다.
- [0302] 다수의 판독은 리간드-비의존성 동종- 및 이종이량체 형성의 세포-기반 검정에서 HER3 항체의 효능 및 특이성을 평가하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, HER2 과다발현은 자발적 이량체 형성의 결과로서 키나제 도메인의 리간드-비의존성 활성화를 일으킨다. 과다발현된 HER2는 다른 HER 분자, 예컨대 HER1, HER3 및 HER4와 동종- 또는 이종이량체를 생성한다.
- [0303] 항체 또는 그의 단편이 종양발생 표현형이 예를 들어 적어도 부분적으로 HER3 이종이량체 세포 신호전달의 리간드 활성화에 의존하는 것을 알려져 있는 인간 종양 세포주, 예를 들어 BxPC3 췌장암 세포 등의 종양 이종이식편의 생체내 성장을 차단하는 능력. 이는 단독으로 또는 해당 세포주에 적절한 세포독성제와 조합하여 면역손상 마우스에서 평가될 수 있다. 기능적 검정의 예는 또한 하기 실시예 섹션에 기재된다.
- [0304] 예방 및 치료 용도
- [0305] 본 발명은 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 유효량을 HER3 신호전달 경로와 관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 유효량을 암 (예를 들어, 유방암, 결장직장암, 폐암, 다발성 골수종, 난소암, 간암, 위암, 췌장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골육종, 편평 세포 암종, 말초 신경초 종양, 슈반세포종, 두경부암, 방광암, 식도암, 바렛 식도암, 교모세포종, 연부 조직의 투명 세포 육종, 악성 증피종, 신경섬유종증, 신암, 흑색종, 전립선암, 양성 전립선 비대증 (BPH), 여성형유방증 및 자궁내막증)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 상기 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 항체의 유효량을 HER3 신호전달 경로와 관련된 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 상기 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0306] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 유방암, 결장직장암, 폐암, 다발성 골수종, 난소암, 간암, 위암, 췌장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골육종, 편평 세포 암종, 말초 신경초 종양 슈반세포종, 두경부암, 방광암, 식도암, 바렛 식도암, 교모세포종, 연부 조직의 투명 세포 육종, 악성 증피종, 신경섬유종증, 신암, 흑색종, 전립선암, 양성 전립선 비대증 (BPH), 여성형유방증 및 자궁내막증을 포함하나 이에 제한되지는 않는, HER3 신호전달 경로와 연관된 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0307] 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 또한 호흡기 질환, 골다공증, 골관절염, 다낭성 신장 질환, 당뇨병, 정신분열증, 혈관 질환, 심장 질환, 비-종양원성 증식성 질환, 심유증, 및 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비정상적인 또는 결함이 있는 HER3 신호전달과 연관된 다른 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.
- [0308] HER3 항체와의 조합 치료에 적합한 작용제는 ErbB 신호전달 경로를 조절할 수 있는 당업계에 공지된 치료 작용제의 표준물을 포함한다. HER2에 대한 치료 작용제의 표준물의 적합한 예는 헤르셉틴 및 타이커브를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. EGFR에 대한 치료 작용제의 표준물의 적합한 예는 상기 기재된 바와 같은 이레사, 타르세바, 에르비투스 및 벡티빅스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. HER3 항체와의 조합 치료에 적합할 수 있는 다른 작용제는 수용체 티로신 키나제, G-단백질 커플링된 수용체, 성장/생존 신호 전달 경로, 핵 호르몬 수용체, 아폽토시스성 경로, 세포 주기 및 혈관신생을 조절하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0309] 진단 용도
- [0310] 한 측면에서, 본 발명은 생물학적 샘플 (예를 들어, 혈액, 혈청, 세포, 조직)에서 또는 암을 앓고 있거나 암 발생의 위험이 있는 개체로부터 HER3 및/또는 핵산 발현 뿐만 아니라 HER3 단백질 기능을 결정하기 위한 진단 검정을 포함한다.
- [0311] 진단 검정, 예컨대 경쟁적 검정은 표지된 유사체 ("트레이서")가 시험 샘플 분석물과 공통의 결합 파트너에 존재하는 제한된 수의 결합 부위에 대해 경쟁하는 능력에 따라 달라진다. 일반적으로 경쟁 전 또는 경쟁 후에 결합 파트너를 불용화시킨 후에 결합 파트너에 결합된 추적자 및 분석물을 미결합 트레이서 및 분석물로부터 분리한다. 이러한 분리는 경사분리 (결합 파트너가 사전에 불용화된 경우) 또는 원심분리 (결합 파트너가 경쟁적

반응 후에 침전된 경우)에 의해 달성된다. 시험 샘플 분석물의 양은 마커 물질의 양으로 결정되는 바와 같은 결합 트레이서의 양에 반비례한다. 공지된 양의 분석물을 이용한 용량-반응 곡선을 작성하고, 이것을 시험 결과와 비교하여 시험 샘플에 존재하는 분석물의 양을 정량적으로 결정한다. 이러한 검정은, 검출가능한 마커로서 효소가 사용되는 경우에 ELISA 시스템이라 지칭된다. 이러한 형태의 검정에서는, 항체와 HER3 항체 사이의 경쟁적 결합으로 인해 결합된 HER3, 바람직하게는 본 발명의 HER3 에피토프가 생성되는데, 이는 혈청 샘플 중의 항체, 가장 특히 혈청 샘플 중의 억제 항체의 척도가 된다.

- [0312] 상기 검정의 유의한 이점은 억제 항체 (즉, HER3, 구체적으로는 에피토프의 결합을 방해하는 항체)를 직접 측정한다는 점이다. 특히 ELISA 시험 형태의 이러한 검정은 임상 환경 및 통상적인 혈액 스크리닝에 상당한 정도로 적용되고 있다.
- [0313] 본 발명의 또 다른 측면은 개체에서 HER3 핵산 발현 또는 HER3 활성을 결정함으로써 상기 개체에게 적절한 치료제 또는 예방제를 선택하는 방법을 제공한다 (본원에서 "약리유전체학"이라 지칭됨). 약리유전체학은 개체의 유전자형 (예를 들어, 개체가 특정한 작용제에 대해 반응하는 능력을 결정하기 위해 조사한 개체의 유전자형)을 기반으로 하여 개체를 치료적 또는 예방적 치료하기 위한 작용제 (예를 들어, 약물)를 선택할 수 있게 한다.
- [0314] 본 발명의 또 다른 측면은 임상 시험에서 HER3의 발현 또는 활성에 대한 작용제 (예를 들어, 약물)의 영향을 모니터링하는 것에 관한 것이다.
- [0315] 제약 조성물
- [0316] 항체 또는 그의 단편을 포함하는 제약 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, 항체 또는 그의 단편은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합된다. 조성물은 추가로 암 (유방암, 결장직장암, 폐암, 다발성 골수종, 난소암, 간암, 위암, 췌장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골육종, 편평 세포 암종, 말초 신경초 종양 슈반세포종, 두경부암, 방광암, 식도암, 바렛 식도암, 교모세포종, 연부 조직의 투명 세포 육종, 악성 증피종, 신경섬유종증, 신암, 및 흑색종, 전립선암, 양성 전립선 비대증 (BPH), 여성형유방증 및 자궁내막증)을 치료 또는 예방하는데 적합한 하나 이상의 다른 치료제를 함유한다.
- [0317] 치료제 및 진단제의 제제는 예를 들어 동결건조 분말, 슬러리, 수용액, 로션 또는 현탁액의 형태로 생리학상 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정화제와 혼합함으로써 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hardman et al., (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.] 참조).
- [0318] 치료용 투여 요법을 선택하는 것은 물질의 혈청 또는 조직 교체율, 증상 수준, 물질의 면역원성 및 생물학적 매트릭스에서의 표적 세포의 접근성을 비롯한 여러 요인에 따라 달라진다. 특정 실시양태에서, 투여 요법은 허용되는 부작용 수준에 부합하도록 환자에 전달되는 치료제의 양을 최대화한다. 따라서, 전달되는 생물체제의 양은 부분적으로는 특정 물질 및 치료되는 상태의 중증도에 따라 달라진다. 항체, 시토카인, 및 소분자의 적절한 용량의 선택에 대한 지침이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al., (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al., (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al., (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al., (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602] 참조).
- [0319] 적절한 용량은 예를 들어, 치료에 영향을 미치는 것으로 당업계에 공지되어 있거나 그러한 것으로 의심되거나, 또는 치료에 영향을 미칠 것으로 예측되는 파라미터 또는 인자를 사용하여 임상외에 의해 결정된다. 일반적으로, 용량은 최적 용량보다 다소 적은 양에서 시작하며, 그후 임의의 부정적 부작용에 비해 바람직하거나 최적인 효과가 달성될 때까지 소량 증분으로 증가시킨다. 중요한 진단 척도는, 예를 들어 염증의 증상 또는 생산된 염증성 시토카인의 수준을 포함한다.
- [0320] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 없으면서 특정한 환자, 조성물 및



투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양이 달성되도록 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는 본 발명의 특정한 조성물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 사용되는 특정한 조성물과 조합 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 이전 병력 및 의료 분야에 공지된 다른 요인을 비롯한 다양한 약동학 요인에 따라 결정될 것이다.

[0321] 본 발명의 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물은 연속 주입에 의해, 또는 예를 들어 1일, 1주, 또는 1주 1-7회 간격의 투여에 의해 제공될 수 있다. 용량은 정맥내, 피하, 국부, 경구, 비강내, 직장, 근육내, 뇌내, 또는 흡입에 의해 제공될 수 있다. 특정 용량 프로토콜은 유의한 바람직하지 않은 부작용을 방지하는 최대 용량 또는 투여 빈도를 수반하는 것이다. 전체 매주 용량은 0.05 µg/kg (체중) 이상, 0.2 µg/kg 이상, 0.5 µg/kg 이상, 1 µg/kg 이상, 10 µg/kg 이상, 100 µg/kg 이상, 0.2 mg/kg 이상, 1.0 mg/kg 이상, 2.0 mg/kg 이상, 10 mg/kg 이상, 25 mg/kg 이상 또는 50 mg/kg 이상일 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Yang et al., (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold et al., (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu et al., (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji et al., (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144] 참조). 항체 또는 그의 단편의 원하는 용량은 몰/kg (체중) 기준으로 항체 또는 폴리펩티드에 대한 것과 거의 동일하다. 항체 또는 그의 단편의 원하는 혈장 농도는 대략 몰/kg (체중) 기준으로 한다. 용량은 15 µg 이상, 20 µg 이상, 25 µg 이상, 30 µg 이상, 35 µg 이상, 40 µg 이상, 45 µg 이상, 50 µg 이상, 55 µg 이상, 60 µg 이상, 65 µg 이상, 70 µg 이상, 75 µg 이상, 80 µg 이상, 85 µg 이상, 90 µg 이상, 95 µg 이상 또는 100 µg 이상일 수 있다. 대상체에게 투여되는 용량은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12회분, 또는 그 초과일 수 있다.

[0322] 본 발명의 항체 또는 그의 단편에 대해, 환자에게 투여되는 투여량은 0.0001 mg/kg 내지 100 mg/kg (환자 체중)일 수 있다. 투여량은 0.0001 mg/kg 내지 20 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.0001 내지 2 mg/kg, 0.0001 내지 1 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 0.75 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 0.5 mg/kg, 0.0001 mg/kg 내지 0.25 mg/kg, 0.0001 내지 0.15 mg/kg, 0.0001 내지 0.10 mg/kg, 0.001 내지 0.5 mg/kg, 0.01 내지 0.25 mg/kg 또는 0.01 내지 0.10 mg/kg (환자 체중)일 수 있다.

[0323] 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 투여량은 환자의 체중 (킬로그램(kg))에 투여되는 용량 (mg/kg)을 곱하는 것을 이용하여 계산될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 투여량은 150 µg/kg 이하, 125 µg/kg 이하, 100 µg/kg 이하, 95 µg/kg 이하, 90 µg/kg 이하, 85 µg/kg 이하, 80 µg/kg 이하, 75 µg/kg 이하, 70 µg/kg 이하, 65 µg/kg 이하, 60 µg/kg 이하, 55 µg/kg 이하, 50 µg/kg 이하, 45 µg/kg 이하, 40 µg/kg 이하, 35 µg/kg 이하, 30 µg/kg 이하, 25 µg/kg 이하, 20 µg/kg 이하, 15 µg/kg 이하, 10 µg/kg 이하, 5 µg/kg 이하, 2.5 µg/kg 이하, 2 µg/kg 이하, 1.5 µg/kg 이하, 1 µg/kg 이하, 0.5 µg/kg 이하, 또는 0.5 µg/kg 이하 (환자 체중)일 수 있다.

[0324] 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 단위 용량은 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 12 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 8 mg, 0.1 mg 내지 7 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 내지 15 mg, 0.25 내지 12 mg, 0.25 내지 10 mg, 0.25 내지 8 mg, 0.25 mg 내지 7 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 8 mg, 1 mg 내지 7 mg, 1 mg 내지 5 mg 또는 1 mg 내지 2.5 mg일 수 있다.

[0325] 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 투여량은 대상체에서 0.1 µg/ml 이상, 0.5 µg/ml 이상, 1 µg/ml 이상, 2 µg/ml 이상, 5 µg/ml 이상, 6 µg/ml 이상, 10 µg/ml 이상, 15 µg/ml 이상, 20 µg/ml 이상, 25 µg/ml 이상, 50 µg/ml 이상, 100 µg/ml 이상, 125 µg/ml 이상, 150 µg/ml 이상, 175 µg/ml 이상, 200 µg/ml 이상, 225 µg/ml 이상, 250 µg/ml 이상, 275 µg/ml 이상, 300 µg/ml 이상, 325 µg/ml 이상, 350 µg/ml 이상, 375 µg/ml 이상 또는 400 µg/ml 이상의 혈청 역가를 달성할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 투여량은 대상체에서 0.1 µg/ml 이상, 0.5 µg/ml 이상, 1 µg/ml 이상, 2 µg/ml 이상, 5 µg/ml 이상, 6 µg/ml 이상, 10 µg/ml 이상, 15 µg/ml 이상, 20 µg/ml 이상, 25 µg/ml 이상, 50 µg/ml 이상, 100 µg/ml 이상, 125 µg/ml 이상, 150 µg/ml 이상, 175 µg/ml 이상, 200 µg/ml 이상, 225 µg/ml 이상, 250 µg/ml 이상, 275 µg/ml 이상, 300 µg/ml 이상, 325 µg/ml 이상, 350 µg/ml 이상, 375 µg/ml 이상 또는 400 µg/ml 이상의 혈청 역가를 달성할 수 있다.

[0326] 본 발명의 항체 또는 그의 단편의 용량은 반복 투여될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 적어도 6개월 간격으로 시행될 수 있다.

- [0327] 특정한 환자에 대한 유효량은 치료될 상태, 환자의 전반적 건강, 투여 방법 경로 및 용량 및 부작용의 중증도와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Maynard et al., (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK] 참조).
- [0328] 투여 경로는 예를 들어 국소 또는 피부 적용, 정맥내, 복강내, 뇌내, 근육내, 안내, 동맥내, 뇌척수내, 병변내 주사 또는 주입, 또는 지속 방출 시스템 또는 임플란트에 의한 것일 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sidman et al., (1983) Biopolymers 22:547-556; Langer et al., (1981) J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer (1982) Chem. Tech. 12:98-105; Epstein et al., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692; Hwang et al., (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034]; 미국 특허 번호 6,350,466 및 6,316,024 참조). 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 국소 마취제, 예컨대 주사 부위의 통증을 완화하는 리도카인을 포함할 수 있다. 또한, 예를 들어 흡입기 또는 네블라이저의 사용, 및 에어로졸화제를 사용한 제제화에 의한 폐 투여도 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,019,968, 5,985,320, 5,985,309, 5,934,272, 5,874,064, 5,855,913, 5,290,540, 및 4,880,078; 및 PCT 공개 번호 WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, 및 WO 99/66903 (각각 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다.
- [0329] 또한, 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 하나 이상의 다양한 방법을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 항체 또는 그의 단편에 대해 선택된 투여 경로는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로를 포함한다. 비경구 투여는 경장 및 국소 투여 이외의 다른, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 나타내고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 비-비경구 경로를 통해, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내, 경구, 질, 직장, 설하 또는 국부 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 다중 특이적 에피토프 결합 단백질은 피하로 투여된다.
- [0330] 본 발명의 항체 또는 그의 단편이 제어 방출 또는 지속 방출 시스템으로 투여되면, 펌프는 제어 또는 지속 방출을 달성하기 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Langer, 상기 문헌; Sefton, (1987) CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20; Buchwald et al., (1980), Surgery 88:507; Saudek et al., (1989) N. Engl. J. Med. 321:574] 참조). 중합체 물질은 본 발명의 요법의 제어 또는 지속 방출을 달성하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, (1983) J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61] 참조; 또한 문헌 [Levy et al., (1985) Science 228:190; During et al., (1989) Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., (1989) J. Neurosurg. 71:105]; 미국 특허 번호 5,679,377; 미국 특허 번호 5,916,597; 미국 특허 번호 5,912,015; 미국 특허 번호 5,989,463; 미국 특허 번호 5,128,326; PCT 공개 번호 WO 99/15154; 및 PCT 공개 번호 WO 99/20253] 참조). 지속 방출 제제에 사용된 중합체의 예는 폴리(2-히드록시 에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(메타크릴산), 폴리글리콜리드 (PLG), 폴리무수물, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알콜), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리락티드 (PLA), 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA) 및 폴리오르토에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 지속 방출 제제에 사용되는 중합체는 불활성이고, 여과가능한 불순물이 없고, 저장, 멸균 및 생분해성에 대해 안정하다. 제어 또는 지속 방출 시스템은 예방적 또는 치료적 표적에 인접하게 위치할 수 있고, 이에 따라 오직 전신 용량의 분획만을 필요로 한다 (예를 들어, 문헌 [Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 상기 문헌, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조).
- [0331] 제어 방출 시스템은 문헌 [Langer, (1990), Science 249:1527-1533]에 의한 검토에서 논의된다. 당업자에게 공지된 임의의 기술은 본 발명의 하나 이상의 항체 또는 그의 단편을 포함하는 지속 방출 제제를 생산하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,526,938, PCT 공개 WO 91/05548, PCT 공개 WO 96/20698, 문헌 [Ning et al., (1996), Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song et al., (1995) PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek et al., (1997) Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, 및 Lam et al., (1997) Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760] (각각 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다.

- [0332] 본 발명의 향체 또는 그의 단편이 국소 투여될 경우, 이것은 연고, 크림, 경피 패치, 로션, 겔, 샴푸, 스프레이, 에어로졸, 용액, 에멀전, 또는 당업자에게 공지된 다른 형태로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)]을 참조한다. 비-분무가능한 국소 투여 형태의 경우, 국소 적용에 적합한 담체 또는 하나 이상의 부형제를 포함하고 몇몇 경우에 물보다 큰 동적 점도를 갖는 점성 내지 반고체 또는 고체 형태가 일반적으로 사용된다. 적합한 제제는, 원하는 경우에 멸균되거나 예를 들어 삼투압과 같은 다양한 특성에 영향을 주는 보조제 (예를 들어, 보존제, 안정화제, 습윤제, 완충제, 또는 염)와 혼합되는 용액, 현탁액, 에멀전, 크림, 연고, 분말, 도찰제, 살브 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 적합한 국소 투여 형태는 몇몇 경우에 활성 성분이 고체 또는 액체 불활성 담체와 조합되어 압축 휘발물질 (예를 들어, 기체상 추진제, 예컨대 프레온)의 혼합물에 또는 압착병에 충전되는 분무가능한 에어로졸 제제를 포함한다. 원하는 경우에 보습제 또는 습윤제가 또한 제약 조성물 및 투여 형태에 첨가될 수 있다. 이러한 추가의 성분은 예는 당업계에 공지되어 있다.
- [0333] 향체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물이 비강내 투여될 경우, 이것은 에어로졸 형태, 스프레이, 연무제 또는 점적제의 형태로 제제화될 수 있다. 특히, 본 발명에 따라 사용하기 위한 예방제 또는 치료제는 적합한 추진제 (예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)를 사용하여 가압 팩 또는 연무기로부터 에어로졸 스프레이 제공 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 캡슐 및 카트리지 (예를 들어, 젤라틴으로 구성됨)는 화합물의 분말 혼합물 및 적합한 분말 기체, 예컨대 락토스 또는 전분을 함유하여 제제화될 수 있다.
- [0334] 제2 치료제, 예를 들어 시토키인, 스테로이드, 화학요법제, 항생제, 또는 방사선과 함께 공투여하거나 치료하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Hardman et al., (eds.) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.sup.th ed., McGraw-Hill, New York, N.Y.; Poole and Peterson (eds.) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice:A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.; Chabner and Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.] 참조). 유효량의 치료제는 증상을 적어도 10%; 적어도 20%; 적어도 약 30%; 적어도 40%, 또는 적어도 50% 감소시킬 수 있다.
- [0335] 본 발명의 향체 또는 그의 단편과 조합하여 투여될 수 있는 추가의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 본 발명의 향체 또는 그의 단편과 5분 미만, 30분 미만, 1시간, 약 1시간, 약 1 내지 약 2시간, 약 2시간 내지 약 3시간, 약 3시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 5시간, 약 5시간 내지 약 6시간, 약 6시간 내지 약 7시간, 약 7시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 약 9시간, 약 9시간 내지 약 10시간, 약 10시간 내지 약 11시간, 약 11시간 내지 약 12시간, 약 12시간 내지 18시간, 18시간 내지 24시간, 24시간 내지 36시간, 36시간 내지 48시간, 48시간 내지 52시간, 52시간 내지 60시간, 60시간 내지 72시간, 72시간 내지 84시간, 84시간 내지 96시간, 또는 96시간 내지 120시간의 간격으로 투여될 수 있다. 2종 이상의 요법제는 동일한 환자 방문 내에 투여될 수 있다.
- [0336] 본 발명의 향체 또는 그의 단편 및 다른 요법제는 주기적으로 투여될 수 있다. 주기적 요법은 소정의 기간 동안의 제1 요법제 (예를 들어, 제1 예방제 또는 치료제)의 투여, 이어서 소정의 기간 동안의 제2 요법제 (예를 들어, 제2 예방제 또는 치료제)의 투여, 이어서 소정의 기간 동안의 제3 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 등, 및 상기 순차적 투여의 반복, 즉 요법제 중 하나에 대한 내성의 발생을 감소시키고/거나, 요법제 중 하나의 부작용을 방지 또는 감소시키고/거나, 요법제의 효능을 개선시키기 위한 순환을 포함한다.
- [0337] 특정 실시양태에서, 본 발명의 향체 또는 그의 단편은 생체내에서 적합한 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 고도로 친수성인 많은 화합물을 배제시킨다. 본 발명의 치료 화합물이 (원하는 경우에) BBB를 확실히 횡단하도록 하기 위해서는, 이들을 예를 들어 리포솜 내에 제제화할 수 있다. 리포솜 제조 방법에 대해서는, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811; 5,374,548; 및 5,399,331을 참조한다. 리포솜은 특정 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되어 표적화 약물 전달을 증진시키는 하나 이상의 모이어티를 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Ranade, (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 폴레이트 또는 비오틴 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,416,016 (Low et al.) 참조); 만노시드 (문헌 [Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038]); 향체 (문헌 [Bloeman et al., (1995) FEBS Lett. 357:140; Owais et al., (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180]); 계면활성제 단백질 A 수용체 (문헌 [Briscoe et al., (1995) Am. J. Physiol. 1233:134]); p 120 (문헌 [Schreier et al.,

(1994) J. Biol. Chem. 269:9090]]를 포함하며, 또한 문헌 [K. Keinänen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273]을 참조한다.

- [0338] 본 발명은 본 발명의 항체 또는 그의 단편을 포함하는 제약 조성물을 단독으로 또는 다른 요법제와 조합하여 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 프로토콜을 제공한다. 본 발명의 조합 요법의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 대상체에게 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조합 요법의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 또한 주기적으로 투여될 수 있다. 주기적 요법은 소정의 기간 동안의 제1 요법제 (예를 들어, 제1 예방제 또는 치료제)의 투여, 이어서 소정의 기간 동안의 제2 요법제 (예를 들어, 제2 예방제 또는 치료제)의 투여 및 상기 순차적인 투여의 반복, 즉 요법제 (예를 들어, 작용제) 중 하나에 대한 내성의 발생을 감소시키고/거나, 요법제 (예를 들어, 작용제) 중 하나의 부작용을 방지 또는 감소시키고/거나, 요법제의 효능을 개선시키기 위한 순환을 포함한다.
- [0339] 본 발명의 조합 요법의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 대상체에게 공동으로 투여할 수 있다. 용어 "공동으로"는 정확히 동일한 시간에 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여로 제한되지 않고, 본 발명의 항체 또는 그의 단편이 달리 투여된 경우보다 증가된 이익을 제공하기 위해 다른 요법제(들)와 함께 작용할 수 있는 순서 및 시간 간격으로 본 발명의 항체 또는 그의 단편을 포함하는 제약 조성물이 대상체에게 투여됨을 의미한다. 예를 들어, 각각의 요법제는 동시에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 대상체에게 투여될 수 있지만; 동시에 투여되지 않을 경우에도, 이들은 목적하는 치료 또는 예방 효과를 제공하기 위해 충분히 가까운 시간 간격으로 투여되어야 한다. 각각의 요법제는 임의의 적절한 형태로 및 임의의 적합한 경로에 의해 대상체에게 개별 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 대상체에게 15분 미만, 30분 미만, 1시간 미만, 약 1시간, 약 1 내지 약 2시간, 약 2시간 내지 약 3시간, 약 3시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 5시간, 약 5시간 내지 약 6시간, 약 6시간 내지 약 7시간, 약 7시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 약 9시간, 약 9시간 내지 약 10시간, 약 10시간 내지 약 11시간, 약 11시간 내지 약 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 또는 1주의 간격으로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 2종 이상의 요법제 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는 동일한 환자 방문 내에 투여된다.
- [0340] 조합 요법의 예방제 또는 치료제는 대상체에게 동일한 제약 조성물 내에서 투여될 수 있다. 대안적으로, 조합 요법의 예방제 또는 치료제는 대상체에게 개별 제약 조성물 내에서 공동으로 투여될 수 있다. 예방제 또는 치료제는 대상체에게 동일한 또는 상이한 투여 경로로 투여될 수 있다.
- [0341] 본 발명이 상세하게 기재되었으나, 하기 실시예 및 특허청구범위에 의해 추가로 설명되며, 이는 예시적인 것이지 추가의 제한을 의미하는 것은 아니다.
- [0342] 실시예
- [0343] 실시예 1: 방법, 물질 및 항체에 대한 스크리닝
- [0344] (i) 세포주
- [0345] SK-Br-3, BT-474 및 MCF-7 세포주는 ATCC로부터 구입하고, 통상적으로 10% 태아 소 혈청 (FBS)이 보충된 성장 배지에서 유지하였다.
- [0346] (ii) 재조합 인간, 시노물구스, 마우스 및 래트 HER3 백터의 생성
- [0347] 뮤린 HER3 세포의 도메인을 Refseq NM\_010153과의 비교에 의해 검증된 마우스 뇌 cDNA (클론테크(Clontech)) 및 서열로부터 PCR 증폭시켰다. 래트 HER3 ECD를 NM\_017218과의 비교에 의해 검증된 래트-2 세포 mRNA 및 서열로부터 역전사시켰다. 시노물구스 HER3 cDNA 주형을 다양한 시노물구스 조직으로부터의 RNA (지아젠 래보러토리즈(Zyagen Laboratories))를 이용하여 생성하고, RT-PCR 생성물을 양쪽 가닥의 서열분석 이전에 pCR®-TOPO-XL (인비트로젠)에 클로닝하였다. 인간 HER3은 NM\_001982와의 비교에 의해 검증된 인간 태아 뇌 cDNA 라이브러리 (소스(Source)) 및 서열로부터 유래하였다.
- [0348] 태그부착된 재조합 단백질을 생성하기 위해, 인간, 마우스, 래트 및 시노물구스 HER3을 Pwo Taq 폴리머라제 (로슈 디아그노스틱스(Roche Diagnostics))를 이용하여 PCR 증폭시켰다. 증폭된 PCR 생성물을 겔 정제하고, 인-프레이밍 N-말단 CD33 리더 서열 및 C-말단 태그, 예를 들어 플래그 태그를 포함하도록 이전에 변형된 pDonR201 (인비트로젠) 게이트웨이 진입 백터에 클로닝하였다. 태그는 항-태그 모노클로날 항체를 통한 단량체 단백질의 정제를 허용한다. 표적 유전자를 게이트웨이(Gateway)® 클로닝 기술 (인비트로젠)을 이용하여 AttB1 및 AttB2로 말단절단시켜 게이트웨이 맞춤형 독점적 테스티네이션 백터 (예를 들어, pcDNA3.1)로의 재조합을 허용하였다. 재



조합 반응은 임의의 상업적으로 입수가 가능한 벡터를 이용할 수 있으나 태그 발현 벡터를 생성하기 위해 CMV 프로모터를 함유하는 독점적 데스티네이션 벡터와의 게이트웨이 LR 반응을 이용하여 수행하였다.

[0349] C-말단 인자 X 절단 부위의 HER3 ECD 상류 및 인간 IgG 힌지 및 Fc 도메인을 융합한 추가의 재조합 HER3 단백질을 생성하여 Fc-태그부착된 단백질을 생성하였다. 이를 달성하기 위해, 다양한 HER3 ECD를 PCR 증폭시키고, 인자 X 부위-힌지-hFc의 인-프레임 C-말단 융합을 함유하도록 변형된 벡터 (예를 들어, pcDNA3.1)에 클로닝하였다. 생성된 오픈 리딩 프레임을 게이트웨이® 재조합 클로닝 기술 (인비트로젠)로의 추가의 클로닝을 위해 AttB1 및 AttB2 부위로 말단절단시켰다. LR 게이트웨이 반응을 이용하여 HER3-Fc를 CMV 프로모터를 함유하는 데스티네이션 발현 구축물로 전달하였다. HER3 점 돌연변이 발현 구축물을 표준 부위 지정 돌연변이 유발 프로토콜 및 검증된 생성된 벡터 서열을 이용하여 생성하였다.

**표 2**

HER3 발현 벡터의 생성. HER3 아미노산 넘버링은 NP\_001973 (인간), NP\_034283 (마우스) 및 NP\_058914 (랫)에 기초한다.

명칭	설명
Hu HER3	CD33-[인간 HER3, 잔기 20-640]-TAG
Mu HER3	CD33-[뮤린 HER3, 잔기 20-643]-TAG
랫 HER3	CD33-[랫 HER3, 잔기 20-643]-TAG
Cyno HER3	CD33-[시노몰구스 HER3, 잔기 20-643]-TAG
HER3 D1-2	CD33-[인간 HER3, 잔기 20-329]-TAG
HER3 D2	CD33-[인간 HER3, 잔기 185-329]-TAG
HER3 D3-4	CD33-[인간 HER3, 잔기 330-643]-TAG
HER3 D4	CD33-[인간 HER3, 잔기 496-643]-TAG
Hu HER3-Fc	[인간 HER3, 잔기 1-643]-Fc
Mu HER3-Fc	[뮤린 HER3, 잔기 1-643]-Fc
Cyno HER3-Fc	[시노몰구스 HER3, 잔기 1-643]-Fc
랫 HER3-Fc	[랫 HER3, 잔기 1-643]-Fc
HER3 D2-Fc	[인간 HER3 잔기 207-329]-Fc
HER3 K267A	CD33-[인간 HER3, 잔기 20-640, K267A]-TAG
HER3 L268A	CD33-[인간 HER3, 잔기 20-640, L268A]-TAG
HER3 K267A/L268A	CD33-[인간 HER3, 잔기 20-640, K267A/L268A]-TAG

[0350] (iii) 재조합 HER3 단백질의 발현

[0352] 원하는 HER3 재조합 단백질을 이전에 현탁액 배양을 위해 맞춘 HEK293 유래의 세포주에서 발현시키고, 노파르티스 독점적 혈청-무함유 배지에서 성장시켰다. 소규모의 발현 검증은 리포펙션을 기반으로 하여 일시적인 6-웰-플레이트 형질감염 검정에서 수행하였다. 일시적인 형질감염을 통한 대규모 단백질 생산은 웨이브(Wave)™ 생물반응기 시스템 (웨이브 바이오테크(Wave Biotech))에서 10-20 L 규모로 수행하였다. DNA 폴리에틸렌이민 (폴리사이언시스(Polysciences))을 플라스미드 운반자로서 1:3 (w:w)의 비로 사용하였다. 세포 배양 상청액을 형질감염 7-10일 후에 수확하고, 정제 이전에 교차-흐름 여과 및 정용여과에 의해 농축시켰다.

[0353] (iv) 태그부착된 단백질 정제

[0354] 재조합 태그부착된 HER3 단백질 (예를 들어, 태그-HER3)은 세포 배양 상청액을 수집하고, 10 kDa 컷 오프 필터 (프레제니우스(Fresenius))로의 교차-흐름 여과에 의해 10배 농축시켜 정제하였다. 항-태그 칼럼은 항-태그 모노클로날 항체를 CNBr 활성화 세파로스 4B에 수지 mL당 10 mg 항체의 최종 비로 커플링시켜 제조하였다. 농축된 상청액을 1-2 mL/분의 유량으로 35ml 항-태그 칼럼에 적용하였다. PBS로의 기준선 세척 후에, 결합된 물질을 100 mM 글리신 (pH 2.7)으로 용리하고, 중화시키고, 멸균 여과하였다. 단백질 농도는 280 nm에서의 흡광도



를 측정하고 0.66 AU/mg의 이론적 인자를 이용하여 전환시켜 결정하였다. 정제된 단백질을 최종적으로 SDS-PAGE, N-말단 서열분석 및 LC-MS에 의해 특성화하였다.

- [0355] (v) Fc 태그 정제
- [0356] 농축된 세포 배양 상청액을 1 ml/분의 유량으로 50 ml 단백질 A 세파로스 패스트 플로우 칼럼에 적용하였다. PBS로의 기준선 세척 후에, 칼럼을 10 칼럼 부피의 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/30% (v/v) 이소프로판올 (pH 7.3)에 이어 5 칼럼 부피의 PBS로 세척하였다. 최종적으로, 결합된 물질을 50 mM 시트레이트/140 mM NaCl (pH 2.7)로 용리하고, 중화시키고, 멸균 여과하였다.
- [0357] (vi) HuCAL 플래티늄(PLATINUM)® 패닝
- [0358] 인간 HER3을 인식하는 항체의 선택을 위해 다중 패닝 전략을 이용하였다. 인간 HER3 단백질에 대한 치료 항체는 항체 변이체 단백질의 공급원으로서 상업적으로 입수가능한 파지 디스플레이 라이브러리인 모르포시스 (MorphoSys) HuCAL 플래티늄® 라이브러리를 이용하여 높은 결합 친화도를 갖는 클론을 선택함으로써 생성하였다. 파지미드 라이브러리는 HuCAL® 개념 (문헌 [Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86])을 기반으로 하고, 파지 표면 상에 Fab를 디스플레이하기 위해 시스디스플레이(CysDisplay)® 기술을 이용한다 (W001/05950, Lohning).
- [0359] 항-HER3 항체의 단리를 위해, 표준 뿐만 아니라 RapMAT 패닝 전략을 고체 상, 용액, 전세포 및 차별적 전세포 패닝 접근법을 이용하여 수행하였다.
- [0360] (vii) 고체 상 패닝
- [0361] 항-HER3 항체를 확인하기 위해, 다양한 고체 상 패닝 전략을 다양한 재조합 HER3 단백질을 이용하여 수행하였다. 고체 상 패닝의 각 라운드를 수행하기 위해, 맥시소르프(Maxisorp) 플레이트 (눈크(Nunc))를 HER3 단백질로 코팅하였다. 항-Fc (염소 또는 마우스 항-인간 IgG, 잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch)), 항-태그 항체로 이전에 코팅된 플레이트를 이용하거나 또는 수동적 흡착을 통해 태그부착된 단백질을 포획하였다. 코팅된 플레이트를 PBS로 세척하고, 차단시켰다. 코팅된 플레이트를 PBS로 2회 세척한 후에 HuCAL 플래티늄® 파지-항체를 진탕기 상에서 2시간 동안 실온에서 첨가하였다. 결합된 파지를 용리하고, 이. 콜라이 TG-1에 첨가하고, 파지 감염을 위해 인큐베이션하였다. 이후에, 감염된 박테리아를 단리하고, 한천 플레이트 상에 플레이트링하였다. 콜로니를 플레이트에서 긁어내고, 파지를 구제하고, 증폭시켰다. 각각의 HER3 패닝 전략은 패닝의 개별 라운드로 구성되고, 특징적인 항원, 항원 농도 및 세척 엄격도를 함유하였다.
- [0362] (viii) 용액 상 패닝
- [0363] 용액 상 패닝의 각 라운드를 뉴레굴린 1-β1 (R&D 시스템즈(R&D Systems))의 존재 또는 부재 하에 다양한 비오틴화 재조합 HER3 단백질을 이용하여 수행하였다. 단백질은 제조업체의 지시에 따라 EZ-연결 술포-NHS-LC 비오틴화 키트 (피어스)를 이용하여 비오틴화시켰다. 800 μl의 스트렙타비딘 연결된 자기 비드 (다이나비드 (Dynabead), 다이날(Dynal))를 PBS로 1회 세척하고, 케미블로커(Chemiblocker) (케미콘(Chemicon))로 밤새 차단시켰다. HuCAL 플래티늄® 파지-항체 및 적절한 비오틴화 HER3을 반응 튜브에서 인큐베이션하였다. 스트렙타비딘 자기 비드를 20분 동안 첨가하고, 자기 입자 분리기 (다이날)로 수집하였다. 각각의 튜브에 DTT 함유 완충제를 첨가하여 다이나비드로부터 결합된 파지를 용리하고, 이. 콜라이 TG-1에 첨가하였다. 파지 감염을 고체 상 패닝에서 기재된 바와 동일한 방식으로 수행하였다. 각각의 HER3 패닝 전략은 패닝의 개별 라운드로 구성되고, 특징적인 항원, 항원 농도 및 세척 엄격도를 함유하였다. 특이적 에피토프를 표적화하는 항체를 단리하기 위해, 경쟁 패닝을 수행하였다. 이러한 패닝 전략에서 HER3을 인큐베이션하고, 참조 항체로 예비-차단한 후에 HuCAL 플래티늄® 파지-항체를 첨가하였다. 대안적 전략으로서 참조 항체를 사용하여 HER3과 복합체화된 파지-항체를 특이적으로 용리하였다.
- [0364] (ix) 세포 기반 패닝
- [0365] 세포 패닝을 위해, HuCAL 플래티늄® 파지-항체를 대략 10<sup>7</sup> 세포와 회전기 상에서 2시간 동안 실온에서 인큐베이션한 후에 원심분리하였다. 세포 펠렛을 단리하고, 파지를 세포로부터 용리하였다. 상청액을 수집하고, 상기 기재된 방법에 의해 계속되는 이. 콜라이 TG-1 배양물에 첨가하였다. 2가지 세포 기반 전략을 이용하여 항-HER3 항체를 확인하였다:
- [0366] a) 전세포 패닝: 이 전략에서 다양한 무손상 세포주가 항원으로 사용되었다.

- [0367] b) 차별적 전세포 패닝: 이 전략에서 항원은 순차적으로 세포 및 재조합 HER3 단백질로 이루어진다. 재조합 단백질이 항원으로 이용되는 경우에 고체 상 패닝 프로토콜을 이용하면서 세포 기반 패닝을 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 세척은 PBS (2-3X) 및 PBST (2-3X)를 이용하여 수행하였다.
- [0368] (x) RapMAT™ 라이브러리 생성 및 패닝
- [0369] 라이브러리 다양성을 유지하면서 항체 결합 친화도를 증가시키기 위해, 전세포 및 차별적 전세포 패닝 전략의 제3 라운드 결과를 입력하면서 용액 및 고체 상 패닝 둘 다의 제2 라운드 결과를 RapMAT™ 프로세스에 입력하였다 (문헌 [Prassler et al., (2009) Immunotherapy; 1: 571-583]). 패닝을 통해 선택된 파지의 Fab-코딩 삽입물을 디스플레이 벡터 pMORPH@25\_bla\_LHC에 서브클로닝하여 RapMAT™ 라이브러리를 생성하고, 특정 제한 효소를 사용하여 추가로 소화시켜 H-CDR2 RapMAT™ 라이브러리 및 L-CDR3 RapMAT™ 라이브러리를 생성하였다. 삽입물을 풀 조성에 따라 H-CDR2 또는 L-CDR3에 대해 TRIM 성숙 카세트에 대체하였다 (문헌 [Virnekas et al., (1994) Nucleic Acids Research 22:5600- 5607]). 라이브러리 크기는  $8 \times 10^6 - 1 \times 10^8$  개 클론의 범위로 추정되었다. RapMAT 항체-파지를 생산하고, 이에 대해 용액, 고체 상 또는 세포 기반 패닝의 2가지 추가 라운드를 이전에 기재된 실험 방법을 이용하여 수행하였다.
- [0370] 라이브러리 설계의 반복적 정밀화와 관련된 이러한 광범위한 패닝 전략은 특히 패닝에 직접적으로 리간드-차단 항체를 포함함으로써 순수한 리간드-경쟁 항체로부터 스크리닝을 편향시키기 위해 개발되었다. 두번째로, FAB 대 IgG 전환 과정을 후보 클론의 회수를 최대화시키고 모든 선택적 결합체가 기능적 검정에서 프로파일링되기에 적합하도록 하였다. 44개의 초기 패닝으로부터, x개 클론 상에서 수득시에, 단지 3종의 항체 패밀리가 리간드-의존성 및 비의존성 신호 전달을 둘 다 차단하는 원하는 특성을 가졌다. 패밀리 A는 Her3의 단리된 도메인 1-2 및 2에 결합한다. 패밀리 B는 단리된 도메인 3-4에 결합하지만, 4 단독에는 결합하지 않고; 패밀리 C는 도메인 3에 결합한다.
- [0371] 실시예 2: 항-HER3 IgG의 일시적 발현
- [0372] HEK293-6E 세포에 맞춘 현탁액을 바이오웨이브20(BioWave20)에서 배양하였다. 세포를 적절한 멸균 DNA:PEI-MIX를 사용하여 일시적으로 형질감염시키고, 추가로 배양하였다. 형질감염 후에, 프레세니우스(Fresenius) 필터를 사용하여 교차흐름 여과에 의해 세포를 제거하였다. 세포 무함유 물질을 컷 오프 필터 (프레세니우스)를 이용하여 교차흐름 여과로 농축시키고, 농축물을 스테리킵 필터를 통해 멸균 여과하였다. 멸균 상청액을 4°C에서 저장하였다.
- [0373] 실시예 3: 항-HER3 IgG의 정제
- [0374] IgG의 정제는 AEKTA 100 익스플로러 에어 크로마토그래피 시스템 상에서 25mL의 자가-패킹 맵셀렉트 슈어 (MabSelect SuRe) 수지를 갖는 XK16/20 칼럼 (모두 지이 헬스케어(GE Healthcare))을 이용하여 냉각 캐비닛 중에서 수행하였다. 모든 유량은 5 bar의 압력 한계에서, 로딩을 제외하고 3.5 mL/분이었다. 칼럼을 3 칼럼 부피의 PBS로 평형화시킨 후에 여과된 발효 상청액을 로딩하였다. 칼럼을 PBS로 세척하였다. IgG는 시트레이트/NaCl (pH 4.5)에서 시작하여 시트레이트/NaCl (pH 2.5)까지 선형으로 내려가는 pH 구배를 이용한 후에 동일한 pH 2.5 완충제의 불변 단계에 의해 용리하였다. IgG 함유 분획을 모으고, 바로 중화시키고, 멸균 여과 (밀리포어 스테리플립(Millipore Steriflip), 0.22  $\mu$ m)하였다. OD<sub>280</sub>을 측정하고, 단백질 농도를 서열 데이터에 기초하여 계산하였다. 풀을 개별적으로 응집 (SEC-MALS) 및 순도 (SDS-PAGE 및 MS)에 대해 시험하였다.
- [0375] 실시예 4: 이. 콜라이에서 HuCAL®-Fab 항체의 발현 및 정제
- [0376] TG-1 세포에서 pMORPH@X9\_Fab\_MH에 의해 코딩되는 Fab 단편의 발현을 클로람페니콜이 보충된 YT 배지를 사용하여 진탕기 플라스크 배양물에서 수행하였다. 배양물을 OD<sub>600nm</sub>이 0.5에 도달할 때까지 진탕시켰다. IPTG (이소프로필- $\beta$ -D-티오갈락토피라노시드)를 첨가하여 발현을 유도하였다. 세포를 리소자임을 이용하여 분쇄하였다. His<sub>6</sub>-태그부착된 Fab 단편을 IMAC (바이오-라드(Bio-Rad))를 통해 단리하였다. 1x 둘베코 PBS (pH 7.2)로의 완충제 교환을 PD10 칼럼을 이용하여 수행하였다. 샘플을 멸균 여과하였다. 단백질 농도를 UV-분광광도측정법에 의해 결정하였다. 샘플의 순도를 변성, 환원 15% SDS-PAGE에서 분석하였다. Fab 제제의 균 질성을 보정 표준을 갖는 크기 배제 크로마토그래피 (HP-SEC)에 의해 본래 상태에서 결정하였다.
- [0377] 실시예 5: 용액 평형 적정 (SET)에 의한 HER3 항체 친화도 (K<sub>D</sub>) 측정
- [0378] 용액에서의 친화도 결정은 본질적으로 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다 (문헌 [Friguet et al., (1985) J

Immunol Methods 77:305-19]). SET 방법의 감도 및 정확도를 개선시키기 위해, 이를 고전적 ELISA로부터 ECL 기반 기술로 전달하였다 (문헌 [Haenel et al., (2005) Anal Biochem 339:182-84]).

[0379] 이전에 기재된 비표지된 HER3-태그 (인간, 래트, 마우스 또는 시노몰구스)를 SET에 의한 친화도 결정에 사용하였다.

[0380] 데이터는 지정된 적합 모델을 적용하여 XLfit 소프트웨어 (ID 비즈니스 솔루션즈(ID Business Solutions))로 평가하였다. 각 IgG의  $K_D$  결정을 위해 하기 모델 (Piehler, et al.)을 이용하였다 (문헌 [Piehler et al., (1997) J Immunol Methods 201:189-206]에 따라 변형됨).

$$y = \frac{2B_{max}}{[IgG]} \left( \frac{[IgG]}{2} \frac{\left( \frac{x + [IgG] + K_D}{2} - \sqrt{\frac{(x + [IgG] + K_D)^2}{4} - x[IgG]} \right)}{2[IgG]} \right)$$

[0381] [IgG]: 적용된 전체 IgG 농도

[0383] x: 적용된 전체 가용성 항원 농도 (결합 부위)

[0384]  $B_{max}$ : 항원이 없는 IgG의 최대 신호

[0385]  $K_D$ : 친화도

[0386] 실시예 6: FACS에 의한 항체 세포 결합 결정

[0387] 인간 암 세포 상에서 발현된 내인성 인간 항원에 대한 항체의 결합을 FACS에 의해 평가하였다. 항체  $EC_{50}$  값을 결정하기 위해 SK-Br-3 세포를 아쿠타제로 수확하고, FACS 완충제 (PBS/3% FBS/0.2%  $NaN_3$ )에서  $1 \times 10^6$  개 세포/mL로 희석하였다.  $1 \times 10^5$  개 세포/웰을 96-웰 플레이트 (뉴크)의 각 웰에 첨가하고, 210g에서 5분 동안 4°C에서 원심분리한 후에 상청액을 제거하였다. 시험 항체의 일련의 희석액 (FACS 완충제를 사용하여 1:4 희석 단계로 희석됨)을 펠릿화된 세포에 첨가하고, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 100  $\mu$ L FACS 완충제로 3회 펠릿화하였다. FACS 완충제로 1/200 희석된 PE 접합된 염소 항-인간 IgG (잭슨 이뮤노리서치)를 세포에 첨가하고, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 추가의 세척 단계를 100  $\mu$ L FACS 완충제로 3회 수행한 후에 4°C에서 5분 동안 210 g에서의 원심분리 단계를 수행하였다. 최종적으로, 세포를 200  $\mu$ L FACS 완충제에 재현탁시키고, 형광 값을 팩스어레이(FACSArray) (BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences))로 측정하였다. 세포 표면 결합된 항-HER3 항체의 양을 평균 채널 형광 측정에 의해 평가하였다.

[0388] 실시예 7: HER3 도메인 및 돌연변이체 결합

[0389] 96-웰 맥시소르프 플레이트 (뉴크)를 200 ng의 적절한 재조합 인간 단백질 (HER3-태그, D1-2-태그, D2-태그, D3-4-태그, D4-태그, HER3 K267A-태그, HER3 L268A-태그, HER3 K267A/L268A 및 태그부착된 비관련 대조군)로 밤새 코팅하였다. 이어서 모든 웰을 PBS/0.1% 트윈-20으로 세척하고, PBS/1% BSA/0.1% 트윈-20으로 차단시키고, PBS/0.1% 트윈-20으로 세척하였다. 항-HER3 항체를 관련 웰에 10  $\mu$ g/mL의 최종 농도까지 첨가하고, 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS/0.1% 트윈-20으로 세척한 후에 PBS/1% BSA/0.1% 트윈-20에 1/10000 희석된 적절한 피옥시다제 연결된 검출 항체를 첨가하였다. 사용된 검출 항체는 염소 항-마우스 (피어스, 31432), 토끼 항-염소 (피어스, 31402) 및 염소 항-인간 (피어스, 31412)이었다. 플레이트를 실온에서 인큐베이션한 후에 PBS/0.1% 트윈-20으로 세척하였다. 100  $\mu$ l TMB (3,3',5,5' 테트라메틸 벤지딘) 기질 용액 (BioFfx)을 모든 웰에 첨가한 후에 50  $\mu$ l 2.5%  $H_2SO_4$ 로 반응을 중지시켰다. 각각의 재조합 단백질에 대한 HER3 항체 결합의 정도를 스펙트라맥스(SpectraMax) 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices))를 이용하여  $OD_{450}$ 를 측정함으로써 결정하였다. 적절한 경우에, 용량 반응 곡선을 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism)을 이용하여 분석하였다.

[0390] 실시예 8: ELISA에 의한 항체 교차-경쟁

[0391] 항체 A를 일정한 양으로 맥시소르프 플레이트 상에 코팅하고, HER3에 대한 결합의 용액 중 증가하는 양의 항체 B와의 경쟁에 대해 시험하였다. 맥시소르프 플레이트를 PBS 중 24ng/웰 항체 A로 코팅하고, 4°C에서 밤새 인큐

배이션한 후에, PBST로 세척하였다. 플레이트를 3% BSA/PBS로 1시간 동안 실온에서 차단시켰다. 항체 B를 1:3 단계로 적정하고, 실온에서 1시간 동안 용액 중 비오틴화된 HER3-태그와 몰 과량으로 인큐베이션하였다. 이어서, HER3/항체 B 복합체를 항체 A 코팅된 플레이트에 30분 동안 첨가하고, 결합된 복합체를 비오틴화된 HER3-태그의 양을 정량화함으로써 검출하였다. 이후에 차단된 플레이트를 PBST로 세척하고, 수행된 HER3/항체 B 복합체를 첨가하고, 부드럽게 진탕시키면서 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이후에 플레이트를 과량의 PBST로 세척하고, 1% BSA/0.05% 트윈20/PBS 중에 1:5000 희석된 스트렙타비딘-AP와 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBST로 세척하고, 아토포스(AttoPhos) 용액 (H<sub>2</sub>O중에 1:5 희석)을 첨가하고, 형광 신호를 430nm에서의 여기 후에 535nm에서 측정하였다.

[0392] 항체 A가 HER3에 대한 결합에 대해 항체 B와 경쟁하지 않은 경우에 높은 수준의 HER3이 검출되었다. 대조적으로, 경쟁 항체 또는 부분적으로 증첩된 에피토프를 갖는 항체의 경우에, HER3 신호가 IgG 대조군에 비교하였을 때 유의하게 감소하였다.

[0393] 실시예 9: 포스포-HER3 시험관내 세포 검정.

[0394] MCF-7 세포를 통상적으로 DMEM/F12, 15mM HEPES, L-글루타민, 10% FBS에서 유지하고, BT474를 DMEM, 10% FBS에서 유지하고, SK-Br-3을 맥코이 5a, 10% FBS, 1.5mM L-글루타민에서 유지하였다. 준-전면성장 세포를 트립신처리하고, PBS로 세척하고, 5 x 10<sup>5</sup>개 세포/mL로 희석하였다. 이어서, 100 μL의 세포 현탁액을 96-웰 편평 바닥 플레이트 (눈크)의 각각의 웰에 첨가하여 5x10<sup>4</sup>개 세포/웰의 최종 밀도를 제공하였다. MCF7 세포를 대략 3시간 동안 부착시킨 후에 배지를 0.5% FBS를 함유하는 고갈 배지로 교환하였다. 이어서, 모든 플레이트를 37°C에서 밤새 인큐베이션한 후에 적절한 농도의 HER3 항체로 80분 동안 37°C에서 처리하였다. MCF7 세포를 최종 20분 동안 50 ng/mL NRG1로 처리하여 HER3 및 AKT 인산화를 자극하였으며, 이 때 BT474/SK-Br-3 세포는 추가의 자극을 필요로 하지 않았다. 모든 배지를 부드럽게 흡인하고, 세포를 1mM CaCl<sub>2</sub> 및 0.5 mM MgCl<sub>2</sub> (깁코(Gibco))를 함유하는 빙냉 PBS로 세척하였다. 50 μL 빙냉 용해 완충제 (20 mM 트리스 (pH8.0)/137 mM NaCl/10% 글리세롤/2mM EDTA/1% NP-40/1 mM 소듐 오르토바나테이트/1x 포스포-스톱(Phospho-Stop)/1x 완전 미니 프로테아제 억제제 (로슈)/0.1mM PMSF)를 첨가하여 세포를 용해시키고, 얼음 상에서 30분 동안 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 이어서, 용해물을 수집하고, 1800g에서 15분 동안 4°C에서 회전시켜 세포 잔해를 제거하였다.

[0395] PBS에 희석시킨 후에 1x 트리스 완충제 (메조스케일 디스커버리(Mesoscale Discovery))/0.1% 트윈-20 중 3% 소혈청 알부민으로 차단시킨 4 μg/mL MAB3481 포획 항체 (R&D 시스템즈) 20 μL로 4°C에서 밤새 코팅된 탄소 플레이트 (메조스케일 디스커버리)를 이용하여 HER3 포획 플레이트를 생성하였다. 적절한 양의 용해물을 첨가하고 플레이트를 진탕시키면서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하여 HER3을 포획한 후에 한 후에 용해물을 흡인하고, 웰을 1x 트리스 완충제 (메조스케일 디스커버리)/0.1% 트윈-20으로 세척하였다. 진탕시키면서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하여 3% 유액/1x 트리스/0.1% 트윈-20에서 제조된 1:8000 항-pY1197 항체 (셀 시그널링 (Cell Signaling))를 이용하여 인산화 HER3을 검출하였다. 웰을 1x 트리스/0.1% 트윈-20으로 4회 세척하고, 인산화된 단백질을 3% 차단 완충제에서 1시간 동안 실온에 희석된 S-태그 표지된 염소 항-토키 Ab (#R32AB)와 인큐베이션하여 비오틴화 단백질을 검출하였다. 각각의 웰을 흡인하고, 1x 트리스/0.1% 트윈-20으로 4회 세척한 후에 20 μL의 관독 완충제 T (계면활성제 포함) (메조스케일 디스커버리)를 첨가하고, 메조스케일 섹터 이미저(Mesoscale Sector Imager)를 이용하여 신호를 정량화하였다.

[0396] 실시예 10: 포스포-Akt (S473) 시험관내 세포 검정.

[0397] 완전 배지에서 성장시킨 준-전면성장 MCF7, SK-Br-3 및 BT-474 세포를 아쿠타제 (PAA 래보러토리즈)로 수확하고, 적절한 성장 배지에 5x 10<sup>5</sup>개 세포/mL의 최종 농도로 재현탁시켰다. 이어서, 100 μL의 세포 현탁액을 96-웰 편평 바닥 플레이트 (눈크)의 각각의 웰에 첨가하여 5x 10<sup>4</sup>개 세포/웰의 최종 밀도를 생성하였다. MCF7 세포를 대략 3시간 동안 부착시킨 후에 배지를 0.5% FBS를 함유하는 고갈 배지로 교환하였다. 이어서, 모든 플레이트를 37°C에서 밤새 인큐베이션한 후에 적절한 농도의 HER3 항체로 80분 동안 37°C에서 처리하였다. MCF7 세포를 50 ng/mL NRG1로 최종 20분 동안 처리하여 HER3 및 AKT 인산화를 자극하였으며, 이 때 SK-Br-3 세포는 추가의 자극을 필요로 하지 않았다. 모든 배지를 부드럽게 흡인하고, 세포를 1mM CaCl<sub>2</sub> 및 0.5 mM MgCl<sub>2</sub> (깁코)를 함유하는 빙냉 PBS로 세척하였다. 50 μL 빙냉 용해 완충제 (20 mM 트리스 (pH8.0)/137 mM NaCl/10% 글리세롤/2mM EDTA/1% NP-40/1 mM 나트륨 오르토바나테이트/아프로티닌 (10 μg/mL)/류펩틴 (10 μg/mL))를 첨가하여 세포를 용해시키고, 얼음 상에서 진탕시키면서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 용해물을 수집하고,



1800g에서 15분 동안 4°C에서 회전시켜 세포 잔해를 제거하였다. 20 µL의 용해물을 3% BSA/1x 트리스/0.1% 트윈-20으로 이전에 차단시킨 멀티-스팟 384-웰 포스포-Akt 탄소 플레이트 (메조스케일 디스커버리)에 첨가하였다. 플레이트를 진탕시키면서 2시간 동안 실온에서 인큐베이션한 후에 용해물을 흡인하고, 웰을 1x 트리스 완충제 (메조스케일 디스커버리)/0.1% 트윈-20으로 4회 세척하였다. 인산화 Akt를 진탕시키면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하여 1% BSA/1x 트리스/0.1% 트윈-20에 50배 희석된 술폰-태그 항-포스포-Akt (S473) 항체 (메조스케일 디스커버리) 20 µL을 이용하여 검출하였다. 웰을 1x 트리스/0.1% 트윈-20으로 4회 세척한 후에 20 µL의 판독 완충제 T (계면활성제 포함) (메조스케일 디스커버리)를 첨가하고, 메조스케일 섹터 이미지를 이용하여 신호를 정량화하였다.

[0398] 실시예 11: 세포주 증식 검정.

[0399] SK-Br-3 세포를 통상적으로 10% 태아 소 혈청이 보충된 변형된 맥코이 5A 배지에서 배양하고, BT-474 세포를 10% FBS가 보충된 DMEM에서 배양하였다. 준-전면성장 세포를 트립신화하고, PBS로 세척하고, 성장 배지를 사용하여 5x 10<sup>4</sup> 개 세포/mL로 희석하고, 96-웰 투명 바닥 흑색 플레이트 (코스타(Costar) 3904)에 5000개 세포/웰의 밀도로 플레이팅하였다. 세포를 37°C에서 밤새 인큐베이션한 후에 적절한 농도의 HER3 항체 (전형적인 최종 농도는 10 또는 1 µg/mL임)를 첨가하였다. 플레이트를 6일 동안 다시 인큐베이터에 넣은 후에 셀타이터-글로 (프로메가)를 이용하여 세포 생존율을 평가하였다. 100 µL의 셀타이터-글로 용액을 각각의 웰에 첨가하고, 10분 동안 부드럽게 진탕시키면서 실온에서 인큐베이션하였다. 발광의 양을 스펙트라맥스 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스)를 이용하여 결정하였다. 각각의 항체에서 수득한 성장 억제 정도의 정도는 각각의 HER3 항체에서 수득한 발광 값을 표준 이소형 대조 항체와 비교하여 계산하였다.

[0400] 증식 검정을 위해 MCF-7 세포를 통상적으로 4 mM L-글루타민/15mM HEPES/10% FBS를 함유하는 DMEM/F12 (1:1)에서 배양하였다. 준-전면성장 세포를 트립신화하고, PBS로 세척하고, 4 mM L-글루타민/15mM HEPES/10 µg/mL 인간 트랜스페린/0.2% BSA를 함유하는 DMEM/F12 (1:1)를 사용하여 1 x 10<sup>5</sup> 개 세포/mL로 희석하였다. 세포를 96-웰 투명 바닥 흑색 플레이트 (코스타)에 5000개 세포/웰의 밀도로 플레이팅하였다. 이어서, 적절한 농도의 HER3 항체 (전형적인 최종 농도는 10 또는 1 µg/mL임)를 첨가하였다. 10 ng/mL의 NRG1-β1 EGF 도메인 (R&D 시스템즈)을 또한 적절한 웰에 첨가하여 세포 성장을 자극하였다. 플레이트를 6일 동안 다시 인큐베이터에 넣은 후에 셀타이터-글로 (프로메가)를 이용하여 세포 생존율을 평가하였다. 각각의 항체에서 수득한 성장 억제 정도는 백그라운드 (뉴레글린 없음) 발광 값을 감하고, 각각의 항-HER3 항체에서 수득한 결과 값을 표준 이소형 대조 항체와 비교하여 계산하였다.

[0401] 실시예 12: 생체내 BxPC3 효능 연구

[0402] BxPC3 세포를 이식 시간까지 항생제없이 10% 열-불활성화 태아 소 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지에서 배양하였다.

[0403] 암컷 무흉선 nu/nu Balb/C 마우스 (하를란 래보러토리즈)에게 50% 포스포이트 완충 염수의 50% 매트릭셀과의 혼합물 중 10 x 10<sup>6</sup> 개 세포를 피하 이식하였다. 현탁액 중 세포를 함유하는 전체 주사 부피는 200 µL였다. 종양의 크기가 대략 200mm<sup>3</sup>에 도달하면, 동물을 효능 연구에 등록하였다. 일반적으로, 군당 총 10마리의 동물을 연구에 등록하였다. 동물이 등록 전에 비정상적인 종양 성장 특성을 나타낸다면 이들을 등록에서 제외하였다.

[0404] 동물에게 측면 꼬리 정맥 주사를 통해 정맥내로 투여하였다. 동물에게 연구 기간 동안 20 mg/kg, 1주 2회 스케줄을 적용하였다. 종양 부피 및 T/C 값을 BT-474 연구에서 상세하게 기재된 바와 같이 계산하였다.

[0405] 실시예 13: 생체내 BT-474 효능 연구

[0406] BT-474 세포를 이식 시간까지 항생제없이 10% 열-불활성화 태아 소 혈청을 함유하는 DMEM에서 배양하였다.

[0407] 세포 접종 1일 전에, 암컷 무흉선 nu/nu Balb/C 마우스 (하를란 래보러토리즈)에게 지속 방출 17β-에스트라디올 펠릿 (이노베이티브 리서치 오브 아메리카(Innovative Research of America))을 피하로 이식하여 혈청 에스트로겐 수준을 유지하였다. 17β-에스트라디올 펠릿 이식 1일 후에, 5 x 10<sup>6</sup> 개의 세포를 헵크 균형 염 용액 중 50% 페놀 레드-무함유 매트릭셀 (BD 바이오사이언시스)을 함유하는 현탁액 중에서 제4의 유방 지방패드에 정위 주사하였다. 현탁액 중 세포를 함유하는 전체 주입 부피는 200 µL였다. 세포 이식 20일 후에 대략 200 mm<sup>3</sup>의 종양 부피를 갖는 동물을 효능 연구에 등록하였다. 일반적으로, 군당 총 10마리의 동물을 효능 연구에 등록하였다.



[0408] 단일-작용제 연구를 위해, 동물에게 대조군 IgG 또는 MOR13759를 측면 꼬리 정맥 주사를 통해 정맥내 투여하였다. 동물에게 연구 기간 동안 20 mg/kg, 1주 2회 스케줄을 적용하였다. 연구 기간 동안, 종양 부피를 1주에 2회 캘리퍼를 이용하여 측정하였다. 처리/대조 (T/C) 퍼센트 값을 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0409]  $\Delta T > 0$ 인 경우에 % T/C =  $100 \times \Delta T / \Delta C$

[0410] 상기 식에서:

[0411] T = 연구 마지막 날의 약물-처리군의 평균 종양 부피;

[0412]  $\Delta T$  = 연구 마지막 날의 약물-처리군의 평균 종양 부피 - 투여 시작 일의 약물-처리군의 평균 종양 부피;

[0413] C = 연구 마지막 날의 대조군의 평균 종양 부피; 및

[0414]  $\Delta C$  = 연구 마지막 날의 대조군의 평균 종양 부피 - 투여 시작 일의 대조군의 평균 종양 부피.

[0415] 체중을 1주에 2회 측정하고, 용량을 체중에 따라 조정하였다. 체중 변화%를  $(BW_{\text{현재}} - BW_{\text{시작}}) / (BW_{\text{시작}}) \times 100$ 으로 계산하였다. 데이터를 치료 시작 일로부터의 체중 변화 퍼센트로 제시하였다. 모든 데이터를 평균  $\pm$  표준의 표준 오차 (SEM)로 표현하였다. 델타 종양 부피 및 체중을 통계적 분석에 사용하였다. 군들 사이의 비교를 일원 ANOVA에 이어 사후 터키(Tukey)를 이용하여 수행하였다. 모든 통계적 평가에서 유의 수준을  $p < 0.05$ 로 설정하였다. 비히클 대조군과 비교한 유의성을 보고하였다.

[0416] 결과 및 논의

[0417] 총괄적으로, 이러한 결과는 특정한 부류의 항체가 도메인 2 내의 아미노산 잔기에 결합한다는 것을 보여준다. 이러한 항체의 결합은 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 신호전달을 둘 다 억제한다.

[0418] (i) 친화도 결정

[0419] 항체 친화도를 상기 기재된 바와 같이 용액 평형 적정 (SET)에 의해 결정하였다. 결과를 표 3에 요약하고, MOR12616 및 MOR12925에 대한 실시예 적정 곡선은 도 1에 함유된다. 데이터는 다수의 항체가 인간, 시노물구스, 래트 및 뮤린 HER3에 단단하게 결합되는 것으로 확인되었음을 나타낸다.

**표 3**

용액 평형 적정 (SET)에 의해 결정된 항-HER3 IgG의  $K_D$  값. Hu (인간), Cy (시노물구스), Mu (뮤린) 및 ra (래트)

MOR#	SET $K_D$ (pM)			
	hu HER3-태그	cy HER3-태그	mu HER3-태그	ra HER3-태그
MOR12509	78	320	250	480
MOR12510	55	400	200	750
MOR12616	20	74	41	122
MOR12923	nd	nd	nd	nd
MOR12924	nd	nd	nd	nd
MOR12925	28	74	38	100
MOR13750	160	nd	nd	nd
MOR13752	96	nd	nd	nd
MOR13754	290	nd	nd	nd
MOR13755	24	nd	nd	nd
MOR13756	25	nd	nd	nd
MOR13758	21	nd	nd	nd
MOR13759	51	nd	nd	nd
MOR13761	28	nd	nd	nd
MOR13762	25	nd	nd	nd

[0420]

MOR13763	27	nd	nd	nd
MOR13765	64	nd	nd	nd
MOR13766	54	nd	nd	nd
MOR13767	24	nd	nd	nd
MOR13768	37	nd	nd	nd
MOR13867	30	nd	nd	nd
MOR13868	133	nd	nd	nd
MOR13869	230	nd	nd	nd
MOR13870	173	nd	nd	nd
MOR13871	193	nd	nd	nd
MOR14535	235	215	125	315
MOR14536	72	44	29	64

[0421]

[0422]

(ii) SK-Br-3 세포 EC<sub>50</sub> 결정

[0423]

확인된 항체가 HER3 발현 세포에 결합하는 능력을 HER2 증폭된 세포주 SK-Br-3에 대한 그의 결합에 대한 EC<sub>50</sub> 값을 계산하여 결정하였다 (도 2 및 표 4 참조).

**표 4**

세포 상의 항-HER3 IgG의 FACS EC<sub>50</sub> 값.

MOR#	FACS EC <sub>50</sub> (pM)		
	SK-Br-3	B16-F10	JTC12
14535	2075	524	65110
14536	1272	625	1362

[0424]

[0425]

(iii) HER3 도메인 결합

[0426]

항-HER3 항체의 하위세트는 ELISA 검정에서 인간 HER3가 다양한 세포의 도메인에 결합하는 그의 능력에 대해 특성화하였다. 이를 달성하기 위해, HER3의 세포의 도메인을 그의 4개의 구성적 도메인으로 분류하고, 이들 도메인의 다양한 조합을 클로닝하고, 발현시키고, 상기 기재된 바와 같이 독립적 단백질로 정제하였다. 이러한 전략을 이용하여, 하기 도메인이 가용성 단백질로서 성공적으로 생성되었다: 도메인 1 및 2 (D1-2), 도메인 2 (D2), 도메인 3 및 4 (D3-4) 및 도메인 4 (D4). 각각의 단리된 도메인의 완전성은 양성 대조군으로 내부적으로 생성된 항체의 패널을 사용하여 이전에 확인되었다.

[0427]

도 3에 나타난 바와 같이 MOR12616 및 MOR12925는 둘 다 HER3 세포의 도메인, 단리된 D1-2 및 단리된 D2 단백질에 결합하는 것으로 관찰되었다. 어떠한 결합도 D3-4 또는 D4 단백질에서 관찰되지 않았다. 이러한 결합 데이터는 이러한 패밀리의 항체가 주로 도메인 2 내에 함유된 에피토프를 인식한다는 것을 시사한다. 추가로 에피토프를 확인하기 위해, 본 발명자들은 항체 결합시에 D2 내의 잔기의 돌연변이의 영향을 결정하였다. 결합 ELISA (도 4) 및 SET (표 5)에 의해 결정된 바와 같이, 리신<sup>268</sup>의 알라닌으로의 돌연변이는 항체 결합을 심각하게 파괴하여 결합 에피토프가 도메인 2에 함유된다는 것을 확인하였다.

표 5

용액 평형 적정 (SET)에 의해 결정된 HER3의 돌연변이체 형태에 대한 항-HER3 IgG 결합의  $K_D$  값.

MOR#	SET $K_D$ (pM)			
	HER3 ECD	K267A	L268A	K267A/ L268A
13768	37	99	결합 없음	결합 없음

[0428]

[0429] v) 에피토프 경쟁 ELISA

[0430] 이러한 부류의 항-HER3 항체의 에피토프를 추가로 정밀화하기 위해, 본 발명자들은 항체의 하위-세트 대 그의 에피토프가 이전에 특정화된 다수의 독점적 항-HER3 항체에 대해 에피토프 경쟁 연구를 수행하였다. 에피토프 경쟁 실험은 플레이트 상에 고정화된 항체 A (예를 들어, MOR12925 또는 MOR12616) 및 용액으로부터 HER3/항체 B 복합체를 포획하는 능력의 시험으로 이루어진다. 항체 A가 HER3에 대한 결합에 대해 항체 B와 경쟁하지 않는 경우에 HER3 복합체가 용액으로부터 포획된다. 대조적으로, 항체 A가 항체 B와 동일하거나 이에 중첩되는 에피토프를 보유하는 경우에 HER3 복합체는 포획될 수 없다. 이러한 방법을 이용하여, 알로스테릭 경쟁자가 또한 확인될 수 있다. 이러한 경우에 결합 HER3에 대한 항체 B의 결합은 항체 A 에피토프를 차폐시키는 입체형태적 변화를 유도할 수 있다. 따라서, 항체 A 및 항체 B는 그의 HER3 결합 잔기가 서로 말단에 있을지라도 직접적으로 경쟁하는 것으로 보일 수 있다.

[0431] MOR12925 및 MOR12616에 대한 예시적 에피토프 경쟁 데이터는 도 5에 도시된다. 데이터로부터 나타난 바와 같이 MOR12925 및 MOR12616은 둘 다 HER3에 대한 결합에 대해 효과적으로 교차-경쟁하였으며, 이에 따라 이러한 밀접하게 관련된 항체가 아마도 동일한 HER3 에피토프에 결합할 것으로 결정되었다. 교차-경쟁은 또한 그의 에피토프가 이전에 도메인 2 및 4 내에 함유된 잔기에 맵핑된 항체 (D2/4)에서 관찰되었다. 흥미롭게도, 단리된 HER3 도메인 4에 결합하는 항체 (D4)에서는 경쟁이 관찰되지 않았다. 이러한 데이터는 MOR12925 및 MOR12616이 둘 다 도메인 2 내에 함유된 에피토프에 결합한다는 것을 시사하며, 이는 본 발명자들의 이전의 도메인 결합 ELISA와 일치한다. 항체 D2/4가 HER3의 도메인 2 내의 아미노산 잔기 265-277, 315와 상호작용하는 것으로 입증되었으므로, 이들 잔기 중 일부가 또한 MOR12925 및 MOR12616 결합에 결정적일 수 있는 것으로 추론될 수 있다.

[0432] (vi) 세포 신호전달의 억제

[0433] 리간드 의존성 HER3 활성화에 대한 항-HER3 항체의 효과를 확인하기 위해 MCF7 세포를 IgG와 인큐베이션한 후에 뉴레글린으로 자극하였다. 예시 억제 곡선을 도 6에 도시하고, 표 6에 요약하였다. HER2-매개 HER3 활성화에 대한 항-HER3 항체의 효과를 또한 HER2 증폭된 세포주 SK-Br-3 및 BT474를 사용하여 연구하였다 (도 7 및 표 6).

표 6

MCF7, BT474 및 SK-Br-3 세포에서 pHER3 IC<sub>50</sub> 및 항-HER3 IgG의 억제 값의 정도.

MOR#	MCF7 pHER3		SK-Br-3 pHER3		BT474 pHER3	
	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제
MOR12509	712	70	483	76		84
MOR12510	450	73	157	78	34	85
MOR12616	245	76	142	75	436	58
MOR12923	540	83	70	74	1047	61
MOR12924	631	80	123	76	1586	62
MOR12925	327	81	136	75	2161	63
MOR13750	nd	nd	1437	60	6676	44
MOR13752	nd	nd	1000	71	4244	45
MOR13754	nd	nd	606	63	3898	49
MOR13755	331	79	217	80	657	73
MOR13756	nd	nd	95	78	322	66
MOR13758	nd	nd	91	77	382	67
MOR13759	277	74	124	77	431	70
MOR13761	nd	nd	62	76	364	56
MOR13762	nd	nd	90	70	271	41

[0434]

MOR13763	nd	nd	107	77	19520	60
MOR13765	374	71	227	79	806	61
MOR13766	354	72	106	79	708	62
MOR13767	nd	nd	130	78	496	61
MOR13768	412	75	139	81	437	70
MOR13867	267	78	107	83	643	71
MOR13868	189	75	205	83	894	68
MOR13869	427	64	263	77	1327	55
MOR13870	84	71	110	81	535	66
MOR13871	43	74	105	83	608	68
MOR14535	533	73	231	76	nd	nd
MOR14536	379	83	239	76	nd	nd

[0435]

[0436]

HER3 활성의 억제가 하류 세포 신호전달에 영향을 미치는지 여부를 결정하기 위해, Akt 인산화를 또한 항-HER3 항체로 처리한 후에 NRG 자극된 MCF7 세포 및 HER2 증폭된 SK-Br-3/BT474 세포에서 측정하였다 (도 6, 도 7 및 표 7 참조).

표 7

SK-Br-3, BT-474 및 MCF7 세포에서 pAkt (S<sup>473</sup>) IC<sub>50</sub> 및 항-HER3 IgG의 억제 값의 정도.

MOR#	SK-Br-3 pAkt		BT-474 pAkt		MCF7 pAkt	
	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제
MOR12509	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12510	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12616	88	89	316	78	442	80
MOR12923	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12924	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR12925	93	88	255	80	295	82
MOR13750	1644	83	17780	60	nd	nd
MOR13752	734	86	39100	76	nd	nd
MOR13754	465	84	nd	64	nd	nd
MOR13755	131	91	645	79	468	79
MOR13756	107	90	189	86	nd	nd

[0437]

MOR13758	110	90	371	78	nd	nd
MOR13759	60	91	274	81	248	76
MOR13761	52	86	nd	83	nd	nd
MOR13762	63	86	291	86	nd	nd
MOR13763	76	84	378	76	nd	nd
MOR13765	113	90	1178	73	412	71
MOR13766	89	91	1194	75	296	67
MOR13767	92	89	167	82	nd	nd
MOR13768	105	94	466	81	347	73
MOR13867	120	95	472	84	nd	nd
MOR13868	78	92	537	81	nd	nd
MOR13869	212	91	3035	79	nd	nd
MOR13870	76	91	424	77	nd	nd
MOR13871	97	93	1627	83	nd	nd
MOR14535	nd	nd	nd	nd	nd	nd
MOR14536	nd	nd	nd	nd	nd	nd

[0438]

[0439]

요약하여 MOR12509, MOR12510, MOR12616, MOR12923, MOR12924, MOR12925, MOR13750, MOR13752, MOR13754, MOR13755, MOR13756, MOR13758, MOR13759, MOR13761, MOR13762, MOR13763, MOR13765, MOR13766, MOR13767, MOR13768, MOR13867, MOR13868, MOR13869, MOR13870, MOR13871, MOR14535 및 MOR14536은 각각 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 방식 둘 다로 세포 HER3 활성을 억제할 수 있었다.

[0440]

(vii) 증식의 억제

[0441]

MOR12509, MOR12510, MOR12616, MOR12923, MOR12924, MOR12925, MOR13750, MOR13752, MOR13754, MOR13755, MOR13756, MOR13758, MOR13759, MOR13761, MOR13762, MOR13763, MOR13765, MOR13766, MOR13767, MOR13768, MOR13867, MOR13868, MOR13869, MOR13870, MOR13871, MOR14535 및 MOR14536이 HER3 활성 및 하류 신호전달을 억제하였으므로 이들을 리간드 의존성 및 비의존성 시험관내 세포 성장을 차단하는 그의 능력에 대해 시험하였다 (실시예 데이터는 도 8에 제시되고, 표 8에 요약되어 있음). 시험된 항-HER3 항체는 세포 증식의 효과적인 억제제였으며 리간드 의존성 및 비의존성 HER3 구동된 표현형을 억제하는 그의 능력이 확인되었다.



표 8

SK-Br-3, BT-474 및 MCF7 세포에서 항-HER3 IgG로의 처리 후의 증식의 억제.

MOR#	SK-Br-3		BT-474		MCF7	
	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제	IC <sub>50</sub> (pM)	% 억제
MOR12509	572	45	nd	nd	1472	24
MOR12510	355	44	nd	nd	483	25
MOR12616	123	48	635	45	415	32
MOR12923	62	42	nd	nd	266	29
MOR12924	533	44	nd	nd	497	23
MOR12925	101	40	522	47	604	47
MOR13750	5469	34	13780	21	nd	nd
MOR13752	3005	40	42752	22	nd	nd
MOR13754	6474	40	8005	17	nd	nd
MOR13755	207	52	738	41	nd	nd
MOR13756	97	50	710	42	nd	nd
MOR13758	133	47	516	38	nd	nd
MOR13759	230	41	6258	35	151	49
MOR13761	134	48	560	36	nd	nd
MOR13762	53	45	546	37	nd	nd
MOR13763	326	49	671	36	nd	nd
MOR13765	732	46	3100	27	nd	nd
MOR13766	2350	45	2555	37	nd	53
MOR13767	285	48	924	48	nd	nd
MOR13768	198	43	1211	43	nd	58
MOR13867	310	41	376	42	56	69
MOR13868	251	29	1719	39		58
MOR13869	5413	24	10570	28		52
MOR13870	1135	39	539	43	61	48
MOR13871	1290	32	1002	43	nd	58
MOR14535	271	66	nd	nd	nd	nd
MOR14536	181	56	nd	nd	nd	nd

[0442]

[0443]

(viii) 종양 성장의 생체내 억제

[0444]

기재된 항-HER3 항체의 생체내 활성을 결정하기 위해, MOR13759를 BxPC3 및 BT-474 종양 모델 둘 다에서 시험하였다. 반복된 MOR13759 처리는 BxPC3 모델에서 29.1% 퇴행을 수득하였다 (도 9A). BT474 모델의 MOR13759로의 처리는 종양 성장의 45% 억제 (T/C)를 발생시켰다 (도 9B).

[0445]

참고문헌 개재

[0446]

특허, 특허 출원, 논문, 교과서 등 및 이들에 인용된 참고문헌을 포함하여 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0447]

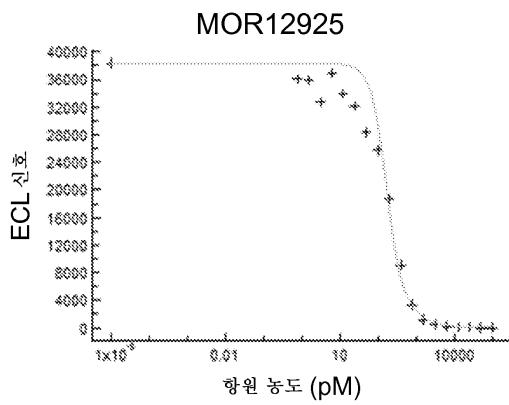
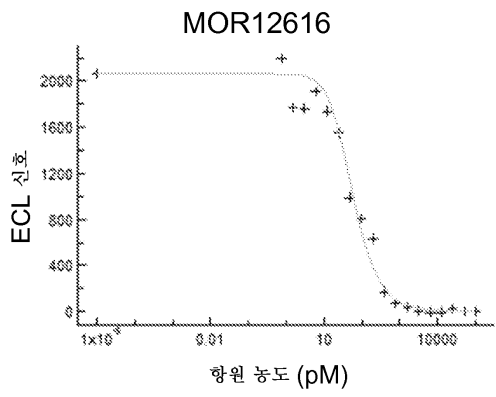
등가물

[0448]

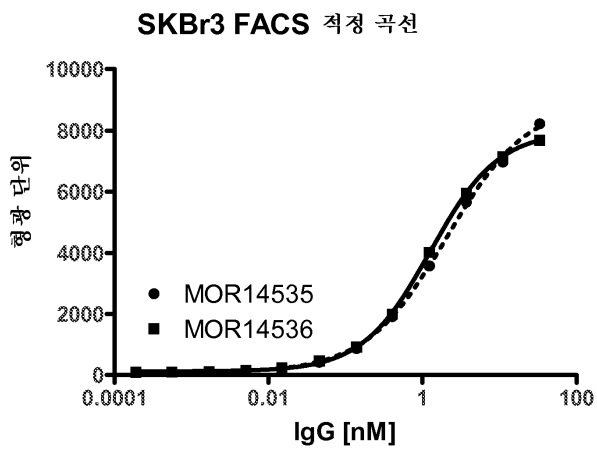
상기 기재된 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 하는데 충분하다고 여겨진다. 상기 설명 및 실시예는 본 발명의 특징의 바람직한 실시양태를 상세하게 기재하는 것이고, 본 발명자들에 의해 고려되는 최적 방식을 기재한다. 그러나, 상기의 것을 문서에서 아무리 상세히 기재할 수 있을지라도, 본 발명이 다수의 방식으로 실시될 수 있고, 첨부된 특허청구범위 및 그의 임의의 등가물에 따라 본 발명이 해석되어야 하는 것으로 이해될 것이다.

도면

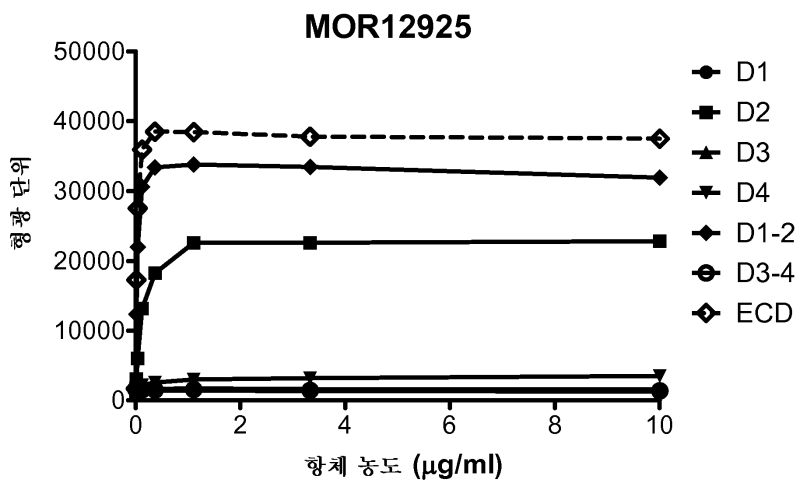
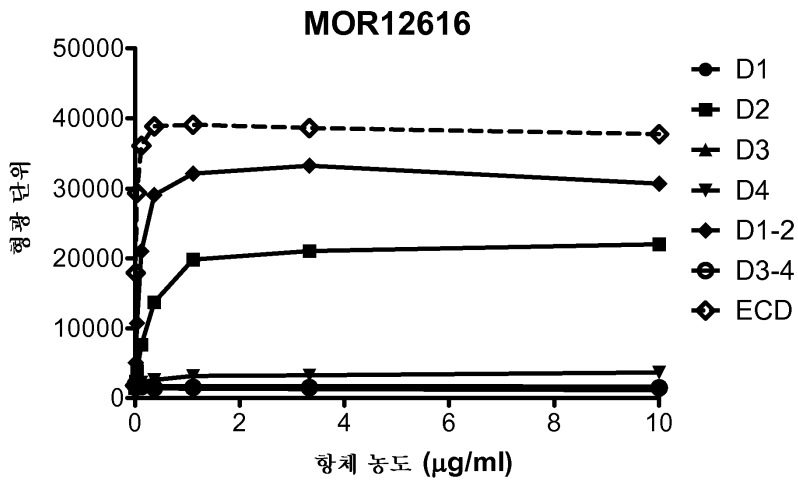
도면1



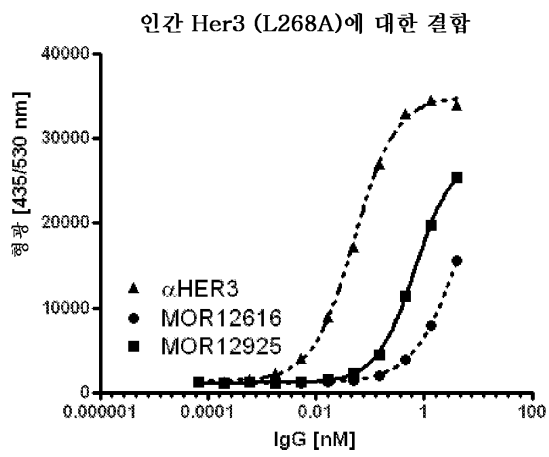
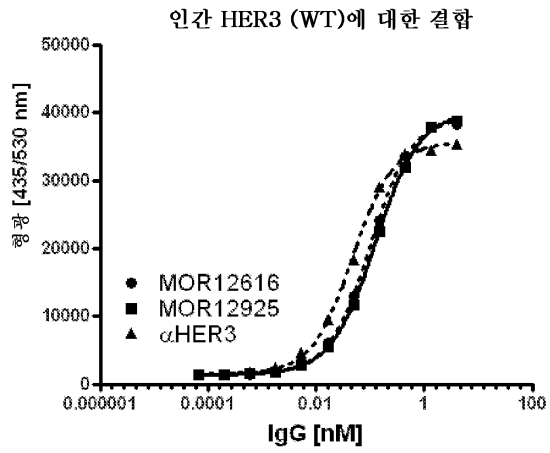
도면2



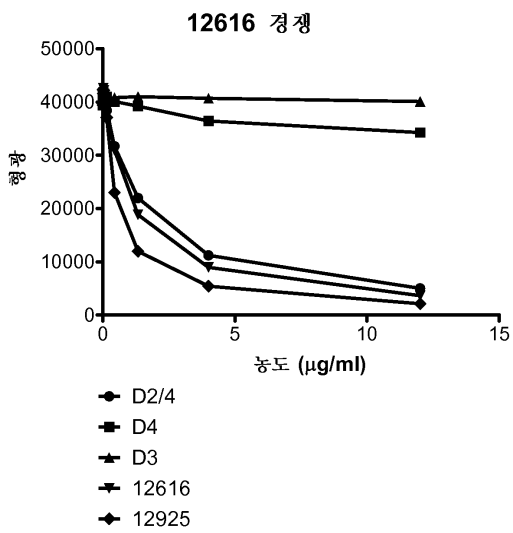
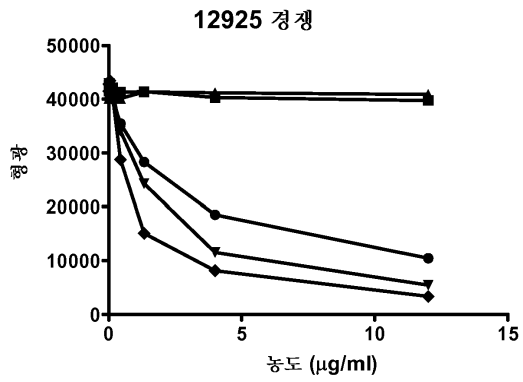
도면3



도면4

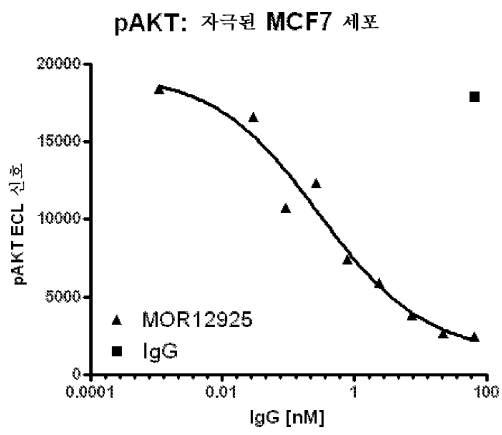
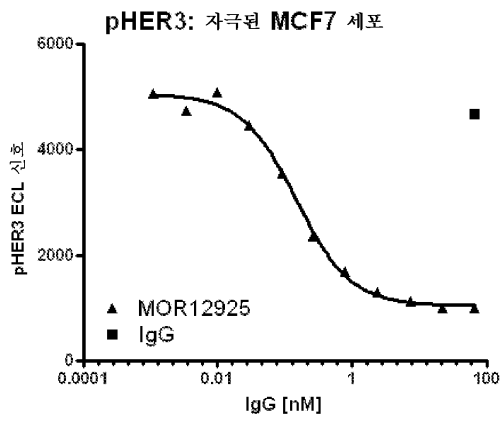


도면5

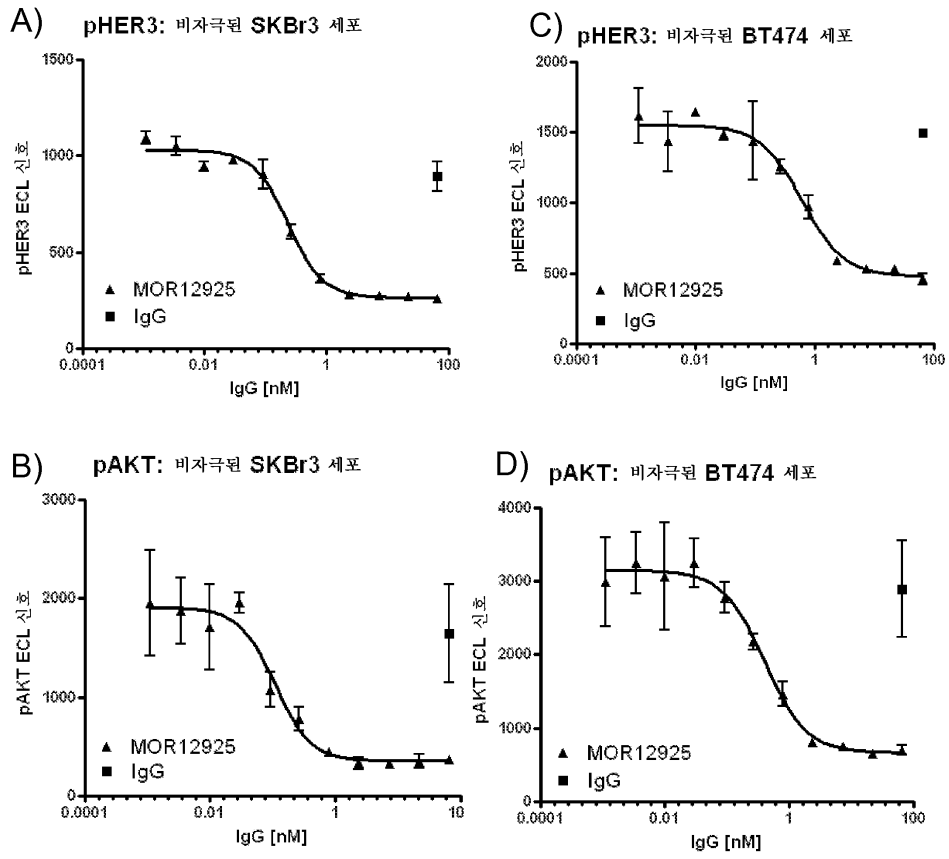




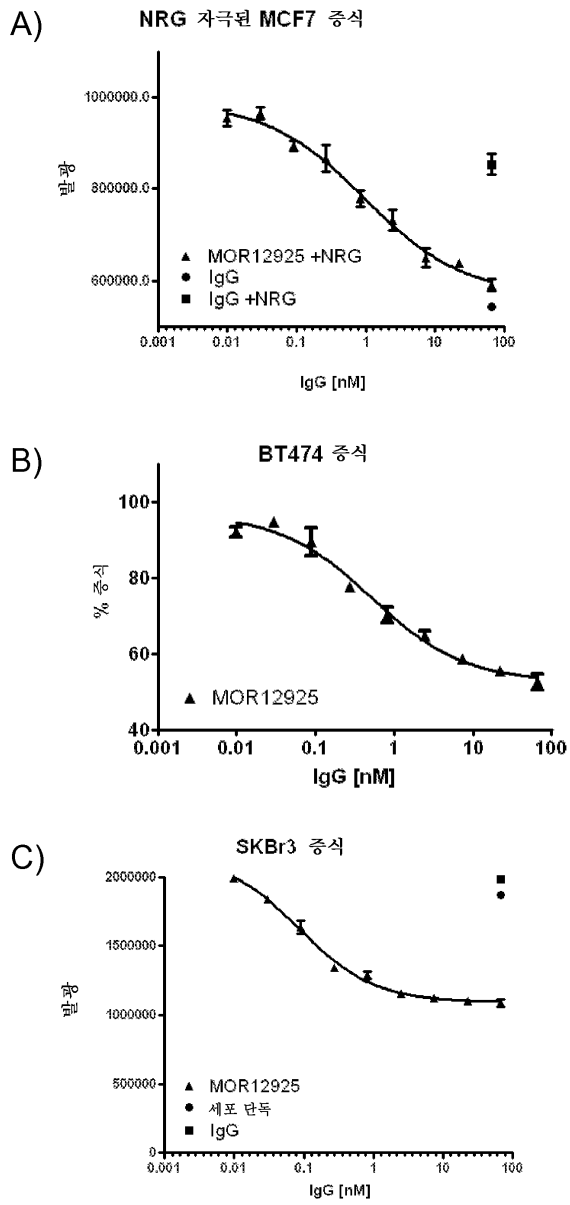
도면6



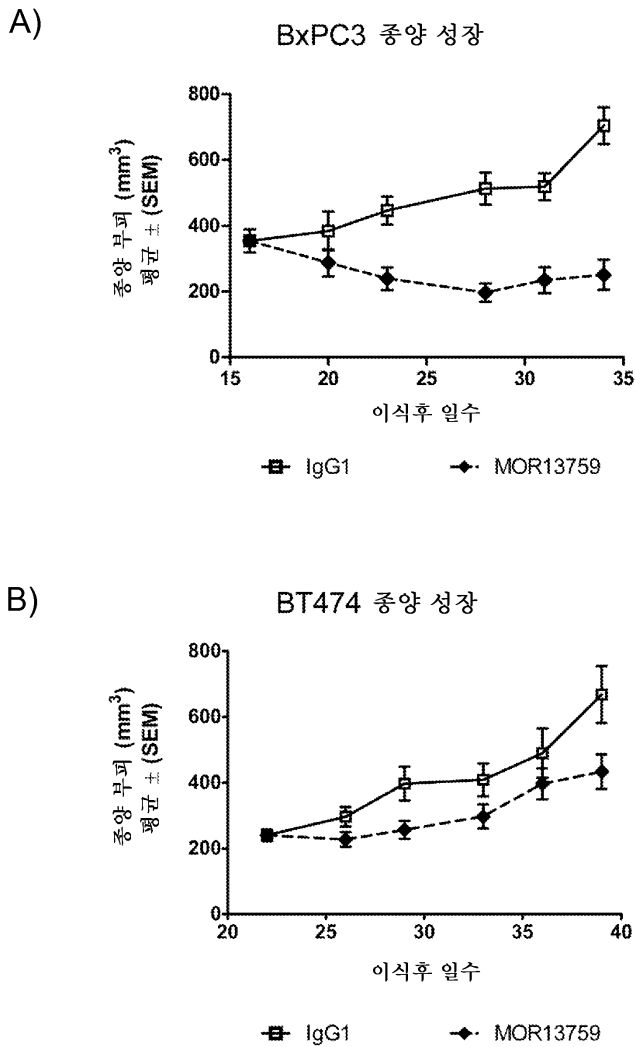
도면7



도면8



도면9



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Novartis Pharma AG
- <120> ANTIBODIES FOR EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 3 (HER3) DIRECTED TO DOMAIN II OF HER3
- <130> PAT054913
- <140> PCT/IB2012/056950
- <141> 2012-12-04
- <150> 61/566,905
- <151> 2011-12-05
- <160> 541
- <170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1342

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu  
1                    5                    10                    15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr  
                  20                    25                    30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr  
                  35                    40                    45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu  
                  50                    55                    60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile  
65                    70                    75                    80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr  
                  85                    90                    95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp  
                  100                    105                    110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser  
                  115                    120                    125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser  
                  130                    135                    140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr  
145                    150                    155                    160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val  
                  165                    170                    175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly  
                  180                    185                    190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr  
                  195                    200                    205



Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn  
 210 215 220  
 Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp  
 225 230 235 240  
 Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val  
 245 250 255  
 Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu  
 260 265 270  
  
 Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala  
 275 280 285  
 Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala  
 290 295 300  
 Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys  
 305 310 315 320  
 Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser  
 325 330 335  
  
 Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val  
 340 345 350  
 Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu  
 355 360 365  
 Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu  
 370 375 380  
 Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln  
 385 390 395 400  
  
 Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr  
 405 410 415  
 Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile  
 420 425 430  
 Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu  
 435 440 445  
 Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr





945                      950                      955                      960  
 Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu  
                                  965                      970                      975  
  
 Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro  
                                  980                      985                      990  
 His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu  
                                  995                      1000                      1005  
 Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala  
                                  1010                      1015                      1020  
 Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu  
                                  1025                      1030                      1035  
  
 Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly  
                                  1040                      1045                      1050  
 Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu  
                                  1055                      1060                      1065  
 Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser  
                                  1070                      1075                      1080  
 Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu  
                                  1085                      1090                      1095  
  
 Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser  
                                  1100                      1105                      1110  
 Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly  
                                  1115                      1120                      1125  
 Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val  
                                  1130                      1135                      1140  
 Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly  
                                  1145                      1150                      1155  
  
 Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg  
                                  1160                      1165                      1170  
 Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr  
                                  1175                      1180                      1185

Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg  
 1190 1195 1200  
 Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu  
 1205 1210 1215  
  
 Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala  
 1220 1225 1230  
 Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile  
 1235 1240 1245  
 Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met  
 1250 1255 1260  
 Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala  
 1265 1270 1275  
  
 Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg  
 1280 1285 1290  
 Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala  
 1295 1300 1305  
 Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe  
 1310 1315 1320  
 Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn  
 1325 1330 1335  
  
 Ala Gln Arg Thr  
 1340  
 <210> 2  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 Asn Ser Trp Val Ala  
 1 5  
 <210> 3  
 <211> 17  
 <212> PRT



<213> Homo sapiens

<400> 3

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser

1                    5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Tyr Pro Gly Asn Ser Asp

1                    5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr His Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Gln Gln Ala Phe Val Asp Pro Ser Thr Thr

1                    5                    10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Ser Gln Ser Ile Thr His Tyr

1                    5

<210> 12

<211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 12  
 Gly Ala Ser  
 1  
 <210> 13  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13  
 Ala Phe Val Asp Pro Ser Thr  
 1                    5  
 <210> 14  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 14  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser  
                   20                    25                    30  
  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser



<210> 17  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 17

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctattact cattacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag gctttcgttg acccgtctac tacctttggc 300  
 cagggcacga aagttgaaat taaa 324

<210> 18  
 <211> 456  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 18

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

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

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125



Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 130 135 140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145 150 155 160  
  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 165 170 175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220  
  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 260 265 270  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285  
  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350  
  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser



Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 20

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatac atctaccgg gtaacagcga caccatctat 180  
 agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
  
 atcatccagc cgccgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420  
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggccaagga ctacttcccc 480  
 gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540  
 gctgtcttac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gcctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660  
 gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac aaaactcaca catgccacc gtgccagca 720  
  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780  
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca ggcacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 21

<211> 645

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtggcgga tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctattact cattacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat tcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag gctttcgttg acccgtctac tacctttggc 300  
 cagggcacga aagttaaata taaacgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc 360  
 cccagcgagc agcagctgaa gacggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 420  
 tacccccggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg cctgcagag cggcaacagc 480  
 caggaaagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcacctg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gaccaccag 600  
 ggccctgtcca gcccgtgac caagagcttc aaccggggcg agtgt 645

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Asn Ser Trp Val Ala

1 5

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 24

<211> 17

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser

1                    5

<210> 26

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Tyr Pro Gly Asn Ser Asp

1                    5

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Gln Gln Asp Ile Asp Glu Pro Trp Thr

1                    5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31



Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 32

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Gly Ala Ser

1

<210> 33

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Asp Ile Asp Glu Pro Trp

1 5

<210> 34

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 35

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Asp Glu Pro Trp  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 36

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaa gctccggata tagcttcact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatc atctaccgg gtaacagcga caccatctat 180

agccccgact ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcatgt attattgcg gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgccgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 37

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60

attacctga gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag gacatcgacg aaccgtggac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 38

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

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

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



Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 420 425 430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455

<210> 39

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 40

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

caggtgcaat tggcgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatac atctaccggg gtaacagcga caccatctat 180

agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcmc gcgtgttcat 300

atcatccagc cggcgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420

tccaagagca ccctcggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggcaagga ctacttcccc 480

gaaccggatg cgggtgctgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

gctgtcttac agtcctcagg actctactcc ctccagcagg tggtgaccgt gcctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660



gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780  
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840  
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 41

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag gacatcgacg aaccgtggac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggig gccgctccca gcgtgttcat ctcccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggig gacaacgccc tgcaagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctc gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Asn Ser Trp Val Ala

1 5

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser

1 5

<210> 46

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Tyr Pro Gly Asn Ser Asp

1                    5

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 51

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 51  
 Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 1                    5  
 <210> 52  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 52  
 Gly Ala Ser  
 1  
 <210> 53  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 53  
 Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 1                    5  
 <210> 54  
 <  
 211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 54  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60



caggtgcaat tggcagag cggtgaggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccgata tagcttact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcagtg gatgggcata atctaccgg gtaacagcga caccatctat 180  
 agcccagact ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcga accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccage cgccgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 57

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tetatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 58

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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





Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
                           325                          330                          335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
                           340                          345                          350  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
                           355                          360                          365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
  
                           370                          375                          380  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385                          390                          395                          400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
                           405                          410                          415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
                           420                          425                          430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
  
                           435                          440                          445  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                           450                          455  
 <210> 59  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 59  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                          5                          10                          15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
                           20                          25                          30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
  
                           35                          40                          45  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                           50                          55                          60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro



tccaagagca ccctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtagaccg gccctccagc 600

agcttgggca cccagacctc catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgccagca 720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780

atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca gaaagacct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctcttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 61

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

gatatacaga tgacceagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggca tgcggtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgtccca gcgtgttcat ctccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgcc tgcaagcgg caacagccag 480

gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt

642

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Asn Ser Trp Val Ala

1                    5

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser

1                    5

<210> 66  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 66  
 Tyr Pro Gly Asn Ser Asp  
 1                    5

<210> 67  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 67  
 Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp  
 1                    5                    10                    15  
 Val

<210> 68  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 68

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

<210> 69  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 69

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser  
 1                    5

<210> 70  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens



<400> 70

Gln Gln Ser Met Tyr Leu Pro Phe Thr

1                    5

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 72

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Gly Ala Ser

1

<210> 73

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Ser Met Tyr Leu Pro Phe

1                    5

<210> 74

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser

20                    25                    30

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

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 75  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 75

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

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

<210> 76

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

```

caggtgcaat tggcgcagag cggcgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg     120
ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatac atctaccggg gtaacagcga caccatctat     180
agccccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat     240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcmc gcgtgttcat     300
atcatccagc cggcgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc     360
ctggtgactg ttagctca                                     378
    
```

<210> 77

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc      60
attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg     120
ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc     180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg     240
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatgtacc tgccgttcac ctttggccag     300
ggcacgaaaag ttgaaattaa a                                     321
    
```

<210> 78

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

```

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

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



Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350  
  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415  
  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 420 425 430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455  
 <210> 79  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 79  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Met Tyr Leu Pro Phe  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110  
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125  
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175  
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190  
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 80

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtcggaa gtgaaaaaac cgggcaaaag cctgaaaatt 60  
agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
ccgggcaaaag gtctcgagtg gatgggcatac atctaccgg gtaacagcga caccatctat 180  
agccccgact ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240



ctgcaatgga gcagcctgaa agcgcgcat accgcgatgt attattgccc gcgtgttcat 300  
atcatccagc cgcctctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaacctec 420  
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480  
gaaccgtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540  
gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctccagcagc tggtagaccg gccctccagc 600  
agcttgggca cccagacctc catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg 660  
gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc 780

atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840  
gaggtcaagt tcaactggtg cgtggaccgc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 960  
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020  
atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacctg 1080  
ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1260  
gtggacaaga gcaggtgcca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt 1320  
ctgcacaacc actacagca gaagagctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 81  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 81

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatgtacc tgccgttac ctttgccag 300  
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgtccca gcgtgttcat ctccccccc 360  
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Asn Ser Trp Val Ala

1 5

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser

1                    5

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Tyr Pro Gly Asn Ser Asp

1                    5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Gln Gln Ser Val Trp Glu Pro Ala Thr

1                    5

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 92

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Gly Ala Ser

1

<210> 93

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Ser Val Trp Glu Pro Ala

1                    5

<210> 94

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser  
 20 25 30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 <210> 95  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 95  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Trp Glu Pro Ala  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 96

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

caggtgcaat tggcgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccgg gtaacagcga caccatctat 180

agcccagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcmc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 97

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

gatatccaga tgacceagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tgcggtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctgtttggg aaccggctac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 98

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

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

1 5 10 15



Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser  
 20 25 30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 130 135 140  
  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145 150 155 160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 165 170 175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205  
  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val



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

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                          130                    135                    140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                    150                    155                    160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                          165                    170                    175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                          180                    185                    190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                          195                    200                    205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 100

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

caggtgcaat tggatgagag cggatgagaa gtgaaaaaac cgggagaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccgata tagcttact aactcttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcagtg gatgggcatc atctaccgg gtaacagcga caccatctat 180  
 agcccagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcagcgat accgcgatgt attattgagc gctgttcat 300  
 atcatccagc cgcgctctgc ttgctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420  
 tccaagaca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc 480  
 gaaccggtga cggatgctg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540  
 gctgtctac agtctcagg actctactcc ctgagcagcg tggatgaccg gcctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagca caccaaggtg 660  
  
 gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780  
 atgatctccc ggaccctga ggtcactgac gtggtggtgg acgtgagca cgaagaccct 840  
 gaggtcaagt tcaactgga cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
  
 ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccagc ctccgtgct ggactccgac ggctcttct tctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaa gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt 1320  
 ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368  
  
 <210> 101  
 <211> 642  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 101  
 gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggca tcgctgacc 60  
  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctgtttggg aaccggctac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gccgctccca gcgtgttcat ctccccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ile Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

1                    5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Tyr Pro Gly Asn Ser Asp

1                    5

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 112

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Gly Ala Ser

1

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5

<210> 114

<211> 126

<212



> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

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

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

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



<213> Homo sapiens

<400> 118

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

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

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
                   130                    135                    140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145                    150                    155                    160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
                   165                    170                    175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
                   180                    185                    190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
                   195                    200                    205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
                   210                    215                    220  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225                    230                    235                    240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455

<210> 119

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

                  165                    170                    175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

                  180                    185                    190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

                  195                    200                    205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

                  210

<210> 120

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

```

caggtgcaat tggatgcagag cggatgacgaa gtgaaaaaac cgggacgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg      120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccggg gtaacagcga caccatctat      180
agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat      240
ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat      300
atcatccagc cgcctctgct ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc      360
ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc      420
tccaagacga cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc      480
gaaccggatg cggatgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc      540

gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctgagcagcg tggatgaccgt gccctccagc      600
agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt      660
gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca      720
cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc      780
atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc tggatggtgg acgtgagcca cgaagaccct      840
gaggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc tggaggtgca ataatgcaa gacaaagccg      900
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg tggatcagcg tctcaccgt cctgcaccag      960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc      1020
atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg      1080
cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc      1140
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac      1200
aagaccacgc ctcccgtgct ggaactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc      1260
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct      1320
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa      1368

```

<210> 121

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tgcggtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggacgaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gccgctccca gcgtgttcat ctccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 122  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 122  
 Ser Ser Trp Val Ala  
 1 5

<210> 123  
  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 123

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

<210> 124  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 124

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

1                    5

<210> 126

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Tyr Pro Gly Gly Ser Asp

1                    5

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10



<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 132

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Gly Ala Ser

1

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5  
 <210> 134  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 134  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120                    125  
 <210> 135  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 135  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 136

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

caggtgcaat tggatgcagag cggatgcgaa gtgaaaaaac cggatgccag cgtgaaagt 60  
agctgcaaag cgtccgata taccttact tcttacgaca tccattgggt gcgccaggcc 120  
ccgggccagg gctcagatg gatgggacct atcgacctg actctggcaa cacgaactac 180  
gcgcagaaat ttcagggccg ggtgacctg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240  
atggaactga gccgtctcgc tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggttct 300

ttctacactc gtgactctta cttcgatggt tggggccaag gcacctggt gactgttagc 360  
tca 363

<210> 137

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 137

gatatcgcgc tgaccagcc ggcgagcgtg agcggtagcc cgggccagag cattaccatt 60  
agctgcaccg gcaccagcag cgatgtgggc acttacaacc aggtgtcttg gtaccagcag 120  
catccgggca aggcgccgaa actgatgatc tacgggtgtt ctaaactcc gagcggcgtg 180  
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgacct tagcggcctg 240

caagcgggaag acgaagcggg ttattactgc cagtctcgtg gtgaataacc tccgggttgg 300  
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaccgtc cta 333

<210> 138

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
                   130                    135                    140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145                    150                    155                    160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
                   165                    170                    175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
                   180                    185                    190  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
                   195                    200                    205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val



<210> 139

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165                    170                    175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180                    185                    190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195                    200                    205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 140

<211> 1353

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

```

caggtgcaat tggatgcagag cggatgcgaa gtgaaaaaac cggatgccag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cgtccggata taccttact tcttacgaca tccattgggt gcgccaggcc 120
ccgggccagg gcctcgagt gatgggccgt atcgaccgt actctggcaa cacgaactac 180
gcgcagaaat ttcagggccg ggtgacatg acccgtgata ccagcattag caccgcgat 240
atggaactga gccgtctgag tagcgaagat acggccgtgt attattgagc gcgtggttct 300
ttctacactc gtgactctta ctctgatgt tggggccaag gcaccctggt gactgttagc 360

tcagcctcca ccaagggctc atcggctctc ccctggcac cctcctcaa gacacactc 420
gggggcacag cggccctggg ctgctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcctt ccagcagctt gggcaccag 600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttag 660
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac 840
tggtactgtg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agcccgggga ggagcagtac 900
aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg getgaatggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aagcttcta tcccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1200

gtgctggact ccgacgctc cttctctctc tacagcaagc tcaccgtgga caagacgag 1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggcctctga caaccactac 1320
acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt aaa 1353

```

<210> 141

<211> 651

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 141  
 gatatcgcgc tgaccagcc ggcgagcgtg agcggtagcc cgggccagag cattaccatt 60  
 agctgcaccg gcaccagcag cgatgtgggc acttacaacc aggtgtcttg gtaccagcag 120  
 catccgggca aggcgccgaa actgatgatc tacggtgttt ctaaactgcc gagcggcgtg 180  
  
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgacat tagcggcctg 240  
 caagcgggaag acgaagcggg ttattactgc cagtctcgtg gtgaataccg tccgggttgg 300  
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaacctgc ctaggtcagc ccaaggctgc ccctcggtc 360  
 actctgttcc cgcctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc 420  
 ataagtgact tctaccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc 480  
 aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540  
 agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtccaca gaagctacag ctgccaggtc 600  
  
 acgcatgaag ggagcacctg ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc a 651

<210> 142  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 142

Asn Tyr Trp Val Ala  
 1 5

<210> 143  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 143

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

<210> 144  
 <211> 17  
 <212> PRT



<213> Homo sapiens

<400> 144

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

1                    5

<210> 146

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Tyr Pro Gly Gly Ser Asp

1                    5

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 152

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Gly Ala Ser

1

<210> 153

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 154

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100 105 110

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

115 120 125

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

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

1 5 10 15

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

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

<210> 156

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

caggtgcaat tggatgcagag cggatcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactattggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccggg gtggcagcga caccatctat 180

agcccagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcagat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgccgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 157

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 158

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 130 135 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys



180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 160

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 160

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aactattggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcac c atctaccgg gtggcagcga caccatctat 180  
 agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcmc gcgtgttcat 300  
 atcatccage cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaagcacc 360  
 ctggtgactg ttagctcage ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaacctec 420  
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc 480  
 gaaccggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttccc 540  
 gctgtcttac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gcctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaaactc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc 780  
 atgatctccc ggaccctga ggteacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840  
 gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020  
 atcgagaaaa ccacttccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagge 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260



gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368  
<210> 161  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 161  
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc 60  
  
attacctga gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
cgcttttagc gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctcca gcgtgttcat cttcccccc 360  
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggig gacaacgccc tgcaagcgg caacagccag 480  
  
gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642  
<210> 162  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 162  
Ser Tyr Trp Val Ala  
1 5  
<210> 163  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 163  
Ile Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 165

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

1                    5

<210> 166

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Tyr Pro Gly Gly Ser Asp

1                    5

<210> 167

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 172

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Gly Ala Ser

1

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5

<210> 174

<211> 126

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

<210> 175

<211> 107

<212> PRT



<400> 177

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 178

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

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

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





Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 180  
 <211> 1368  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 180

caggtgcaat tggcgcagag cggcgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact agctattggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatt atctaccgg gtggcagcga caccatctat 180  
 agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgcctctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcacctcc 420  
 tccaagacga cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc 480  
 gaaccggtga cgggtgctgt gaactcagc gcctgacca gcggcgtgca caccttccc 540

gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctgagcagc tggtgaccgt gcctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagca caccaaggtg 660  
 gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780  
 atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagca cgaagacct 840  
 gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagc tcctcacct cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggcttcca acaaagccct cccagcccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tectctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 181

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tgcggtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Thr Tyr Trp Val Ala

1 5

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 185

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

1                    5

<210> 186

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5

<210> 187

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15  
 Val

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 191

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 192

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Gly Ala Ser

1

<210> 193

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5

<210> 194

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100                    105                    110

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

115                    120                    125



<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc      60
attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg      120
ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc      180
cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg      240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag      300
ggcacgaaag ttgaaattaa a                                     321
    
```

<210> 198

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

```

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

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

           100           105           110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
           115           120           125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    
```





Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385                    390                    395                    400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
                          405                    410                    415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
                          420                    425                    430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
                          435                    440                    445  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          450                    455  
 <210> 199  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 199  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
                          20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                          35                    40                    45  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                          50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
                          85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                          100                    105                    110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                          115                    120                    125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 200

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

caggtgcaat tggatgcagag cggatgacgaa gtgaaaaaac cgggacgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcact acctattggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcac atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180  
 agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcagcagat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc ccccgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420  
 tccaagacga cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc 480  
 gaaccggtga cggatgctgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttccc 540  
 gctgtcctac agtccctcagg actctactcc ctgagcagcg tggtagcctg gcctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660  
 gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780  
  
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840  
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 201

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tgcggtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaaaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat ctccccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccccggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcaagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 202

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Leu Thr Trp Val Ala

1 5

<210> 203

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 204

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Gly Tyr Ser Phe Thr Leu Thr

1                    5

<210> 206

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5

<210> 207

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 211

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5  
 <210> 212  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 212  
 Gly Ala Ser  
 1  
 <210> 213  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 213  
 Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 1                    5  
 <210> 214  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 214  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Leu Thr  
  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 <210> 215  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 215  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

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

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

<210> 216  
 <211> 378  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 216

caggtgcaat tgggtgcagag cggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact ctcacctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatac atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180  
  
 agcccagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcga accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300

atcatccagc cgccgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
ctggtgactg ttagctca 378  
<210> 217  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 217  
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc 60  
attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
  
ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
ggcacgaaag ttgaaattaa a 321  
<210> 218  
<211> 456  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 218  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
  
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Leu Thr  
20 25 30  
Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60  
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
  
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
100 105 110



Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 130 135 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr



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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 220

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

caggtgcaat tggatgcagag cggatgaggaa gtgaaaaaac cgggagaaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttcact ctacactggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatc atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180

agccccagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300

atcatccagc cgcgctctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420

tccaagacga cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cggatgctgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

gctgtcttac agtctcagg actctactcc ctgagcagcg tggatgaccgt gcctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacacccctc 780  
 atgatctccc ggacccttga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840  
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020  
 atcgagaaaa ccattctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 221

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

gatatccaga tgaccacagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tgcggtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat ctccccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcaagcgg caacagccag 480

gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct cgcaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 222

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Leu Tyr Trp Val Ala

1 5

<210> 223

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Gly Tyr Ser Phe Thr Leu Tyr

1 5

<210> 226

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1 5

<210> 227

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 232

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Gly Ala Ser

1

<210> 233

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 234

<211> 126

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Leu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 235  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 235

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

<210> 236  
 <211> 378  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 236

caggtgcaat tggatgcagag cggatgacgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact cctactggg ttgcttgggt gcgccagatg 120



ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180  
 agccccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgccgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 237

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tgcggtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 238

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

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



Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
                   340                          345                          350  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
                   355                          360                          365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
                   370                          375                          380  
  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385                          390                          395                          400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
                   405                          410                          415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
                   420                          425                          430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
                   435                          440                          445  
  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   450                          455  
 <210> 239  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 239  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                  5                          10                          15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
                   20                          25                          30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                          40                          45  
  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                          55                          60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                          70                          75                          80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 240

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

caggtgcaat tggatgcagag cggatgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttcact ctctactggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcac atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180

agccccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300

atcatccagc cgcgctctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420

tccaagaca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cggatgctgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660  
 gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacacccctc 780  
 atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840  
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggaccgc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020  
 atcgagaaaa ccacttccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 241

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggca tgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat ctccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccggggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 242

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Thr Thr Trp Val Ala

1 5

<210> 243

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Ile Ile Tyr Pro Gly Leu Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 244

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Thr

1 5

<210> 246

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Tyr Pro Gly Leu Ser Asp

1 5

<210> 247

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 248

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 251  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 251  
 Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 1                    5

<210> 252  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 252  
 Gly Ala Ser  
 1

<210> 253  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 253  
 Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 1                    5

<210> 254  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 254

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





<400> 256

caggtgcaat tggatgcagag cggatgcgaa gtgaaaaaac cgggcaaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact accacttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccgg gtctgagcga caccatctat 180  
 agcccagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgtat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300

atcatccagc cggcgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 257

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 258

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

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



305                    310                    315                    320  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
                           325                    330                    335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
                           340                    345                    350  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
  
                           355                    360                    365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
                           370                    375                    380  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385                    390                    395                    400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
                           405                    410                    415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
  
                           420                    425                    430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
                           435                    440                    445  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                           450                    455  
 <210> 259  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 259  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
  
                           20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                           35                    40                    45  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                           50                    55                    60



ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420  
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480  
 gaaccgggta cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540  
 gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660  
 gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 780

atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840  
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 261

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtggcgga tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gccgtcicca gcgtgttcat ctccccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccggggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 262

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Gln Thr Trp Val Ala

1 5

<210> 263

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Gly Tyr Ser Phe Thr Gln Thr

1                    5  
<210> 266  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 266  
Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5  
<210> 267  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 267  
Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5  
<210> 268  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 268

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn  
1                    5                    10  
<210> 269  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 269

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser  
1                    5  
<210> 270  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 270



Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 272

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Gly Ala Ser

1

<210> 273

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 274

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gln Thr

20 25 30

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

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

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 275

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 276

<211> 378

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 276

caggtgcaat tggatgcagag cggatgacgaa gtgaaaaaac cgggacgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccgata tagcttact cagacctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatc atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180  
 agcccagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt accgcgatgt attattgctc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgcgctctgc ttggcttac aacgctatgg atgtttggg ccaagcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 277  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 277

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 278  
 <211> 456  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 278

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

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



Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 280

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

caggtgcaat tgggtgcagag cggtgctggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttcact cagacctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcate atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180

agccccagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcmc gcgtgttcat 300

atcatccagc cgccgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaagccacc 360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaacctec 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctccagcagc tggtagaccg gccctccagc 600

agcttgggca cccagacctc catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc 780

atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggaccgc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020

atcgagaaaa ceatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggagccgga gaacaactac 1200

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtgcca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgagct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 281

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgtccca gcgtgttcat ctccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 282  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 282  
 Asn Thr Trp Val Ala  
 1 5  
 <210> 283  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 283  
 Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 284  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 284  
 Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp  
 1 5 10 15  
 Val

<210> 285  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens



<400> 285

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Thr

1                    5

<210> 286

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5

<210> 287

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 287

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 291

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 292

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 292

Gly Ala Ser

1

<210> 293

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 294

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 294

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

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

<210> 295

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 296

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

caggtgcaat tggcgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aacacctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180

agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcbc gcgtgttcat 300

atcatccagc cgcgctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctca 378

<210> 297

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 297

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 298

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Thr  
 20 25 30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125  
  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 130 135 140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145 150 155 160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 165 170 175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190  
  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255  
  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320  
  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380  
  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 420 425 430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445  
  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455  
 <210> 299  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 299  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 300

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 300

caggtgcaat tgggtgcagag cggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt

60

agctgcaaag gctccggata tagcttcaact aacacctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatc atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180

agcccagact ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcagcgat acccgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300

atcatccage cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaacctec 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttccc 540

gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtagcct gccctccage 600

agcttgggca cccagacct catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagea 720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc 780

atgatctccc ggacctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840

gaggtcaagt tcaactgta cgtggcggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacg cacgtaccgg gtggtcagcg tcctaccgt cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgct ggtcaaagc 1140

ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtgga gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 301

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 301

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggca tgcggtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat tccacctga ccattagctc tctgcaaccg 240



gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600  
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 302  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 302  
Ser Tyr Trp Val Ala  
1 5  
<210> 303

<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 303  
Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 304  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 304  
Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp  
1 5 10 15  
Val

<210> 305

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

1                    5

<210> 306

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5

<210> 307

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 312

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Gly Ala Ser

1

<210> 313

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 314

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

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

<210> 315

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

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



<400> 318

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
                   130                    135                    140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145                    150                    155                    160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
                   165                    170                    175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
                   180                    185                    190  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
                   195                    200                    205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
                   210                    215                    220  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
                   225                    230                    235                    240



<400> 319

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
                   85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                   100                    105                    110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                   115                    120                    125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                   130                    135                    140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
                   145                    150                    155                    160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                   165                    170                    175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                   180                    185                    190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                   195                    200                    205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210

<210> 320

<211> 1368



<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

caggtgcaat tggatgcagag cggtgacgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact agctactggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatt atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180  
 agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccage cgccgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420  
 tccaagaca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc 480  
 gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540  
 gctgtcttac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggatgaccgt gcctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660  
 gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780  
  
 atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840  
 gaggtcaagt tcaactgga cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tectcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
  
 aagaccacgc ctcccgtgt ggaactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 321

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtggcgca tcgctgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
  
 cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tetgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tgcaagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaggtgac ccaccagggc 600  
  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642  
  
 <210> 322  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 322  
 Gly Ser Trp Val Ala  
 1 5  
  
 <210> 323  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 323  
 Ile Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly  
  
 <210> 324  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 324  
 Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15  
Val

<210> 325

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Ser

1                    5

<210> 326

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Tyr Pro Gly Thr Ser Asp

1                    5

<210> 327

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 331

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 332

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

Gly Ala Ser

1

<210> 333

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 334

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100                    105                    110

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

115                    120                    125

<210> 335

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 335

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 336

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

caggtgcaat tggtagcagag cggtagcggaa gtgaaaaaac cgggcaaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact ggcagctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccgg gtaccagcga caccatctat 180

agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcagat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaagcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 337

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcaactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 338

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100                    105                    110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115                    120                    125

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

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

165                    170                    175

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

180                    185                    190

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

195                    200                    205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val





<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

                  165                    170                    175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

                  180                    185                    190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

                  195                    200                    205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 340

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 340

```

caggtgcaat tggatgcagag cggtgacgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gctccgata tagcttact ggcagctggg ttgcttgggt gcgccagatg      120
ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatc atctaccgg gtaccagcga caccatctat      180
agccccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat      240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcagcagat accgcgatgt attattgcgc gctgttcat      300
atcatccagc cgccgtctgc ttggcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc      360
ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc      420
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc      480
gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccg      540
gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctgagcagcg tggtagcgt gcctccagc      600
agcttgggca ccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg      660

gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgccagca      720
cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc      780
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct      840
gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg      900
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tectcaccgt cctgcaccag      960
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagcct cccagcccc      1020
atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg      1080

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc      1140
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac      1200
aagaccagc ctccgtgtt ggactccgac ggctcttct tectctacag caagctcacc      1260
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgagct      1320
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa      1368

```

<210> 341

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 341  
 gatataccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60  
  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tetgeaacg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat ctcccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tcgagagcgg caacagccag 480  
  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 342

<211> 5

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 342

ttwva 5

<210> 343

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Ile Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 345

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Thr

1                    5

<210> 346

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Tyr Pro Gly Ser Ser Asp

1                    5

<210> 347

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 348

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 351

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 352

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Gly Ala Ser

1

<210> 353

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 354

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100 105 110

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

115 120 125

<210> 355

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 356

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact accacctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatac atctaccgg gtagcagcga caccatctat 180  
 agccccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcga accgcgatgt attattgccc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 357

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 357

gatataccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggg gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa a

321

<210> 358

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Thr  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
                   130                    135                    140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145                    150                    155                    160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
                   165                    170                    175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
                   180                    185                    190  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile





Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 359

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser



<210> 361  
 <211> 642  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 361  
 gatataccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tetgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tcgagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 362  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 362  
 Thr Ser Trp Val Ala  
 1 5

<210> 363  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 363  
 Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 365

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 365

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Ser

1                    5

<210> 366

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 366

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5

<210> 367

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 370

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 371

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 372

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Gly Ala Ser

1

<210> 373

<211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 373  
 Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 1                    5  
 <210> 374  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 374  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Ser  
                   20                    25                    30  
  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120                    125  
 <210> 375  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 375  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly





ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 378

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 378

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Ser

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

                  100                    105                    110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

                  115                    120                    125

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

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

                  165                    170                    175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220  
  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 260 265 270  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285  
  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350  
  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415  
  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe



Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 380

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 380

caggtgcaat tggatgcagag cggatgacgaa gtgaaaaaac cgggacgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact accagctggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccggg gtcaaagcga caccatctat 180  
 agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
  
 atcatccagc cgcgctctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420  
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc 480  
 gaaccggatg cggatgctgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540  
 gctgtcttac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggatgaccgt gcctccagc 600  
 agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg 660  
 gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgccacc gtgccagca 720  
  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780  
 atgatctccc ggaccctga ggtccatcgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840  
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 381

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 381

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tgcggtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgtccca gcgtgttcat ctccccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccccggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgcc tcgagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 382

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Ser Ser Trp Val Ala

1 5

<210> 383

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 384

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 385

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

1                    5

<210> 386

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 387

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 388

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 390

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 391

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 392

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Gly Ala Ser

1

<210> 393

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 393

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5

<210> 394

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 394

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

<210> 395

<211> 107





<213> Homo sapiens

<400> 397

gatatccaga tgacctagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
 attacctga gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tetgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 398

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

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

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

385                    390                    395                    400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
                                  405                    410                    415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
                                  420                    425                    430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
                                  435                    440                    445  
  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                  450                    455  
 <210> 399  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 399  
  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
                                  20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                                  35                    40                    45  
  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                                  50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
                                  85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                                  100                    105                    110  
  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                                  115                    120                    125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                                  130                    135                    140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                      150                      155                      160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                                  165                      170                      175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                                  180                      185                      190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                                  195                      200                      205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 400

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 400

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaaag cctgaaaatt            60

agctgcaaag gctccggata tagcttcaact agctcatggg ttgcttgggt gcgccagatg            120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatt atctaccgg gtcaaagcga caccatctat            180

agccccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat            240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgccc gcgtgttcat            300

atcatccagc cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc            360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc            420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc            480

gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggc gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc            540

gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctccagcagc tggtgaccgt gccctcagc            600

agcttgggca cccagacctt catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg            660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca            720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc            780

atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct            840

gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg            900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag            960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcctcc 1020  
 atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 401

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 401

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat tcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tetateactg aactgttcaac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggig gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 402

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 403

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 404

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 405

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

1                    5

<210> 406

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp

1                    5

<210> 407

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 408

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 411

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 412



<211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 412  
 Gly Ala Ser  
 1

<210> 413  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 413  
 Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 1                    5

<210> 414  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 414  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110

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

115 120 125

<210> 415

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 416

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 416

caggtgcaat tggatgcagag cggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcata atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180

agcccagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt accgcgatgt attattgctc gcgtgttcat 300

atcatccagc cggcgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctca 378

<210> 417

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 417

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc 60

attacctga gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 418

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser



Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455

<210> 419  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 419

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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



atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840  
 gaggtcaagt tcaactgcta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tectcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tectctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 421

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 421

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tgcggtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatctct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaaaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 cccgggagg ccaaggtgca gtggaaggig gacaacgccc tgcaagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 422

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Asn Tyr Trp Ile Ala Asn Tyr Trp Ile Ala

1                    5                    10

<210> 423

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 423

Ile Ile Tyr Pro Gly Leu Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 424

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 425

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

1                    5

<210> 426

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 426

Tyr Pro Gly Leu Ser Asp

1                    5

<210> 427



<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1

5

10

15

Val

<210> 428

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 429

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1

5

<210> 430

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1

5

<210> 431

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 431

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 432

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Gly Ala Ser

1

<210> 433

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5

<210> 434

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Leu Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 435  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 435

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

1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 436  
 <211> 378  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 436

caggtgcaat tggatgcagag cggatgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccgg gtctgagcga caccatctat 180

agcccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cggcgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 437

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 437

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc 60

attacctga gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcaactg aactgttcac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 438

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 438

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

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

65	70	75	80
Leu	Gln	Trp	Ser
Ser	Ser	Leu	Lys
Ala	Ser	Asp	Thr
Ala	Met	Tyr	Tyr
Cys			
85	90	95	

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 130 135 140

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335

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



Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 440

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 440

caggtgcaat tggatgcagag cggatgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tgccttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcac c atctaccgg gtctgagcga caccatctat 180

agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccage cgcctctcgt ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctec 420  
 tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480  
 gaaccggtga cggatgctgt gaactcagge gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540  
 gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggatgaccgt gcctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660  
gacaagagag ttgagcccaa atctttgtac aaaactcaca catgcccacc gtgccagca 720  
cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780  
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840  
gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tectcaccgt cctgcaccag 960  
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagcct cccagcccc 1020

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140  
ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
aagaccacgc ctcccgtgt ggaactccgac ggctccttct tectctacag caagctcacc 1260  
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320  
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 441

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 441

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggca tgcgtgacc 60  
attacctga gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tetgcaaccg 240  
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctcca gcgtgttcat ctcccccc 360  
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tgcagagcgg caacagccag 480  
gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 442

<211> 5

<212> PRT



<213> Homo sapiens

<400> 442

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 443

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Ile Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 444

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 445

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 446

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Tyr Pro Gly Gly Ser Asp

1 5

<210> 447

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 448

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 449

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 450

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 451

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 451  
 Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 1                    5  
 <210> 452  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 452  
 Gly Ala Ser  
 1  
 <210> 453  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 453  
 Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 1                    5  
  
 <210> 454  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 454  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
  
 50                    55                    60



caggtgcaat tggcagag cggtgaggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcagtg gatgggcac atctaccgg gtggcagcga caccatctat 180  
 agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcag accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccage cgccgtctgc ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 457

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 457

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tetatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 458

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 458

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









tccaagagca ccctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cgggtgctgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtagaccgt gccctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgccagca 720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780

atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctcttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 461

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 461

gatatacaga tgacceagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tgcggtgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat ctccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgcc tgcaagcgg caacagccag 480

gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt

642

<210> 462

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 462

Asn Tyr Trp Ile Ala

1                    5

<210> 463

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 463

Ile Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 464

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 464

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 465

<211

> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

1                    5

<210> 466  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 466  
 Tyr Pro Gly Thr Ser Asp  
 1                    5

<210> 467  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 467  
 Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp  
 1                    5                    10                    15  
 Val

<210> 468  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 468  
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn  
 1                    5                    10

<210> 469  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 469

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser  
 1                    5

<210> 470  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 470

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 471

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 472

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Gly Ala Ser

1

<210> 473

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5

<210> 474

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

                  20                    25                    30

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

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 475

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 476

<211> 378  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 476  
 caggtgcaat tggcgcagag cggcgcgaa gtgaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcata atctaccgg gtaccagcga caccatctat 180  
 agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcga accgcgatgt attattgccc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cggcgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 477  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 477  
 gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgcttagcgc gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 478  
 <211> 456  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 478  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30

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



Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350  
  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415  
  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 420 425 430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455  
 <210> 479  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 479  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile



35 40 45  
 Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 480

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 480

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtcggaa gtgaaaaaac cgggcaaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatac atctaccggg gtaccagcga caccatctat 180  
 agccccgact ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcmc gcgtgttcat 300

atcatccagc cgcctctgct ttggctttac aacgctatgg atgtttgggg ccaagccacc 360

ctgggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaacctec 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cgggtgctgga gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctccagcagc tggtagaccg gccctccagc 600

agcttgggca cccagacctc catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc 780

atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc gtgggtgggg acgtgagcca cgaagacct 840

gaggtcaagt tcaactggta cgtggcaggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggctcagc tcctcacctg cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtgcca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgagct 1320

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 481

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 481

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggg gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgtccca gcgtgttcat ctccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 482  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 482  
 Asn Tyr Trp Ile Ala  
 1 5  
 <210> 483  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 483  
 Ile Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 484  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 484  
 Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp  
 1 5 10 15  
 Val

<210> 485  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 485

Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

1                    5

<210> 486

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 486

Tyr Pro Gly Ser Ser Asp

1                    5

<210> 487

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 487

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 488

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 489

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 490

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 491

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 491

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 492

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

Gly Ala Ser

1

<210> 493

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 494

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 494

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

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

<210> 495

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 496

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 496

caggtgcaat tggcgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcatc atctaccgg gtagcagcga caccatctat 180

agcccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgatgt attattgcmc gcgtgttcat 300

atcatccagc cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctca 378

<210> 497

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 497

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgctgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300

ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 498

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
 100 105 110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125  
  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
 130 135 140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145 150 155 160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
 165 170 175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
 180 185 190  
  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
 195 200 205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
 210 215 220  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 225 230 235 240  
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255  
  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val



260 270  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320  
  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380  
  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 420 425 430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445  
  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455  
 <210> 499  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 499  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30

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

Phe Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 500

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 500

caggtgcaat tgggtgcagag cggtgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt

60

agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120

ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatc atctaccgg gtagcagcga caccatctat 180

agcccagact ttcaggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgat 240

ctgcaatgga gcagcctgaa agcagcagat acccgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300

atcatccage cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360

ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaacctec 420

tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttccc 540

gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtagcct gccctccage 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg 660

gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagea 720

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc 780

atgatctccc ggacctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct 840

gaggtcaagt tcaactgta cgtggcggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900

cgggaggagc agtacaacg cacgtaccgg gtggtcagcg tcctcacgt cctgcaccag 960

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagcccc 1020

atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacacctg 1080

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc 1140

ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200

aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1260

gtggacaaga gcaggtgga gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320

ctgcacaacc actacagca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 501

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 501

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggca tcgctgacc 60

attacctga gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactatt aatcttcggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tctgcaaccg 240

gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttggccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600  
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 502  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 502  
 Thr Thr Trp Val Ala  
 1 5  
 <210> 503

<211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 503  
 Ile Ile Tyr Pro Gly Leu Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 504  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 504  
 Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp  
 1 5 10 15  
 Val

<210> 505

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 505

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Thr

1 5

<210> 506

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 506

Tyr Pro Gly Leu Ser Asp

1 5

<210> 507

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 507

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 508

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 509

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 509

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 510

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 510

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1 5

<210> 511

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 512

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Gly Ala Ser

1

<210> 513

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1 5

<210> 514

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

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

<210> 515

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

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





<400> 518

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Thr  
                   20                    25                    30  
 Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Leu Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr  
                   130                    135                    140  
 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro  
 145                    150                    155                    160  
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val  
                   165                    170                    175  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser  
                   180                    185                    190  
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile  
                   195                    200                    205  
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val  
                   210                    215                    220  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
                   225                    230                    235                    240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 245 250 255  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 260 265 270  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 275 280 285  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 290 295 300  
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 305 310 315 320  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 325 330 335  
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 340 345 350  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 355 360 365  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 370 375 380  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 385 390 395 400  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 405 410 415  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 420 425 430  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 435 440 445  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455  
 <210> 519  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 519

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
                   85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                   100                    105                    110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                   115                    120                    125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                   130                    135                    140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
                   145                    150                    155                    160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                   165                    170                    175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                   180                    185                    190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                   195                    200                    205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210

<210> 520

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 520

gaggtgcaat tggatgcagag cggatgacgaa gtgaaaaaac cgggacgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttcaact accacttggg ttgcttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagt gatgggcatt atctaccgg gtctgagcga caccatctat 180  
 agcccagact ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccage cgcctctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaaggcacc 360  
  
 ctggtgactg ttagctcagc ctccaccaag ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc 420  
 tccaagaca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggatcaagga ctacttcccc 480  
 gaaccggtga cggatgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540  
 gctgtcttac agtctcagg actctactcc ctgagcagcg tggatgaccgt gccctccage 600  
 agcttgggca cccagacct catctgcaac gtgaatcaca agcccagca caccaagggtg 660  
 gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720  
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc 780  
  
 atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840  
 gaggtcaagt tcaactgga cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900  
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg gtggtcagcg tectcaccgt cctgcaccag 960  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggcttcca acaaagccct cccagccccc 1020  
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080  
 ccccatecc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc 1140  
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200  
  
 aagaccacgc ctcccgtgt ggactccgac ggctccttct tctctacag caagctcacc 1260  
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt 1320  
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1368

<210> 521

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 521

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggca tcgctgacc 60

attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120  
 ggcaaagcgc cgaactatt aatctacggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180

cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcacctga ccattagctc tetgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360  
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tgcaagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 522  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 522  
 Asn Tyr Trp Ile Ala  
 1 5  
 <210> 523  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 523  
 Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 524  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 524  
 Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp

1                    5                    10                    15  
 Val

<210> 525  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 525

Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr  
 1                    5

<210> 526  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 526

Tyr Pro Gly Gln Ser Asp  
 1                    5

<210> 527  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 527

Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala Met Asp  
 1                    5                    10                    15

Val

<210> 528  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 528

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

<210> 529

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 529

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1                    5

<210> 530

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 530

Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe Thr

1                    5

<210> 531

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 531

Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1                    5

<210> 532

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 532

Gly Ala Ser

1

<210> 533

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 533

Ser Ile Thr Glu Leu Phe

1                    5

<210> 534

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 534

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1                   5                   10                   15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20                   25                   30

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

35                   40                   45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50                   55                   60

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

65                   70                   75                   80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85                   90                   95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100                   105                   110

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

115                   120                   125

<210> 535

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 535

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1                   5                   10                   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

20                   25                   30

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

35                   40                   45



Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 536

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 536

gaggtgcaat tgggtgcagag cgggtcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gctccggata tagcttctct aactactgga tgccttgggt gcgccagatg 120  
 ccgggcaaag gtctcgagtg gatgggcac c atctaccgg gtcaaagcga caccatctat 180

agccccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 240  
 ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcga accgcgatgt attattgcgc gcgtgttcat 300  
 atcatccagc cggcgtctgc ttggtcttac aacgctatgg atgtttgggg ccaagcacc 360  
 ctggtgactg ttagctca 378

<210> 537

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 537

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaactatt aatctacggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180  
 cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240  
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcaactg aactgttcac ctttgccag 300  
 ggcacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 538

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 538

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gln Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val His Ile Ile Gln Pro Pro Ser Ala Trp Ser Tyr Asn Ala

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val



<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Glu Leu Phe

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

                  165                    170                    175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

                  180                    185                    190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

                  195                    200                    205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 540

<211> 1368

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 540

```

gaggtgcaat  ttgtgcagag  cggtgcbgaa  gtgaaaaaac  cgggcbgaaag  cctgaaaatt      60
agctgcaaag  gctccggata  tagcttctct  aactactgga  tcgcttgggt  gcgccagatg     120
ccgggcaaag  gtctcgagtg  gatgggcata  atctaccbgb  gtcaaagcga  caccatctat     180
agccccgagct  ttcbgggcca  ggtgaccatt  agcbgbgata  aaagcatcag  caccgbctat     240

ctgcaatgga  gcagcbtgaa  agcbgbgat  accgbgatgt  attattgcbg  gcbgtgttcat    300
atcatccagc  cbcbgbctgc  ttgbctttac  aacgbtatgg  atgtttgggg  ccaagbcacc     360
ctgbtgactg  ttagctcbgc  ctccaccaag  ggtccatcbg  tcttccccct  gcbaccctcc     420
tccaagagca  cbcttggggg  cacagcbggc  ctgggbctgc  ttgbtcaagga  ctacttcccc     480
gaaccgbtg  cbgtgtcbtg  gaactcbggc  gcbctgacca  gcbgbcbtgca  caccttcbcbg    540
gbtgbcttac  agtcbctcag  actctactcc  ctcbgcagcb  ttgbtgaccgt  gcbctcbcbgc    600
agcttgggca  cbcbgacct  catctgcaac  gtgaatcaca  agcbcbgcaa  caccaagbtg     660

gacaagagag  ttgagcbcaa  atcttgbtac  aaaactcaca  catgcbcbcc  gtgcbcbgca     720
cbtgaaactc  tggggggacc  gtcagttctc  ctcttcbccc  caaaacbbca  ggacaccctc     780
atgatctccc  ggacccctga  ggtcacatgc  gtgbtgbtgg  acbtgagbca  cbgaagaccct    840
gagbtcaagt  tcaactgbta  cbtggbcbgc  gtgbgagbtg  ataatgcbca  gacaaagcbg     900
cbgggagbgb  agtacaacag  cacbtaccgb  gtgbtcbgb  tcttcbcbgt  cbtgbcbcbg     960
gactgbctga  atgbcaagga  gtacaagbtg  aagbtctcca  acaaaacbbt  cbcbgcbccc    1020
atcbgagaaa  cbatctcbca  agcbcaaaggb  cbcbcbcbg  aaccacagbt  gtacaccctg    1080

cbcbcbatcc  gbgagbgbat  gaccaagaac  cbgbtcbgcb  tgacctgbct  gbtcaaagbc    1140
ttctatcbca  gcbgacatcb  cbtggbagbtg  gagagcaatg  gcbgcbcbgga  gaacaactac    1200
aagaccacbc  ctcbcbgtgt  ggbactcbgcb  ggbtcbctct  tctcttacag  caagbtcbcb     1260
gtgbgacaaga  gcbgbtggbca  gcbggggaac  gtcttctcat  gbtcbgbtat  gcbtgagbct     1320
ctgbcaaac  actacacgca  gaagacbbt  tcbctgtctc  cbgggtaaa      1368

```

<210> 541

<211> 642

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 541

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgca gagccagcca gtctatttct acttacctga actggtacca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgaactatt aatctacggt gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc	180
cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttaccctga ccattagctc tetgeaaccg	240
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctatcactg aactgttcac ctttgccag	300
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat ctcccccc	360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caactctac	420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tcgagagcgg caacagccag	480
gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc	600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt	642