



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월29일  
(11) 등록번호 10-2669686  
(24) 등록일자 2024년05월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/46 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)  
C07K 16/36 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/468 (2013.01)  
C07K 16/2863 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7002909(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월29일  
심사청구일자 2023년02월06일
- (85) 번역문제출일자 2023년01월25일
- (65) 공개번호 10-2023-0019503
- (43) 공개일자 2023년02월08일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7036436  
원출원일자(국제) 2015년05월29일  
심사청구일자 2020년05월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2015/054107
- (87) 국제공개번호 WO 2015/181805  
국제공개일자 2015년12월03일
- (30) 우선권주장  
62/154,055 2015년04월28일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR102493430 B1  
US20150307594 A1  
WO2014082179 A1

- (73) 특허권자  
자임워크스 비씨 인코포레이티드  
캐나다, 브리티시 콜롬비아 브이5티 1취4,  
밴쿠버, 스위트 800, 이스트 4번 애비뉴 114
- (72) 발명자  
산체스, 마리오  
캐나다 브이6케이1제트9 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버 웨스트 세븐쓰 애비뉴 3157  
스프레더 폰 크로이텐스타인, 토마스  
캐나다 브이6케이1엑스1 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버 식쓰쓰 애비뉴 웨스트 2816  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 30 항

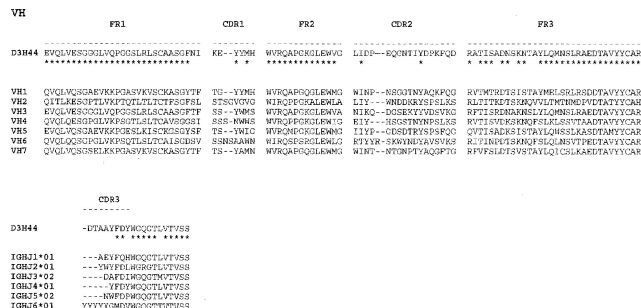
심사관 : 이미경

(54) 발명의 명칭 변형된 항원 결합 폴리펩티드 작제물 및 이의 용도

(57) 요약

본원은 제1 이중이량체 및 제2 이중이량체를 포함할 수 있는 항원 결합 폴리펩티드 작제물을 제공하고, 각 이중이량체는 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편 및 면역글로불린 경쇄 또는 이의 단편을 포함한다. 이중이량체 중 적어도 하나는 CH1 및/또는 CL 도메인 내의 하나 이상의 아미노산 변형, VH 및/또는 VL 도메인 내의 하나 이상의 (뒷면에 계속)

대표도



아미노산 변형, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 상기 변형된 아미노산(들)은 전형적으로 경쇄 및 중쇄 사이의 계면의 부분일 수 있으며, 변형되어 각각의 중쇄 및 목적 경쇄 사이의 우선적 쌍형성을 형성시키며, 이로써 이중이량체 쌍의 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄가 세포 내에서 공발현될 경우, 상기 제1 이중이량체의 상기 중쇄는 상기 경쇄 중 하나와, 다른 하나 보다 우선적으로 쌍형성한다. 유사하게, 상기 제2 이중이량체의 중쇄는 전형적으로, 제2 경쇄와, 제1 경쇄 보다 우선적으로 쌍형성한다.

(52) CPC특허분류

- C07K 16/32* (2013.01)
- C07K 16/36* (2013.01)
- A61K 2039/505* (2013.01)
- C07K 2317/24* (2013.01)
- C07K 2317/31* (2013.01)
- C07K 2317/515* (2013.01)
- C07K 2317/522* (2013.01)
- C07K 2317/55* (2013.01)
- C07K 2317/92* (2013.01)

(72) 발명자

**유로세브, 던야**

캐나다 비씨 브이5제트 4엔5 밴쿠버 웨스트 포틴쓰  
애비뉴 407-518

**툼-유, 스테이시 에이. 엘.**

캐나다 비씨 브이3이 0이4 코퀴틀럼 호리즌 드라이브  
3395

**코퍼, 애덤 루이스**

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 토레이 블러프  
드라이브 130-12758

**디안젤로, 이고르 에드문도 파울로**

캐나다 비씨 브이3에이취 4와이7 앤모어 슈거 마운  
틴 웨이 1063

**추, 양-지에**

미국 94102 캘리포니아주 샌 프란시스코 마켓 스트  
리트 1390 아파트먼트 1909

**딕시트, 서지트 비마라오**

캐나다 비씨 브이7이 4엔3 리치몬드 클리퍼 코트  
11251

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 제1 이중이량체(H1-L1) 및 제2 이중이량체(H2-L2)를 포함하는 구조 H1-L1:H2-L2를 포함하는 다중특이적 또는 이중특이적 항원 결합 폴리펩티드 작제물이며,

제1 이중이량체(H1-L1)는 제1 인간 또는 인간화된 면역글로불린 G 중쇄 폴리펩티드 서열(H1) 및 제1 인간 또는 인간화된 면역글로불린 G 경쇄 폴리펩티드 서열(L1)을 포함하고, 제1 에피토프에 결합하는 제1 Fab 영역을 갖고; 제2 이중이량체(H2-L2)는 제2 인간 또는 인간화된 면역글로불린 G 중쇄 폴리펩티드 서열(H2) 및 제2 인간 또는 인간화된 면역글로불린 G 경쇄 폴리펩티드 서열(L2)을 포함하고, 제2 에피토프에 결합하는 제2 Fab 영역을 갖고; 여기서

제1 이중이량체의 H1 서열 또는 L1 서열 중 적어도 하나는 제2 이중이량체의 상응하는 H2 서열 또는 L2 서열과 구별되고,

H1 및 H2는 각각 적어도 중쇄 가변 도메인(V<sub>H</sub> 도메인) 및 중쇄 불변 도메인(C<sub>H1</sub> 도메인)을 포함하고,

L1 및 L2는 각각 적어도 경쇄 가변 도메인(V<sub>L</sub> 도메인) 및 경쇄 불변 도메인(C<sub>L</sub> 도메인)을 포함하고,

H1, H2, L1 및 L2는 각각 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하고, 여기서 H1은 L2와 비교하여 L1과 우선적으로 쌍형성하여 H1-L1을 형성하거나, H2는 L1과 비교하여 L2와 우선적으로 쌍형성하여 H2-L2를 형성하거나, 또는 둘 다를 형성하고,

제1 및 제2 이중이량체의 제1 및 제2 Fab 영역의 시차 주사 열량측정(differential scanning calorimetry)에 의하여 결정된 용융 온도 (T<sub>m</sub>)에 의해 측정되는 열 안정성은, 아미노산 변형이 없는 상응하는 이중이량체의 T<sub>m</sub>의 0, 1, 또는 1.5°C 이내이고,

H1, L1, H2 및 L2는 a) 내지 f) 중 어느 하나의 카바트(Kabat) 넘버링 시스템에 따라 확인된 위치에서의 하기 아미노산 변형을 하나 이상 포함하는, 작제물:

- a) 아미노산 치환 124R 및 172T를 포함하는 H1, 아미노산 치환 133G, 174R 및 176D를 포함하는 L1, 아미노산 치환 124E 및 172R을 포함하는 H2, 및 아미노산 치환 133G 및 176R을 포함하는 L2;
- b) 아미노산 치환 139W, 143E, 145T 및 179E를 포함하는 H1, 아미노산 치환 116A, 124R, 135V 및 178R을 포함하는 L1, 아미노산 치환 179K를 포함하는 H2, 및 아미노산 치환 124E, 135W, 160E 및 180E를 포함하는 L2;
- c) 아미노산 치환 124A, 143F 및 179K를 포함하는 H1, 아미노산 치환 124E, 133W, 176T, 178L 및 180E를 포함하는 L1, 아미노산 치환 124W, 143E, 145T 및 179E를 포함하는 H2, 및 아미노산 치환 124R, 133A, 176T 및 178R을 포함하는 L2;
- d) 아미노산 치환 143E, 145T 및 179E를 포함하는 H1, 아미노산 치환 124R 및 178R을 포함하는 L1, 아미노산 치환 143R을 포함하는 H2, 및 아미노산 치환 124E 및 133E를 포함하는 L2;
- e) 아미노산 치환 143E, 145T 및 179E를 포함하는 H1, 아미노산 치환 124R 및 178R을 포함하는 L1, 아미노산 치환 179R을 포함하는 H2, 및 아미노산 치환 124E, 178E 및 180E를 포함하는 L2; 및
- f) 아미노산 치환 143E, 145T 및 179E를 포함하는 H1, 아미노산 치환 124R 및 178R을 포함하는 L1, 아미노산 치환 179K를 포함하는 H2, 및 아미노산 치환 124E 및 180E를 포함하는 L2.

청구항 2

제1항에 있어서, H1은 아미노산 치환 124R 및 172T를 포함하고, L1은 아미노산 치환 133G, 174R 및 176D를 포함하고, H2는 아미노산 치환 124E 및 172R을 포함하고, L2는 아미노산 치환 133G 및 176R을 포함하는 것인, 작제물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, H1은 아미노산 치환 139W, 143E, 145T 및 179E를 포함하고, L1은 아미노산 치환 116A, 124R, 135V 및 178R을 포함하고, H2는 아미노산 치환 179K를 포함하고, L2는 아미노산 치환 124E, 135W, 160E 및 180E를 포함하는 것인, 작제물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, H1은 아미노산 치환 124A, 143F 및 179K를 포함하고, L1은 아미노산 치환 124E, 133W, 176T, 178L 및 180E를 포함하고, H2는 아미노산 치환 124W, 143E, 145T 및 179E를 포함하고, L2는 아미노산 치환 124R, 133A, 176T 및 178R을 포함하는 것인, 작제물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, H1은 아미노산 치환 143E, 145T 및 179E를 포함하고, L1은 아미노산 치환 124R 및 178R을 포함하고, H2는 아미노산 치환 143R을 포함하고, L2는 아미노산 치환 124E 및 133E를 포함하는 것인, 작제물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, H1은 아미노산 치환 143E, 145T 및 179E를 포함하고, L1은 아미노산 치환 124R 및 178R을 포함하고, H2는 아미노산 치환 179R을 포함하고, L2는 아미노산 치환 124E, 178E 및 180E를 포함하는 것인, 작제물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, H1은 아미노산 치환 143E, 145T 및 179E를 포함하고, L1은 아미노산 치환 124R 및 178R을 포함하고, H2는 아미노산 치환 179K를 포함하고, L2는 아미노산 치환 124E 및 180E를 포함하는 것인, 작제물.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, L1 및 L2는 카파 경쇄인, 작제물.

**청구항 9**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, H1, H2, L1 및 L2가 세포 또는 포유동물 세포에서 공발현되거나, H1, H2, L1 및 L2가 무세포 발현계에서 공발현되거나, H1, H2, L1 및 L2가 공생성되거나, 또는 H1, H2, L1 및 L2가 산화환원 생성 방법을 통하여 공생성되는 경우, H1은 L2와 비교하여 L1과 우선적으로 쌍형성하고, H2는 L1과 비교하여 L2와 우선적으로 쌍형성하는, 작제물.

**청구항 10**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 H1-L1 또는 H2-L2 이중이량체 쌍의 쌍형성은, 아미노산 변형이 없는 상응하는 H1-L1 또는 H2-L2 이중이량체 쌍에서 관찰된 각각의 쌍형성보다 더 큰, 작제물.

**청구항 11**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 각 이중이량체가 결합하는 항원에 대한 각 이중이량체의 친화도는, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 또는 FACS에 의해 측정시, 동일한 항원에 대한 각각의 비변형된 이중이량체의 친화도의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50배 이내인, 작제물.

**청구항 12**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 제1 CH3 서열 및 제2 CH3 서열을 포함하는 Fc를 추가로 포함하고, 여기서 제1 CH3 서열은 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서 제1 이중이량체와 결합되고, 제2 CH3 서열은 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서 제2 이중이량체와 결합되는, 작제물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, Fc는 인간 Fc, 인간 IgG1 Fc, 인간 IgA Fc, 인간 IgG Fc, 인간 IgD Fc, 인간 IgE Fc, 인간 IgM Fc, 인간 IgG2 Fc, 인간 IgG3 Fc 또는 인간 IgG4 Fc인, 작제물.

**청구항 14**

제12항에 있어서, Fc는 이종이량체 Fc인, 작제물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, Fc는 CH3 서열 중 적어도 하나에서의 하나 이상의 변형을 포함하는, 작제물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, Fc는, 야생형 동종이량체 Fc에 필적하는 안정성을 갖는 이종이량체 Fc의 형성을 촉진하는, CH3 서열의 적어도 하나에서의 하나 이상의 변형을 포함하는, 작제물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, Fc는

i) 제1 Fc 폴리펩티드에서의 변형 L351Y\_F405A\_Y407V 및 제2 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T366L\_K392M\_T394W를 갖는 이종이량체 IgG1 Fc;

ii) 제1 Fc 폴리펩티드에서의 변형 L351Y\_F405A\_Y407V 및 제2 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T366L\_K392L\_T394W를 갖는 이종이량체 IgG1 Fc;

iii) 제1 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V 및 제2 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T350V\_T366L\_K392L\_T394W를 갖는 이종이량체 IgG1 Fc;

iv) 제1 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V 및 제2 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T350V\_T366L\_K392M\_T394W를 갖는 이종이량체 IgG1 Fc; 또는

v) 제1 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T350V\_L351Y\_S400E\_F405A\_Y407V 및 제2 Fc 폴리펩티드에서의 변형 T350V\_T366L\_N390R\_K392M\_T394W를 갖는 이종이량체 IgG1 Fc

를 포함하고, 상기 Fc 폴리펩티드에서의 잔기의 넘버링은 EU 넘버링 시스템을 따르는, 작제물.

**청구항 18**

제12항에 있어서, Fc는 적어도 하나의 CH2 서열을 추가로 포함하는, 작제물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, Fc의 CH2 서열은 하나 이상의 변형을 포함하는, 작제물.

**청구항 20**

제12항에 있어서, Fc는 Fc-감마 수용체의 선택적 결합을 촉진하는 하나 이상의 변형을 포함하는, 작제물.

**청구항 21**

제12항에 있어서, Fc는 하나 이상의 링커에 의해 이종이량체에 결합되거나, Fc는 하나 이상의 링커에 의해 H1 및 H2에 결합되고, 여기서 하나 이상의 링커는 하나 이상의 폴리펩티드 링커인, 작제물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 항체 힌지 영역을 포함하거나 여기서 하나 이상의 링커는 하나 이상의 IgG1 힌지 영역을 포함하는, 작제물.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 변형을 포함하는, 작제물.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 하나 이상의 변형은 Fc-감마 수용체의 선택적 결합을 촉진하는, 작제물.

**청구항 25**

제12항에 있어서, 치료제 또는 약물 모이어티에 접합되는, 작제물.

**청구항 26**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 작제물을 암호화하는 적어도 하나의 서열을 포함하는, 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 단리된 폴리뉴클레오티드의 세트.

**청구항 27**

제26항의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트 중 하나 이상을 포함하는, 벡터 또는 벡터의 세트.

**청구항 28**

제26항의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트를 포함하는, 단리된 세포.

**청구항 29**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 작제물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암, 자가면역 질환, 염증성 장애, 또는 감염성 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

**청구항 30**

숙주 세포 배양물로부터 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 작제물을 수득하는 방법으로서,

- (a) 상기 작제물을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 적어도 하나의 숙주 세포를 포함하는 숙주 세포 배양물을 수득하는 단계; 및
- (b) 숙주 세포 배양물로부터의 작제물을 회수하는 단계를 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2014년 5월 28일 출원된 미국 가특허원 제62/003,663호, 및 2015년 4월 28일 출원된 미국 가특허원 일련번호 제62/154,055호에 대한 우선권의 이점을 청구하며, 이는, 모든 목적을 위해 이의 전문이 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0003] 본 출원은 하기와 관련된다: PCT/CA2013/050914 (2013년 11월 28일 출원), 미국 가출원 번호 61/730,906 (2012년 11월 28일 출원), 미국 가출원 번호 61/761,641 (2013년 2월 6일 출원), 미국 가출원 번호 61/818,874 (2013년 5월 2일 출원), 및 미국 가출원 번호 61/869,200 (2013년 8월 23일 출원) (이의 전체 개시내용은 본원에 그 전체가 참고로 다목적으로 본원에 편입됨).

[0004] **서열 목록**

[0005] 본원은 ASCII 형식으로 전자 형식으로 제출되어, 그 전체가 참조로 본원에 편입된 서열 목록을 함유한다. 2015년 5월 29일 금요일 생성된 상기 ASCII 사본은 97993-945204(000110PC)\_SL.txt로 언급되고 27,012 바이트 크기이다.

**배경 기술**

[0006] 이중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 에피토프는 상동한 항원 상에 있을 수 있거나, 각 에피토프는 상이한 항원 상에 있을 수 있다. 이중특이적 항체의 특성은 이를 다양한 치료적 적용을 위한 유용한 도구가 되게 하며, 여기서 질환의 치료에서 1개 초과 분자를 표적화하거나 수집하는 치료적 이점이 있다. 이중특이적 항체를 형성하는 접근 중 하나는 2개의 고유 항체 중쇄 및 2개의 고유 항체 경쇄 중 동시 발현을 포함할 것이다. 항체 중쇄가 상대적으로 무작위의 방식으로 항체 경쇄와 결합하도록 진화하였으므로, 야생형과 유사한 형식으로 이중특이적 항체를 올바르게 형성하는 것은 난점으로 남아있다. 이러한 무작위한 쌍형성의 결과로서, 2개의 항체 중쇄 및 2개의 항체 경쇄의 동시 발현은 중쇄 - 경쇄 쌍형성의 스ক্র램블링

(scrambling)을 자연스럽게 유도한다. 이러한 오류쌍형성은 이중특이적 치료의 생성에 대한 주요 난점으로 남아 있으며, 동중성 쌍형성은 양호한 제조가능성 및 생물학적 효능에 대한 필수적 요건이다.

- [0007] 특정 항체 경쇄 또는 단편은 특정 항체 중쇄 또는 단편과 쌍형성하는 이중특이적 항체를 제조하기 위한 몇몇의 접근이 기술되었다. 이러한 문제를 해결하기 위한 다양한 접근의 고찰은 하기에서 발견될 수 있다: Klein et al., (2012) mAbs 4:6, 1-11. 국제 특허 출원 번호 PCT/EP2011/056388 (WO 2011/131746)는 비대칭적 돌연변이가 환원 조건 하에서 항원 처리 상의 2개의 단일특이적 IgG4- 또는 IgG4-유사 항체 사이의 방향성의 “Fab-아암” 또는 “절반-분자” 교환을 구동하기 위하여 2개의 단일특이적 개시 단백질의 CH3 영역에 도입되는, 이중이량체 단백질을 생성하기 위한 시험관내 방법을 기술한다.
- [0008] Schaefer et al. (Roche Diagnostics GmbH)는 하기를 기술한다: 기존의 항체로부터 유도된 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를, 인공 링커 없이 인간 2가 이중특이적 IgG 항체로 조립하는 방법을 기술한다 (PNAS (2011) 108(27): 11187-11192). 상기 방법은 이중특이적 항체의 1/2의 항원-결합 단편 (Fab) 내의 중쇄 및 경쇄 도메인을 교환하는 것을 포함한다.
- [0009] Strop et al. (Rinat-Pfizer Inc.), 2개의 관심 항체를 별도로 발현 및 정제함으로써, 그리고 이후 특정 산화 환원 조건 하에서 이들을 함께 혼합함으로써 안정한 이중특이적 항체를 생성하는 방법을 기술한다 (J. Mol. Biol. (2012) 420:204-19).
- [0010] Zhu et al. (Genentech)는 불변 도메인이 완전히 없는 변이체 도메인 항체 단편으로 구성된 디아아디 약제물의 VL/VH 계면에서의 돌연변이체를 가공하였고, 이중이량체 디아바디를 생성하였다 (Protein Science (1997) 6:781-788). 유사하게, Igawa et al. (Chugai) 또한 디아바디의 배좌 이성질화를 억제하고 선택적 발현을 촉진하기 위한, 단일쇄 디아바디의 VL/VH 계면에서의 돌연변이체를 가공하였다 (Protein Engineering, Design & Selection (2010) 23:667-677).
- [0011] 미국 특허 공보 번호 2009/0182127 (Novo Nordisk, Inc.)는 한 쌍의 경쇄가 다른 한 쌍의 중쇄와 상호작용하는 능력을 감소시키는, 경쇄-중쇄 쌍의 Fc 계면 및 CH1:CL 계면에서의 아미노산 잔기를 변형시킴으로써 이중특이적 항체의 형성을 기술한다.
- [0012] 미국 특허 공보 번호 2014/0370020 (Chugai)는 하진된 아미노산을 갖는 이러한 영역 사이에서의 계면 상에 존재하는 아미노산을 치환함으로써 항체의 CH1 및 CL 영역 사이의 결합을 조절하는 것을 기술한다.
- [0013] **요약**
- [0014] 적어도 하나의 제1 이중이량체 및 제2 이중이량체를 포함하는 단리된 항원 결합 폴리펩티드 약제물이 본원에 기술되며, 상기 제1 이중이량체는 제1 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H1), 및 제1 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L1)를 포함하고; 상기 제2 이중이량체는 제2 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H2), 및 제2 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L2)을 포함하고, 여기서 상기 제1 이중이량체의 H1 또는 L1 서열 중 적어도 하나는 제2 이중이량체의 상응하는 H2 또는 L2 서열과 구별되고, H1 및 H2 각각은 적어도 하나의 중쇄 가변 도메인 (V<sub>H</sub> 도메인) 및 중쇄 불변 도메인 (C<sub>H1</sub> 도메인)을 포함하고; L1 및 L2 각각은 적어도 하나의 경쇄 가변 도메인 (V<sub>L</sub> 도메인) 및 경쇄 불변 도메인 (C<sub>L</sub> 도메인)을 포함하고; 그리고 적어도 하나의 H1, H2, L1 및 L2는 적어도 하나의 불변 도메인 및/또는 적어도 하나의 가변 도메인 중 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하고, 여기서 H1은 L2와 비교하여, 우선적으로 L1과 쌍을 이루고, H2는 L1과 비교하여, 우선적으로 L2와 쌍을 이룬다.
- [0015] 일부 양태에서, 약제물은 이중이량체 Fc를 추가로 포함하고, 상기 Fc는 적어도 2개의 C<sub>H3</sub> 서열을 포함하고, 여기서 상기 Fc는 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서, 상기 제1 이중이량체 및 상기 제2 이중이량체에 결합되며, 상기 이량체화된 C<sub>H3</sub> 서열은 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의하여 측정 시 약 68°C 이상의 용융 온도 (T<sub>m</sub>)를 갖고, 상기 약제물은 이중특이적이다.
- [0016] 일부 양태에서, 적어도 하나의 아미노산 변형은 표 또는 실시예에 나타난 적어도 하나의 아미노산 변형으로부터 선택된다.
- [0017] 일부 양태에서, H1은 L2와 비교하여, L1과 우선적으로 쌍형성하고, H2는 L1와 비교하여, L2와 우선적으로 쌍형성한다 (H1, H2, L1 및 L2가 세포 또는 포유동물 세포와 공발현하거나, H1, H2, L1 및 L2가 무세포 발현계에서 공발현하거나, 또는 H1, H2, L1 및 L2가 공생성되거나, 또는 H1, H2, L1 및 L2가 산화환원 생성 방법을 통하여 공생성될 경우).

- [0018] 일부 양태에서, 적어도 하나의 H1, H2, L1 및 L2는  $V_H$  및/또는  $V_L$  도메인의 적어도 하나의 아미노산 변형 및  $C_{H1}$  및/또는  $C_L$  도메인의 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하여, H1은 L2와 비교하여 L1과 우선적으로 쌍형성하고/하거나, H2는 L1과 비교하여 L2와 우선적으로 쌍형성한다.
- [0019] 일부 양태에서, H1이  $C_{H1}$  도메인 내의 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함할 경우, L1 및 L2 중 적어도 하나는  $C_L$  도메인 내의 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하고/포함하거나; H1이  $V_H$  도메인 내의 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함할 경우, L1 및 L2 중 적어도 하나는  $V_L$  도메인 내의 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함한다.
- [0020] 일부 양태에서, H1, L1, H2, 및/또는 L2는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 아미노산 돌연변이를 포함한다. 일부 양태에서, H1, H2, L1 및 L2 중 적어도 하나는, 적어도 하나의 불변 도메인 및/또는 가변 도메인의 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 변형을 포함한다.
- [0021] 일부 양태에서, L1 및 L2 둘 모두가 H1 및 H2 중 적어도 하나와 공발현할 경우, H1-L1 및 H2-L2 이종이량체 쌍 중 적어도 하나의, 각각의 상응하는 H1-L2 또는 H2-L1 이종이량체 쌍의 것과의 상대적 쌍형성은 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 초과이고, 여기서 상기 변형된 H1-L1 또는 H2-L2 이종이량체 쌍의 상대적 쌍형성은, 적어도 하나의 아미노산 변형 없이 상응하는 H1-L1 또는 H2-L2 이종이량체 쌍에서 관찰된 각각의 상대적 쌍형성보다 더 크다.
- [0022] 일부 양태에서, 제1 이종이량체 및 제2 이종이량체 중 적어도 하나의 용융 온도 ( $T_m$ ) (DSF로 측정됨)로 측정시, 열 안정성은, 적어도 하나의 아미노산 변형 없이 상응하는 이종이량체의  $T_m$ 의 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10°C 이내이다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 각 이종이량체의 적어도 하나의 용융 온도 ( $T_m$ ) (DSF로 측정됨)로 측정시, 열 안정성은, 적어도 하나의 아미노산 변형 없이 상응하는 이종이량체의  $T_m$ 의 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10°C 이내이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 각 이종이량체의 적어도 하나의 용융 온도 ( $T_m$ ) (DSF로 측정됨)로 측정시, 열 안정성은, 적어도 하나의 아미노산 변형 없이 상응하는 이종이량체의  $T_m$ 의 약 0, 1, 2, 또는 3°C 이내이다.
- [0023] 일부 양태에서, 각 이종이량체의, 이것이 결합하는 항원에 대한 친화도는, 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 또는 FACS에 의하여 측정시 상동한 항원에 대한 각각의 비변형된 이종이량체의 친화도의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-배이다.
- [0024] 일부 양태에서, H1 및 L1 중 적어도 하나는 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 적어도 하나의 도메인을 포함하고, 이는 H1이 L2와 비교하여, L1과 쌍을 이룰 경우, 아미노산의 보다 큰 입체 상보성을 유발한다. 일부 양태에서, H2 및 L2 중 적어도 하나는 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 적어도 하나의 도메인을 포함하고, 이는 H2가 L1과 비교하여, L2와 쌍을 이룰 경우, 아미노산의 보다 큰 입체 상보성을 유발한다. 일부 양태에서, H1 및 L1 중 적어도 하나는 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 적어도 하나의 도메인을 포함하고, 이는 H1이 L2와 비교하여, L1과 쌍을 이룰 경우, 하전된 아미노산 간의 보다 큰 정전 상보성을 유발한다. 일부 양태에서, H2 및 L2 중 적어도 하나는 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 적어도 하나의 도메인을 포함하고, 이는 H2가 L1과 비교하여, L2와 쌍을 이룰 경우, 하전된 아미노산 간의 보다 큰 정전 상보성을 유발한다.
- [0025] 일부 양태에서, 의 적어도 하나의 아미노산 변형은 표 또는 실시예 중 적어도 하나에서 나타나는 돌연변이 세트이다.
- [0026] 일부 양태에서, 작제물은 추가로 적어도 2개의  $C_{H3}$  서열을 포함하는 Fc를 포함하고, 여기서 상기 Fc는 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서 상기 제1 이종이량체 및 상기 제2 이종이량체에 결합된다.
- [0027] 일부 양태에서, Fc는 인간 Fc, 인간 IgG1 Fc, 인간 IgA Fc, 인간 IgG Fc, 인간 IgD Fc, 인간 IgE Fc, 인간 IgM Fc, 인간 IgG2 Fc, 인간 IgG3 Fc, 또는 인간 IgG4 Fc이다. 일부 양태에서, Fc는 이종이량체 Fc이다. 일부 측면에서, Fc는  $C_{H3}$  서열의 적어도 하나에서 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 측면에서, 이량체화된  $C_{H3}$  서열은, DSC로 측정 시, 약 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 77.5, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 또는 85°C 이상의 용융 온도( $T_m$ )를 갖는다. 일부 양태에서, Fc는 생산된 경우 약 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 초과 순도로 형성되는 이종이량체이

거나; 또는 Fc는 발현된 경우 또는 단일 세포를 통해 발현된 경우 약 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 초과로 형성된 이중이량체이다. 일부 측면에서, Fc는 야생형 동종이량체 Fc에 필적하는 안정성을 갖는 이중이량체 Fc의 형성을 촉진하는 C<sub>H3</sub> 서열의 적어도 하나에서의 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 적어도 1개의 C<sub>H2</sub> 서열을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, Fc의 C<sub>H2</sub> 서열(들)은 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 측면에서, Fc는 Fc-감마 수용체의 선택적 결합을 촉진하기 위하여 하나 이상의 변형을 포함한다.

- [0028] 일부 구현예에서, Fc는 하기를 포함한다:
- [0029] i) 상기 제1 Fc 폴리펩티드에서 변형 L351Y\_F405A\_Y407V 및 상기 제2 Fc 폴리펩티드에서 변형 T366L\_K392M\_T394W를 갖는 이중이량체 IgG1 Fc;
- [0030] ii) 상기 제1 Fc 폴리펩티드에서 변형 L351Y\_F405A\_Y407V 및 상기 제2 Fc 폴리펩티드에서 변형 T366L\_K392L\_T394W를 갖는 이중이량체 IgG1 Fc;
- [0031] iii) 상기 제1 Fc 폴리펩티드에서 변형 T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V 및 상기 제2 Fc 폴리펩티드에서 변형 T350V\_T366L\_K392L\_T394W를 갖는 이중이량체 IgG1 Fc;
- [0032] iv) 상기 제1 Fc 폴리펩티드에서 변형 T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V 및 상기 제2 Fc 폴리펩티드에서 변형 T350V\_T366L\_K392M\_T394W를 갖는 이중이량체 IgG1 Fc; 또는
- [0033] v) 상기 제1 Fc 폴리펩티드에서 변형 T350V\_L351Y\_S400E\_F405A\_Y407V 및 상기 제2 Fc 폴리펩티드에서 변형 T350V\_T366L\_N390R\_K392M\_T394W를 갖는 이중이량체 IgG1 Fc;
- [0034] 일부 양태에서, Fc는 하나 이상의 링커에 의하여 이중이량체에 결합되거나, Fc는 하나 이상의 링커에 의하여 H1 및 H2에 결합된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 폴리펩티드 링커이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 항체 힌지 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 IgG1 힌지 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 변형은 Fc-감마 수용체의 선택적 결합을 촉진시킨다.
- [0035] 일부 양태에서, 적어도 하나의 아미노산 변형은 적어도 하나의 아미노산 돌연변이이거나, 적어도 하나의 아미노산 변형은 적어도 하나의 아미노산 치환이다.
- [0036] 일부 양태에서, H1, H2, L1, 및 L2의 서열은 인간 서열로부터 유래된다.
- [0037] 일부 양태에서, 작제물은 다중특이적이거나 이중특이적이다. 일부 양태에서, 작제물은 다가이거나 2가이다.
- [0038] 일부 양태에서, 본원에 기술된 이중이량체는 우선적으로 쌍형성되어 이중특이적 항체를 형성한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 중쇄 폴리펩티드 서열 H1 및 H2는 중쇄 불변 도메인 (C<sub>H1</sub> 도메인), C<sub>H2</sub> 도메인, 및 C<sub>H3</sub> 도메인을 포함하는 전장 중쇄 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체 내에서의 올바르게 쌍형성된 중쇄 및 경쇄(예컨대, H1-L1:H2-L2)의 백분율은 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 초과이다.
- [0039] 본원에 또한 기술된 것은 본원에 기술된 작제물 또는 중쇄 또는 경쇄를 암호화하는 적어도 하나의 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 단리된 폴리뉴클레오티드의 세트이다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트는 cDNA이다.
- [0040] 또한 본원에 기술된 것은, 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트 중 하나 이상을 포함하는 벡터 또는 벡터의 세트이다. 일부 양태에서, 벡터 또는 벡터의 세트는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 플라스미드, 다시스트론성 벡터, 바이러스 벡터, 비-에피솜 포유동물 벡터, 발현 벡터, 및 재조합 발현 벡터.
- [0041] 또한 본원에 기술된 것은 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트 또는 본원에 기술된 벡터 또는 벡터의 세트를 포함하는 단리된 세포이다. 일부 양태에서, 상기 세포는 혼성세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 HEK293 세포이다.
- [0042] 본원에 기술된 작제물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 기술된다. 일부 양

태에서, 상기 조성물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 추가로 포함한다: 완충제, 항산화제, 저분자량 분자, 약물, 단백질, 아미노산, 탄수화물, 지질, 킬레이트제, 안정제 및 부형제.

- [0043] 또한 본원에 기술된 것은, 대상체에서 질환 또는 장애 또는 암 또는 혈관 질환의 치료를 위한, 또는 약제의 제조에 있어서의, 본원에 기술된 작제물 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물의 용도이다.
- [0044] 또한 본원에 기술된 것은, 본원에 기술된 작제물 또는 본원에 기술된 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애 또는 암 또는 혈관 질환을 갖는 대상체의 치료 방법이다.
- [0045] 또한 본원에 기술된 것은 숙주 세포 배양물로부터의 본원에 기술된 작제물을 수득하는 방법이며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다: (a) 작제물을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 적어도 하나의 숙주 세포를 포함하는 숙주 세포 배양물을 수득하는 단계; 및 (b) 상기 숙주 세포 배양물로부터의 작제물을 회수하는 단계.
- [0046] 또한 본원에 기술된 것은 본원에 기술된 작제물을 수득하는 방법이며, 이는 하기 단계를 포함한다: (a) H1, L1, H2, 및 L2를 수득하는 단계; (b) H1이 L2와 비교하여 L1과 우선적으로 쌍형성하고, H2가 L1과 비교하여 L2와 우선적으로 쌍형성하도록 하는 단계; 및 (c) 작제물을 수득하는 단계.
- [0047] 또한 본원에 기술된 것은 본원에 기술된 작제물을 제조하는 방법을 포함한다: 적어도 하나의 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트를 수득하는 단계; 적어도 하나의 숙주 세포로의 도입을 위하여 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트의 각각의 최적 비율을 측정하는 단계 (여기서 최적 비율은 H1, L1, H2, 및 L2의 발현 상에서 형성된 오류쌍형성 H1-L2 및 H2-L1 이종이량체 쌍과 비교하여, H1, L1, H2, 및 L2의 발현 상에서 형성된 H1-L1 및 H2-L2 이종이량체 쌍의 양을 평가함에 의하여 측정됨); 바람직한 최적 비율을 선택하는 단계 (여기서 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트의 바람직한 최적 비율을 갖는 적어도 하나의 숙주 세포의 형질감염은 작제물의 발현을 유발함); 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트의 최적 비율로 적어도 하나의 숙주 세포를 형질감염하는 단계; 및 적어도 하나의 숙주 세포를 배양하여 작제물을 발현하는 단계.
- [0048] 일부 양태에서, 최적 비율의 선택은 일시적 형질감염 시스템에서의 형질감염에 의하여 측정된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 세트의 바람직한 최적 비율을 갖는 적어도 하나의 숙주 세포의 형질감염은 작제물의 최적 발현을 유발한다. 일부 양태에서, 작제물은 적어도 2개의 C<sub>H3</sub> 서열을 포함하는 Fc를 포함하고, 여기서 상기 Fc는 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서 상기 제1 이종이량체 및 상기 제2 이종이량체에 결합된다. 일부 양태에서, Fc는 임의로 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 이종이량체이다.
- [0049] 또한 본원에 기술된 것은 하기를 포함하는 데이터세트를 저장하는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체이다: 하기에서의 상보적 돌연변이를 나타내는 데이터: 제1 이종이량체 (제1 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H1) 및 제1 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L1)을 포함), 제2 이종이량체 (제2 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H2) 및 제2 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L2)을 포함), (여기서 H1 및 H2는 각각 적어도 하나의 중쇄 가변 도메인 (V<sub>H</sub> 도메인) 및 중쇄 불변 도메인 (C<sub>H1</sub> 도메인)을 포함하고; L1 및 L2는 각각 적어도 하나의 경쇄 가변 도메인 (V<sub>L</sub> 도메인) 및 경쇄 불변 도메인 (C<sub>L</sub> 도메인)을 포함하고; 그리고 상보적 돌연변이의 데이터세트는 표 또는 실시예에 열거된 상기 돌연변이 또는 상기 돌연변이의 하위세트를 나타내는 데이터를 포함함); 및 H1은 L2와 비교하여 L1과 우선적으로 쌍형성하고/하거나, H2는 L1과 비교하여 L2와 우선적으로 쌍형성하는 공산을 측정하는 컴퓨터 실행가능한 코드.
- [0050] 또한 본원에 기술된 것은 우선적 쌍형성을 측정하는 컴퓨터 실행 방법으로서, 상기 방법은, 하기 단계를 포함한다: 하기에서의 상보적 돌연변이를 나타내는 데이터를 포함하는 데이터세트를 수득하는 단계: 제1 이종이량체 (제1 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H1) 및 제1 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L1)을 포함), 제2 이종이량체 (제2 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H2) 및 제2 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L2)을 포함), (여기서 H1 및 H2는 각각 적어도 하나의 중쇄 가변 도메인 (V<sub>H</sub> 도메인) 및 중쇄 불변 도메인 (C<sub>H1</sub> 도메인)을 포함하고; L1 및 L2는 각각 적어도 하나의 경쇄 가변 도메인 (V<sub>L</sub> 도메인) 및 경쇄 불변 도메인 (C<sub>L</sub> 도메인)을 포함하고, 그리고 상보적 돌연변이의 데이터세트는 표 또는 실시예에 열거된 상기 돌연변이 상기 돌연변이의 하위세트를 나타내는 데이터를 포함함); 및 H1은 L2와 비교하여 L1과 우선적으로 쌍형성하고/하거나, H2는 L1과 비교하여 L2와 우선적으로 쌍형성하는 공산을 컴퓨터 프로세서로 측정하는 단계. 일부 양태에서, 상기 방법은 추가로 본원에 기술된 작제물을 생성하는 단계를 포함한다.
- [0051] 또한 본원에 기술된 것은 이중특이적 항원 결합 폴리펩티드 작제물을 생성하는 방법이고, 상기 이중특이적 작제

물은 하기를 포함하고: 제1 이중이량체 (제1 단일특이적 항원 결합 폴리펩티드 유래의 제1 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H1) 및 제1 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L1)을 포함), 제2 이중이량체 (제2 단일특이적 항원 결합 폴리펩티드 유래의 제2 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 서열 (H2) 및 제2 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드 서열 (L2)을 포함), (여기서 H1 및 H2는 각각 적어도 하나의 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$  도메인) 및 중쇄 불변 도메인 ( $C_H$  도메인)을 포함하고; L1 및 L2는 각각 적어도 하나의 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$  도메인) 및 경쇄 불변 도메인 ( $C_L$  도메인)을 포함함), 상기 방법은 하기를 포함한다: 본원에 기술된 데이터세트로부터의 하나 이상의 상보적 돌연변이를 상기 제1 이중이량체 및/또는 제2 이중이량체로 도입하는 단계; 및 상기 제1 이중이량체 및/또는 제2 이중이량체를 적어도 하나의 숙주 세포 내에서 공발현하여, 이중특이적 작제물을 포함하는 발현 생성물을 생성하는 단계.

[0052] 일부 양태에서, 상기 방법은 추가로, 상보적 돌연변이의 바람직한 하위세트를 선택하기 위하여 기타 폴리펩티드 생성물과 비교하여 발현 생성물 내에서 이중특이적 작제물의 양을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 이중특이적 작제물은 기타 폴리펩티드 생성물과 비교하여, 70% 초과 (예컨대, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과)의 순도로 생성된다. 일부 양태에서, 데이터세트는 본원에 기술된 데이터세트이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 추가로, 기타 폴리펩티드 생성물과 비교하여, 이중특이적 작제물의 순도를 증가시키기 위하여, H1, H2, L1, 또는 L2 중 적어도 하나에 대한 추가의 아미노산 변형을 첨가하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 적어도 2개의  $C_{H3}$  서열을 포함하는 Fc를 포함하고, 여기서 상기 Fc는 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서 상기 제1 이중이량체 및 상기 제2 이중이량체에 결합된다. 일부 양태에서, Fc는 임의로 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 이중이량체이다. 일부 양태에서, 항원 결합 폴리펩티드는 항체, Fab, 또는 scFv이다.

[0053] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124, K145, D146, Q179 및 S186에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124, S131, V133, Q160, S176, T178, 및 T180에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124R, L124E, K145M, K145T, D146N, Q179E, Q179K, S186R, 및 S186K으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124E, S131R, S131K, V133G, Q160E, S176R, S176D, T178D, T178E, 및 T180E로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124E, K145M, K145T, 및 Q179E, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: S131R, S131K, V133G, 및 S176R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124R, D146N, Q179K, S186R, 및 S186K, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, V133G, Q160E, S176D, T178D, T178E, 및 T180E, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: S131K, V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R 및 S186R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, S176D, 및 T178D.

[0054] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124, L143, K145, D146, Q179 및 S186에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124, V133, Q160, S176, T178, 및 T180에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124E, L124R, L143E, L143D, K145T, K145M, D146N, Q179K, S186R, 및 S186K으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124K, Q124E, V133G, Q160K, S176R, S176D, T178E, T178K, T178R, T178D, 및 T180E로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124E, L143E, L143D, K145T, 및 K145M, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124K, V133G, Q160K, S176R, T178K, 및 T178R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124R, D146N, Q179K, S186R, 및 S186K, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, V133G, S176D, T178E, T178D, 및 T180E, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, L143E, 및 K145T; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124K, V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R 및 Q179K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, S176D, 및 T178E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, L143E, 및 K145T; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124K, V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함

한다: L124R 및 S186R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, S176D, 및 T178D.

[0055]

작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 Q39, L45, L124, L143, F122 및 H172,에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q38, P44, Q124, S131, V133, N137, S174, S176, 및 T178에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 Q39E, Q39R, L45P, F122C, L124E, L124R, L143F, H172T, 및 H172R으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q38R, Q38E, P44F, Q124C, S131T, S131E, V133G, N137K, S174R, S176R, S176K, S176D, T178Y, 및 T178D으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q39E, L45P, F122C, L124E, L143F, H172T, 및 H172R, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q38R, P44F, Q124C, S131T, V133G, N137K, S174R, S176R, S176K, 및 T178Y, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q39R, L124R, 및 H172R, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, S131E, V133G, S176D, 및 T178D, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q39E, 및 L124E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q38R, V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q39R 및 L124R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, V133G, 및 S176D. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L45P, 및 L124E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: P44F, V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, S176D, 및 T178D. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, 및 L143F; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, S176D, 및 T178D. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: F122C, 및 L124E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124C, V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, 및 S176D. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, 및 H172T; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, N137K, S174R, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R 및 H172R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, S176D, 및 T178D.

[0056]

작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124, A125, H172 및 K228에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 S121, V133, N137, S174, S176, 및 T178에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124E, L124R, A125S, A125R, H172R, H172T, 및 K228D으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, (ii) L1 및/또는 L2는 S121K, V133G, N137K, S174R, S176K, S176R, S176D, 및 T178D으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124E, A125S, H172R, 및 K228D, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: S121K, V133G, 및 S176R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124R, A125R, 및 H172T, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: V133G, N137K, S174R, S176D, 및 T178D, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, 및 K228D; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: S121K, V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R 및 A125R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, 및 S176D. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, 및 H172R; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R 및 H172T; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, S174R, 및 S176D.

[0057]

작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124, A139 및 V190에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 F116, V133, L135, 및 S176에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124E, L124R, A139W, A139G, 및 V190A으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 F116A, V133G, L135V, L135W, S176R, 및 S176D으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124E 및 A139W, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: F116A, V133G, L135V, 및 S176R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124R, A139G, 및 V190A, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: V133G, N137K, S174R, L135W, 및 S176D, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124E, 및 A139W; L1은 하기

의 아미노산 변형을 포함한다: F116A, V133G, L135V, 및 S176R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124R A139G, 및 V190A; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: V133G, L135W, 및 S176D.

[0058] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 Q39, L45, K145, H172, Q179 및 S186에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q38, P44, Q124, S131, Q160, T180 및 C214에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 Q39E, Q39R, L45P, K145T, H172R, Q179E, 및 S186R으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q38R, Q38E, P44F, Q124E, S131K, Q160E, T180E, 및 C214S으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q39E, L45P, K145T, H172R, 및 Q179E, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q38R, P44F, 및 S131K, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q39R, H172R, 및 S186R, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, Q124E, Q160E, T180E, 및 C214S, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q39E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q38R, 및 S131K; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q39R 및 S186R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, Q124E, Q160E, 및 T180E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L45P, K145T, H172R, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: P44F, 및 S131K; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: H172R 및 S186R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, Q160E, 및 T180E.

[0059] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 A139, L143, K145, Q179 및 V190에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 F116, Q124, L135, Q160, T178, 및 T180에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 A139W, A139G, L143E, K145T, Q179E, Q179K, 및 V190A으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 F116A, Q124R, Q124E, L135V, L135W, Q160E, T178R, 및 T180E으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: A139W, L143E, K145T, 및 Q179E, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: F116A, Q124R, L135V, 및 T178R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: A139G, Q179K, 및 V190A, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, L135W, Q160E, 및 T180E, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: A139W, L143E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: F116A, Q124R, L135V, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q179K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, L135W, Q160E, 및 T180E.

[0060] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 Q39, L143, K145, D146, H172 및 Q179에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q38, Q124, Q160, T178, 및 T180에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 Q39E, Q39R, L143E, K145T, D146G, H172R, Q179E, 및 Q179K으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q38R, Q38E, Q124R, Q124E, Q160K, Q160E, T178R, 및 T180E으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q39E, L143E, K145T, H172R, 및 Q179E, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q38R, Q124R, Q160K, 및 T178R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q39R, H172R, 및 Q179K, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, Q124E, D146G, Q160E, 및 T180E, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q39E, L143E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q38R, Q124R, Q160K, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q39R, H172R, 및 Q179K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, Q124E, Q160E, 및 T180E.

[0061] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L45, L143, K145, D146, H172 및 Q179에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q38, P44, Q124, N137, Q160, S174, T178, T180, 및 C214에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L45P, L143E, K145T, D146G, H172R, H172T, Q179E, 및 Q179K으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, (ii) L1 및/또는 L2는 Q38E, P44F, Q124R, Q124E, N137K, Q160K, Q160E, S174R, T178R, T180E, 및 C214S으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서,

H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L45P, L143E, K145T, H172R, 및 Q179E, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: P44F, Q124R, Q160K, 및 T178R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: D146G, H172R, H172T, 및 Q179K, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, Q124E, N137K, Q160E, S174R, T180E, 및 C214S, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L45P, L143E, 및 K145T; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: P44F, Q124R, Q160K, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: D146G, 및 Q179K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q38E, Q124E, Q160E, 및 T180E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143E, K145T, 및 H172R; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, Q160K 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: H172T 및 Q179K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, Q160E, N137K, S174R, 및 T180E.

[0062] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124, L143, K145 및 Q179에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124, S131, V133, S176, T178, 및 T180에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124W, L124A, L143E, L143F, K145T, Q179E, 및 Q179K으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124R, Q124K, Q124E, S131K, V133A, V133W, S176T, T178R, T178L, T178E, 및 T180E으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124W, L143E, K145T, 및 Q179E, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, Q124K, S131K, V133A, S176T, T178R, 및 T178L, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124A, L143F, 및 Q179K, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, V133W, S176T, T178L, T178E, 및 T180E, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124W, L143E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, V133A, S176T, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L124A, L143F, 및 Q179K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, V133W, S176T, T178L, 및 T180E.

[0063] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 A139, L143, K145, Q179 및 S186에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 F116, Q124, V133, Q160, T178, 및 T180에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 A139C, L143E, L143D, L143R, L143K, K145T, Q179E, Q179D, Q179R, Q179K, S186K, S186R으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 F116C, Q124R, Q124K, Q124E, V133E, V133D, Q160K, Q160E, T178R, T178K, T178E, 및 T180E으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: A139C, L143E, L143D, K145T, Q179E, 및 Q179D, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: F116C, Q124R, Q124K, Q160K, T178R, 및 T178K, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L143R, L143K, Q179R, Q179K, S186K, 및 S186R, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, V133E, V133D, Q160E, T178E, 및 T180E, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: A139C, L143E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: F116C, Q124R, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q179K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, Q160E, 및 T180E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: S186K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, Q160E, 및 T178E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143E, K145T, 및 Q179E; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E 및 V133E.

[0064] 작제물의 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124, L143, K145, D146, Q179, S186, 및 S188에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124, S131, V133, Q160, S176, T178, 및 T180에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 L124A, L143A, L143R, L143E, L143K, K145T, D146G, Q179R, Q179E, Q179K, S186R, S186K, 및 S188L으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1 및/또는 L2는 Q124R, Q124E, S131E, S131T, V133Y, V133W, V133E, V133D, Q160E, Q160K, Q160M, S176L, T178R, T178E, T178F, T178Y, 및 T180E으로부터

선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L143E, K145T, Q179E, 및 S188L, 또는 이의 조합; L1은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, Q160K, 및 T178R, 또는 이의 조합; H2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: L124A, L143A, L143R, L143K, D146G, Q179R, Q179K, S186R, 및 S186K, 또는 이의 조합; 그리고 L2는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, S131E, S131T, V133Y, V133W, V133E, V133D, Q160E, Q160M, S176L, T178E, T178F, T178Y, 및 T180E, 또는 이의 조합. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143E, K145T, Q179E, 및 S188L; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: S186K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, S176L, 및 T180E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143E, K145T, Q179E, 및 S188L; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: S186K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E, S131T, T178Y, 및 T180E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143E, 및 K145T; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R, Q160K, 및 T178R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: S186K; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: S131E. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143E 및 K145T; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124R; H2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: L143R; 그리고 L2는 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124E 및 V133E.

[0065] 작제물의 일부 구현예에서, H1은 F122 및 C233에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1은 Q124 및 C214에서의 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 F122C 및 C233S으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함하고, L1은 Q124C 및 C214S 으로부터 선택된 아미노산 변형의 적어도 하나 또는 이의 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: F122C 및 C233S, 또는 이의 조합; L1은 은 하기 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: Q124C 및 C214S, 또는 이의 조합; H2는 야생형 또는 비변형된 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 L2는 야생형 또는 비변형된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, H1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: F122C, 및 C233S; L1은 하기의 아미노산 변형을 포함한다: Q124C, 및 C214S; H2는 야생형 또는 비변형된 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 L2는 야생형 또는 비변형된 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 일부 구현예에서, 작제물은 하기로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: 본원에서의 표의 SMCA 설계 9561-9095\_1, 9561-9095\_2, 9121-9373\_1, 9121-9373\_2, 9116-9349\_1, 9116-9349\_2, 9134-9521\_1, 9134-9521\_2, 9286-9402\_1, 9286-9402\_2, 9667-9830\_1, 9667-9830\_2, 9696-9848\_1, 9696-9848\_2, 9060-9756\_1, 9060-9756\_2, 9682-9740\_1, 9682-9740\_2, 9049-9759\_1, 9049-9759\_2, 9820-9823\_1, 및 9820-9823\_2. 일부 구현예에서, 작제물은 하기로부터 선택된 아미노산 변형을 포함한다: 본원에서의 표의 SMCA 설계 9327-6054\_1, 9815-9825\_1, 9815-9825\_2, 9587-9735\_1, 9587-9735\_2, 3522\_1, 3522\_2, 3519\_1, 및 3519\_2.

[0067] 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 위치 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H1은 아미노산 변형 Q179E를 포함하지 않고/않거나 H2는 아미노산 변형 Q179K를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L1은 위치 S131에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L1은 아미노산 변형 S131K를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L2는 위치 T180에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L2는 아미노산 변형 T180E를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 작제물은 아미노산 변형의 조합을 포함하지 않고, 여기서 H1은 Q179E를 포함하고, L1은 S131K를 포함하고, H2는 Q179K를 포함하고, 그리고 L2는 T180E를 포함한다.

[0068] 일부 구현예에서, H1은 위치 Q39 및/또는 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H1은 위치 Q39E 및/또는 Q179E에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L1은 위치 Q160에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L1은 아미노산 변형 Q160K를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H2는 위치 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, H2는 아미노산 변형 Q179K를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L2는 위치 Q38, Q160, 및/또는 T180에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L2는 위치 Q38E, Q160E, 및/또는 T180E에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 작제물은 아미노산 변형의 조합을 포함하지 않고, 여기서 H1은 Q39E 및/또는 Q179E를 포함하고, L1은 Q160K를 포함하고, H2는 Q179K를 포함하고, 그리고 L2는 Q38E, Q160E 및/또는 T180E를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 작제물은 아미노산 변형의 조합을 포함하지 않는다, 여기서: (i) H1은 Q179E를 포함하고, L1은 Q160K를 포함하고, H2는 Q179K를 포함하고, 그리고 L2는 Q160E 및 T180E를 포함하거나; (ii) H1은 Q39E 및 Q179E를 포함하고, L1은 Q160K를 포함하고, H2는 Q179K를 포함하고, 그리고 L2는 Q38E, Q160E 및 T180E를 포함하거나; 또는

(iii) H1은 Q39E를 포함하고, L1은 Q160K을 포함하고, H2는 Q179K을 포함하고, 그리고 L2는 Q38E, Q160E 및 T180E를 포함한다.

[0069] 일부 구현예에서, H1은 위치 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H1은 위치 Q179K 또는 Q179E에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L1은 위치 Q160 및/또는 T180에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L1은 위치 Q160E, Q160K, 및/또는 T180E에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H2는 위치 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, H2는 위치 Q179K 또는 Q179E에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L2는 위치 Q160 및/또는 Q180에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L2는 위치 Q160K, Q160E, 및/또는 T180E에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 작제물은 아미노산 변형의 조합을 포함하지 않고, 여기서 H1은 Q179K 또는 Q179E를 포함하고, L1은 Q160E, Q160K, 및/또는 T180E을 포함하고, H2는 Q179K 또는 Q179E를 포함하고, 그리고 L2는 Q160K, Q160E, 및/또는 T180E를 포함한다.

[0070] 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2는 위치 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H1은 아미노산 변형 Q179K를 포함하지 않고/않거나 H2는 아미노산 변형 Q179E를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L1은 위치 T180에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L1은 아미노산 변형 T180E를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L2는 위치 S131에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L2는 아미노산 변형 S131K를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 작제물은 아미노산 변형의 조합을 포함하지 않고, 여기서 H1은 Q179K를 포함하고, L1은 T180E을 포함하고, H2는 Q179E를 포함하고, 그리고 L2는 S131K를 포함한다.

[0071] 일부 구현예에서, H1은 위치 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H1은 위치 Q179E에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L1은 위치 Q160에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L1은 아미노산 변형 Q160K를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H2는 위치 Q179에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, H2는 아미노산 변형 Q179K를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L2는 위치 T180에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L2는 아미노산 변형 T180E를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 작제물은 아미노산 변형의 조합을 포함하지 않고, 여기서 H1은 Q179E를 포함하고, L1은 Q160K을 포함하고, H2는 Q179K를 포함하고, 그리고 L2는 T180E를 포함한다.

[0072] 일부 구현예에서, H1은 위치 A139에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, H1은 위치 A139C에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, L1은 위치 F116에서 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일 구현예에서, L1은 아미노산 변형 F116C를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 작제물은 아미노산 변형의 조합을 포함하지 않고, 여기서 H1은 A139C를 포함하고, L1은 F116C을 포함한다.

[0073] 일부 구현예에서, 작제물은 중쇄 및 경쇄 사이의 천연 이황화 결합을 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, L1 및/또는 L2의 위치 214에서의 시스테인은 또 다른 아미노산으로 변형된다. 일부 구현예에서, L1 및/또는 L2는 아미노산 변형 C214S를 포함한다. 일부 구현예에서, H1 및/또는 H2의 위치 233에서의 시스테인은 또 다른 아미노산으로 변형된다. 일 구현예에서, H1 및/또는 H2는 아미노산 변형 C233S를 포함한다.

[0074] 본원에 기술된 구현예는 Fab 형식 및 전체 항체 형식으로의 작제물에 적용가능하다.

### 도면의 간단한 설명

[0075] **도 1**은 하기를 도시한다: 가변, 불변, 및 J-영역 절편에 대해 배열된, 정규 인간 생식선 서열에 대한 D3H44 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 (도면 내 표기: \* 서열 동일성). **도 1A**는 인간 VH 생식선 하위그룹 (일 대표 서열은 각 패밀리에 대해 현시됨)이다. VH3 및 IGHJ3\*02에 대해 D3H44의 배열을 기반으로 하는 서열 동일성 **도 1B**는 인간 카파 VL 생식선 하위그룹 (일 대표 서열은 각 패밀리로부터 현시됨)이다. VKI 및 IGKJ1\*01에 대해 D3H44의 배열을 기반으로 하는 서열 동일성 **도 1C**는 인간 람다 VL 생식선 하위그룹 (일 대표 서열은 각 패밀리로부터 현시됨)이다. VL1 및 IGLJ1\*01에 대해 D3H44의 배열을 기반으로 하는 서열 동일성 **도 1D**는 인간 CH1 대립형질 서열을 도시한다. **도 1E**는 인간 카파 및 람다 대립형질 서열을 도시한다.

**도 2**는 주요 계면 잔기를 식별하기 위한, 그리고 우선적 중쇄-경쇄 쌍형성을 갖는 설계의 컴퓨터 모델링을 위한 흐름도를 도시한다.

**도 3**은, H1은 L2보다 L1과 우선적으로 쌍형성하고, H2는 L1보다 L2와 우선적으로 쌍형성하도록 설계된 H1, L1, H2, L2 쇄의 예시적인 세트를 도시한다. 가변 영역 중쇄 및 경쇄 계면의 3D 결정 구조의 도식 표현이 제시된다. 상기 계면에 도입된 돌연변이는 우선적 형성 오블리게이트 쌍 H1-L1 및 H2-L2 각각에 대한 정전 및 입체 상보성

을 달성한다. 반면에, 감소된 안정성뿐만 아니라 미스매치 쌍에 대한 감소된 쌍형성 경향을 유발할 것인 올바르지 않는 쌍의 양호하지 않는 입체 및 정전 미스매치가 존재한다.

**도 4**는, 이중특이적 Mab (단클론성 항체)를 형성하기 위한 가공 요건의 고수준의 도식적 개요 및 중쇄 경쇄 쌍을 정량화하기 위하여 필요한 검정 조건을 예시한다. 고순도 (즉, 거의 없거나 아예 없는 오류쌍형성 H-L 결합)를 갖는 이중특이적 Mab의 설계 목표는, 이의 고유 동원 경쇄에 대한 2개의 고유 중쇄의 우선적 쌍형성을 (특정 아미노산 돌연변이의 도입을 통하여) 합리적으로 가공함에 의하여 달성될 수 있다. 이러한 방법은 도식적으로 나타나며, 여기서 H1은 L2가 아닌 L1과 우선적으로 쌍형성하도록 가공되었다. 유사하게, H2는 L1이 아닌 L2와 우선적으로 쌍형성하도록 가공되었다. 이중특이적 Mab 설계의 실험적 스크리닝은 H1-L1:H1-L2 및 H2-L2:H2-L1을 동시 정량화할 수 있는 검정을 요한다. 이러한 검정 요건은, 각 이중특이적 Fab 아암이 독립적으로 가공될 수 있다는 것을 추정함으로써 간략화될 수 있다. 이러한 경우에, 검정은 H1-L1:H1-L2 또는 H2-L2:H2-L1을, 둘 모두 동시는 아니게 정량화는 것만이 필요할 것이다.

**도 5**는 중쇄 및 경쇄가 어떻게 태깅되는지, 그리고 우선적 쌍형성이 어떻게 측정되는지를 도시하는 도식을 제공한다. 이러한 도식에서, 원은 3개 작제물이 형질감염되는 세포를 나타낸다. 발현 생성물은 세포로부터 분리되고, 상청액 (SPNT)을, 검출 장치, 이러한 경우 SPR 칩에 걸쳐 유동시켰다. 중쇄 쌍형성에 대해 경쟁하는 2개의 경쇄에 융합하는 2개의 상이한 태그의 검출 수준에 기반하여, 중쇄의 2개의 경쇄에 대한 우선적 쌍형성의 정량적 추산치가 추산될 수 있다.

**도 6**은 각 클러스터에 대해 적어도 86:14인 쌍형성:오류쌍형성 Fab 이중이량체의 평균 LCCA 성능 값을 나타내는 박스 플롯을 도시한다.

**도 7**은 하기에 대한 대표적 UPLC-SEC 프로파일: A) WT Fab 이중이량체 뿐만 아니라 B) 대표적으로 설계된 Fab 이중이량체 (LCCA 설계 9735, 9737, 및 9740의 H1L1 Fab 성분)를 나타낸다.

**도 8**은, 2개의 상이한 경쇄가 세포 내에서 2개의 상이한 중쇄로 공발현될 경우, 예상될 수 있는 잠재적 중쇄 결합 생성물을 도시한다. 우선적 쌍형성을 SMCA (단클론성 항체 경쟁 검정)을 사용하여 측정하였다.

**도 9**는 a) D3H44/트라스투주맵, b) D3H44/세특시맵, and c) 트라스투주맵/세특시맵 이중특이적 시스템 내의 편향도/쇄 이용 선호도를 도시한다. 쇠 이용을 LC-MS에 의해 관찰된 상이한 종 내에 측정하였다. x-축은 H1:H2:L1:L2 DNA 비율을 제시하고, Y-축은 상이한 형질감염 실험 내의 각 쇠의 상응하는 백분율을 나타낸다. 나머지 시스템에서, 전체 H 및 L 쇠는 25%를 나타낼 것이다. 1개의 경쇄의 이용에 대한 편향도가 전체 이중특이적 시스템에 걸쳐 관찰된다.

**도 10**은 WT 이중이량체 뿐만 아니라 가공된 이중이량체 항체에 대한 대표적 UPLC-SEC 프로파일을 나타낸다. 도 10a 및 10b는 각각 D3H44/트라스투주맵 WT 및 9060-9756\_1을 지칭한다. 도 10c 및 10d는 각각 D3H44/세특시맵 WT 및 9820-9823\_1을 지칭한다. 도 10e 및 10f는 각각 트라스투주맵/세특시맵 WT 및 9696-9848\_1을 지칭한다.

**도 11**은 하기를 도시한다: 클러스터 당 가공된 이중특이적 항체 샘플에 대한, 상동한 중쇄를 이용한 전체 오류 쌍형성된 Fab 성분에서의 올바르게 쌍형성된 Fab 성분의 % 변화 (D3H44/트라스투주맵 및 D3H44/세특시맵에 대한 야생형에 관한 전체 H1 중에 걸친 H1:L1; 트라스투주맵/트라스투주맵에 대한 야생형에 관한 전체 H2 중에 걸친 H2:L2의 변화) 뿐만 아니라 야생형에 대한 목적 이중특이적 항체의 백분율 변화. 상동한 중쇄 대 클러스터를 이용하는 전체 오류쌍형성 Fab 성분에서의 올바르게 쌍형성된 Fab 성분의 % 변화는 a) D3H44/트라스투주맵, c)D3H44/세특시맵 및 e) 트라스투주맵/트라스투주맵 내의 각 시스템에 대해 나타난다. 야생형 대 클러스터에 관한 목적 이중특이적 항체의 백분율 변화는 b) D3H44/트라스투주맵, d) D3H44/세특시맵 및 f) 트라스투주맵/세특시맵 내의 각 시스템에 대해 나타난다. 전체 이중특이적 시스템에 걸쳐, 상동한 중쇄 대 클러스터를 이용하는 전체 오류쌍형성 Fab 성분에서의 올바르게 쌍형성된 Fab 성분의 % 변화는 도 11에 나타나고, 야생형 대 클러스터에 관한 목적 이중특이적 항체의 백분율 변화는 표 11h에 나타난다. 보고된 값은 또한 가공된 이중특이적 항체 샘플에 대한 추산된 변화를 또한 포함하고, 여기서 상응하는 야생형 작제물은 SMCA에 의하여 평가되지 않는다는 것이 언급된다.

**도 12**는 본원에 제공된 오블리게이트 돌연변이 쌍의 라이브러리를 사용하여 이중특이적 항체를 제조하는 방법을 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

본원에 제공된 것은 항원 결합 폴리펩티드 작제물 (또한 이중이량체 쌍으로 지칭됨)이며, 이는 제1 이중이량체

[0076]

및 제2 이중이량체를 포함할 수 있고, 각 이중이량체는 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편 및 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 이중이량체 둘 모두는 하기를 포함할 수 있다: 면역글로불린 중쇄 불변 도메인 1 (CH1) 내의 하나 이상의 아미노산 변형 및 면역글로불린 경쇄 불변 도메인 1 (CL) 내의 하나 이상의 아미노산 변형; 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 (VH) 내의 하나 이상의 아미노산 변형 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 (VL) 내의 하나 이상의 아미노산 변형; 또는 상기 중쇄 및 경쇄의 불변 도메인 및 가변 도메인 둘 모두에 대한 상기 아미노산 변형의 조합. 변형된 아미노산은 전형적으로 경쇄 및 중쇄 사이의 계면의 부분일 수 있으며, 변형되어 각각의 중쇄 및 목적 경쇄 사이의 우선적 쌍형성을 형성시키며, 상기 제1 이중이량체의 중쇄는 경쇄 중 하나와 다른 것과 비교하여 우선적으로 쌍형성한다. 유사하게, 상기 제2 이중이량체의 중쇄는 제2 경쇄와 제1 경쇄와 비교하여 우선적으로 쌍형성할 수 있다.

[0077] 상기 언급된 바와 같이, 본원에 기술된 아미노산 변형의 특정 조합은 특정 경쇄와의 중쇄의 우선적 쌍형성을 촉진하고, 이로써 이중특이적 단클론성 항체 (Mab) 발현이 미소량의 또는 제한적인 쌍형성과 발생하고, 그리고 비목적 또는 오류쌍형성 생성물로부터 목적 이중이량체를 정제할 필요를 최소화할 수 있도록 한다. 상기 이중이량체는 아미노산 변형을 포함하지 않는 이중이량체에 대한 비교가능한 열 안정성을 나타낼 수 있고, 또한 아미노산 변형을 포함하지 않는 이중이량체와 비교가능한 항원에 대한 결합 친화도를 예증할 수 있다.

[0078] 제1 및 제2 이중이량체의 설계는 상동한 항원 내에서, 2개의 상이한 치료 표적 또는 2개의 개별 에피토프 (중첩성 또는 비중첩성)를 표적화하는 이중특이적 항체를 형성하는데 사용될 수 있다.

[0079] 또한 본원에 제공된 것은 이중이량체 쌍을 제조하는 방법이다.

[0080] 정의

[0081] 다르게 정의되지 않으면, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 청구된 요지가 속하는 당해기술의 숙련가가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어들에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우, 본 섹션의 정의가 우선이 된다. URL 또는 기타 그와 같은 식별자 또는 어드레스를 참조하는 경우, 그와 같은 식별자가 변할 수 있고 인터넷 상의 특정 정보가 오갈 수 있지만, 인터넷을 검색함으로써 균등한 정보가 확인될 수 있음이 이해된다. 이에 대한 참조는 그와 같은 정보의 이용가능성 및 공공 전파를 입증한다.

[0082] 진술된 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적이며, 청구된 임의 요지를 제한하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 본 출원에서 다르게 구체적으로 언급되지 않으면, 단수의 이용에는 복수가 포함된다.

[0083] 본 설명에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위, 또는 정수 범위는 달리 표시되지 않으면, 언급된 범위 내에 임의의 정수의 값 및 적절하면, 이의 분율 (예컨대, 정수의 10분 1과 100분의 1)을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에서 이용된 바와 같이, "약"은 달리 표시되지 않으면, 지시된 범위, 값, 순서, 또는 구조의 ± 10%를 의미한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 하나 ("a"와 "an")는 달리 지시되거나 또는 문맥에 의해 지시되지 않으면, 열거된 성분 중에서 "하나 또는 그 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 택일 (가령, "또는")의 이용은 이들 택일 중에서 어느 한쪽, 양쪽, 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "함유한다"와 "포함한다"는 동의어로서 이용된다. 이에 더하여, 본원에서 기술된 구조와 치환체의 다양한 조합으로부터 유래된 개별 단일쇄 폴리펩티드 또는 면역글로불린 작제물은 마치 각 단일쇄 폴리펩티드 또는 이중이량체가 개별적으로 진술되는 것과 동일한 정도로 본 출원에 의해 개시된 것으로 이해되어야 한다. 따라서 개별 단일쇄 폴리펩티드 또는 이중이량체를 형성하기 위한 특정 성분의 선별은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0084] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 조직상의 목적을 위한 것이며 기재된 요지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특허, 특허 출원, 논문, 서적, 매뉴얼, 그리고 조약이 포함되지만 이들에 국한되지 않는, 본 출원에서 인용된 모든 문서, 또는 문서의 일부본은 본원에 전체적으로 참조로서 명시적으로 편입된다.

[0085] 본원에서 기술된 방법과 조성물은 본원에서 기술된 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 작제물, 그리고 시약에 한정되지 않고, 따라서 변할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 본원에서 이용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이고, 그리고 본원에서 기술된 방법과 조성물의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않으며, 상기 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 한정되는 것으로 이해된다.

[0086] 본원에 언급된 모든 공보 및 특허들은, 예를 들면, 본원에 기술된 방법, 조성물 및 화합물과 함께 사용될 수도 있는, 공보에 기술된 작제물 및 방법론을 기술 및 기재할 목적으로 본원에 참고로 그 전체가 포함된다. 본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일에 앞서 오로지 그들의 개시 목적으로만 제공된다. 본원에서 어느 것도 본원에서 기술된 발명자들이 선행 발명에 의해서 또는 임의의 다른 이유로 이런 개시에 앞서는 권리가 없음을 시

인하는 것으로 간주되지 않아야 한다.

- [0087] 본 출원에서, 아미노산 명칭과 원자 명칭 (가령, N, O, C 등)은 IUPAC 명명법 (IUPAC Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides (잔기 명칭, 원자 명칭, 등), Eur. J. Biochem., 138, 9-37 (1984) 및 Eur. J. Biochem., 152, 1 (1985)에서 이들의 교정에 기초된 Protein DataBank (PDB) (www.pdb.org)에 의해 정의된 바와 같이 이용된다. 용어 “아미노산 잔기”는 주로 하기로 구성된 군에서 함유된 아미노산 잔기를 표지하도록 의도된다: 20개 천연 발생 아미노산, 즉, 알라닌 (Ala 또는 A), 시스테인 (Cys 또는 C), 아스파르트산 (Asp 또는 D), 글루탐산 (Glu 또는 E), 페닐알라닌 (Phe 또는 F), 글리신 (Gly 또는 G), 히스티딘 (His 또는 H), 이소류신 (Ile 또는 I), 리신 (Lys 또는 K), 류신 (Leu 또는 L), 메티오닌 (Met 또는 M), 아스파라긴 (Asn 또는 N), 프롤린 (Pro 또는 P), 글루타민 (Gln 또는 Q), 아르기닌 (Arg 또는 R), 세린 (Ser 또는 S), 트레오닌 (Thr 또는 T), 발린 (Val 또는 V), 트립토판 (Trp 또는 W), 및 티로신 (Tyr 또는 Y) 잔기.
- [0088] 용어 "폴리펩티드," "펩티드"와 "단백질"은 아미노산 잔기의 폴리머를 지칭하기 위해 본원에서 교체 가능하게 이용된다. 다시 말하면, 폴리펩티드에 관한 설명은 펩티드의 설명 및 단백질의 설명에 동등하게 적용되고, 그리고 그 반대로도 그렇다. 이들 용어는 자연 발생 아미노산 폴리머뿐만 아니라 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 비-천연적으로 암호화된 아미노산인 아미노산 폴리머에 적용된다. 본원에서 이용된 바와 같이, 이들 용어는 전장 단백질을 비롯한 임의의 길이의 아미노산 쇄를 포괄하고, 여기서 아미노산 잔기는 공유 펩티드 결합에 의해 연결된다.
- [0089] 용어 "뉴클레오티드 서열" 또는 "핵산 서열"은 2개 이상의 뉴클레오티드 분자의 연속적 연신부(stretch)를 표시하는 것으로 의도된다. 뉴클레오티드 서열은 게놈, cDNA, RNA, 반합성 또는 합성 기원, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.
- [0090] “세포”, “숙주 세포”, “세포주”와 “세포 배양액”은 본원에서 교체 가능하게 이용되고, 그리고 이들 용어 모두 세포의 성장 또는 배양으로부터 발생하는 자손을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. “형질전환”과 “형질감염”은 핵산 서열을 세포 내로 도입하는 과정을 지칭하기 위해 교체 가능하게 이용된다.
- [0091] 상기 용어 "아미노산"은 천연 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모사체 뿐만 아니라 천연-발생 및 비천연-발생 아미노산을 지칭한다. 자연적으로 암호화된 아미노산은 20개 공통 아미노산 (알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 그리고 발린) 및 피롤리신과 셀레노시스테인이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 다시 말하면, 수소에 결합된 탄소, 카복실 기, 아미노 기, 그리고 R 기를 갖는 화합물, 예를 들면, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폰 시드, 메티오닌 메틸 설포늄을 지칭한다. 이런 유사체는 변형된 R 기 (예컨대, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 중추를 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. 아미노산에 대한 참조는 예로서, 자연 발생 단백질생성 L-아미노산; D-아미노산, 화학적으로 변형된 아미노산, 예를 들면, 아미노산 변이체와 유도체; 자연 발생 비-단백질생성 아미노산, 예를 들면, -알라닌, 오르니틴 등; 그리고 아미노산에 특징적인 것으로 당분야에 알려진 성질을 갖는 화학적으로 합성된 화합물을 포함한다. 비-천연 발생 아미노산의 실례에는 □-메틸아미노산 (예컨대, 메틸알라닌), D-아미노산, 히스티딘-유사 아미노산 (예컨대, 2-아미노-히스티딘, 히드록시-히스티딘, 호모히스티딘), 측쇄 내에 추가의 메틸렌을 갖는 아미노산 ("호모" 아미노산), 그리고 측쇄 내에 카복실산 기능기가 술폰산 기로 대체되는 아미노산 (가령, 시스테인산)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 본 발명의 단백질 내로 합성 비-고유한 아미노산, 치환된 아미노산, 또는 하나 또는 그 이상의 D-아미노산을 비롯한 비-천연 아미노산의 함입은 다수의 상이한 방식으로 유리할 수 있다. D-아미노산-내포 펩티드 등은 L-아미노산-내포 대응물과 비교하여 시험관내에서 또는 생체내에서 증가된 안정성을 보인다. 따라서 D-아미노산을 함입하는 펩티드 등의 작제는 더욱 큰 세포내 안정성이 요망되거나 또는 요구될 때, 특히 유용할 수 있다. 더욱 구체적으로, D-펩티드 등은 내인성 펩티드분해효소와 단백질분해효소에 내성이고, 따라서 분자의 향상된 생체이용률, 그리고 생체내에서 연장된 수명을 이런 성질이 바람직할 때 제공한다. 부가적으로, D-펩티드 등은 T 보조 세포에 주요 조직적합성 복합체 클래스 II-국한된 체시를 위해 효율적으로 처리될 수 없고, 따라서 전체 생물체에서 체액성 면역 반응을 유도할 가능성이 더욱 낮다.
- [0092] 아미노산은 본원에서 기관[IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission]에 의해 추천되는 이들의 통상적으로 공지된 3문자 심볼 또는 1문자 심볼에 의해 지칭된다. 마찬가지로 뉴클레오티드는 이들의 통상적으로 수용되는 1문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.
- [0093] "보존성으로 변형된 변이체"는 아미노산과 핵산 서열 둘 모두에 적용된다. 특정 핵산 서열과 관련하여, "보존성

으로 변형된 변이체"는 동일한 또는 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 암호화하는 핵산, 또는 핵산이 아미노산 서열을 암호화하지 않는 경우에, 본질적으로 동일한 서열을 지칭한다. 유전자 코드의 축퇴성으로 인해, 다수의 기능적으로 동일한 핵산이 임의의 소정의 단백질을 암호화한다. 가령, 코돈 GCA, GCC, GCG와 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 암호화한다. 따라서, 알라닌이 코돈에 의해 특정된 모든 위치에서, 상기 코돈은 암호화된 폴리펩티드를 변형시키는 것 없이 기재된 상응하는 임의의 코돈으로 변화될 수 있다. 이런 핵산 변이는 "침묵 변이"인데, 이것은 보존성으로 변형된 변이의 한 종류이다. 본원에서 폴리펩티드를 암호화하는 모든 핵산 서열은 또한 모든 가능한 핵산의 사일런트 변형을 기재한다. 당업자는 핵산 내에 각 코돈 (통상적으로, 메티오닌에 대한 유일 코돈인 AUG, 그리고 통상적으로, 트립토판에 대한 유일 코돈인 TGG 제외)이 기능적으로 동일한 분자를 산출하기 위해 변형될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 각 침묵 변이는 각 설명된 서열에서 잠재한다.

- [0094] 아미노산 서열에 관하여, 당업자는 암호화된 서열 내에 단일 아미노산 또는 적은 비율의 아미노산을 변경, 부가 또는 결실하는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 서열에 개별 치환, 결실 또는 부가가 이런 변경이 아미노산의 결실, 아미노산의 부가, 또는 화학적으로 유사한 아미노산으로 아미노산의 치환을 유발하는 경우에, "보존성으로 변형된 변이체"라는 것을 인지할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존성 치환 표는 당업자에게 알려져 있다. 상기 보존적으로 변형된 변이체는 또한 본 발명의 다형성 변이체, 중간 동원체 및 대립유전자를 부가하며, 그리고 이들을 배제하지 않는다.
- [0095] 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존성 치환 표는 당업자에게 알려져 있다. 하기 8개 군은 각각, 서로에 대해 보존성 치환인 아미노산을 내포한다:
- [0096] 알라닌 (A), 글리신 (G);
- [0097] 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E);
- [0098] 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q);
- [0099] 아르기닌 (R), 리신 (K);
- [0100] 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V);
- [0101] 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 트립토판 (W);
- [0102] 세린 (S), 트레오닌 (T); 및
- [0103] 시스테인 (C), 메티오닌 (M)
- [0104] (예를 들어, 참고: Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W H Freeman & Co.; 2nd edition (December 1993)).
- [0105] 2개 또는 그 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 문맥에서 용어 "동일한" 또는 퍼센트 "동일성"은 동일한 2개 또는 그 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 서열은 하기 서열 비교 알고리즘 (또는 당업자에게 가용한 기타 알고리즘) 중에서 한 가지를 이용한 계량에서 또는 수동 정렬과 육안 검사에 의해 비교 윈도우 또는 지정된 영역 위에서 최대 상응성을 위해 비교되고 정렬될 때, 그들이 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드의 백분율 (즉, 특정 영역에 걸쳐 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 가지면 "실질적으로 동일하다". 이러한 정의는 또한, 검사 서열의 보체를 지칭한다. 동일성은 길이에서 적어도 약 50개 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역 위에서, 또는 길이에서 75-100개 아미노산 또는 뉴클레오티드인 영역 위에서, 또는 특정되지 않는 경우에, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 전체 서열에 걸쳐 존재할 수 있다. 인간 이외의 종으로부터 동원체를 비롯하여, 본 발명의 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 라이브러리를 엄격한 혼성화 조건 하에, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 단편을 갖는 표지화된 프로브로 스크리닝하고, 그리고 상기 폴리뉴클레오티드 서열을 내포하는 전장 cDNA와 게놈 클론을 단리하는 단계를 포함하는 공정에 의해 획득될 수 있다. 이런 혼성화 기술은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0106] 폴리펩티드의 유도체, 또는 변이체는 유도체 또는 변이체의 아미노산 서열이 본래 펩티드로부터 100개 아미노산 서열과 적어도 50% 동일성을 가지면, "상동성"을 공유하거나 또는 본래 펩티드와 "상동한" 것으로 일컬어진다. 특정 구현예에서, 유도체 또는 변이체는 펩티드, 또는 유도체와 동일한 숫자의 아미노산 잔기를 갖는 상기 펩티드의 단편과 적어도 75% 동일하다. 특정 구현예에서, 유도체 또는 변이체는 펩티드, 또는 유도체와 동일한 숫자

의 아미노산 잔기를 갖는 상기 펩티드의 단편과 적어도 85% 동일하다. 특정 구현예에서, 유도체의 아미노산 서열은 펩티드, 또는 유도체와 동일한 숫자의 아미노산 잔기를 갖는 상기 펩티드의 단편과 적어도 90% 동일하다. 일부 구현예에서, 유도체의 아미노산 서열은 펩티드, 또는 유도체와 동일한 숫자의 아미노산 잔기를 갖는 상기 펩티드의 단편과 적어도 95% 동일하다. 특정 구현예에서, 유도체 또는 변이체는 펩티드, 또는 유도체와 동일한 숫자의 아미노산 잔기를 갖는 상기 펩티드의 단편과 적어도 99% 동일하다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이, "단리된" 폴리펩티드 또는 작제물은, 천연 세포 배양 환경의 성분으로부터 동정되었고, 분리되고/되거나 회수된 작제물 또는 폴리펩티드를 의미한다. 자연 환경의 오염체 성분은, 전형적으로, 상기 이종다량체에 대한 진단적 또는 치료적 이용을 간섭하는 물질이고, 그리고 효소, 호르몬, 그리고 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다.

[0108] 특정 구현예에서, 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기술된 "단리된" 항원 결합 폴리펩티드 작제물은, 이의 천연 세포 배양 환경의 성분으로부터 식별 및 분리 및/또는 회수된 이종이량체 또는 이종이량체 쌍을 포함하는 이종이량체 쌍 또는 "단리된" 이종이량체 쌍을 포함한다. 천연 환경의 오염물질 성분은 이종이량체 또는 항원 결합 폴리펩티드 작제물에 대해 진단성 또는 치료성 사용을 방해할 물질이며, 효소, 호르몬, 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다.

[0109] 이종이량체 및 항원-결합 폴리펩티드 작제물 및 이종이량체 쌍을 일반적으로 실질적인 동종성이 되도록 정제하였다. 어구 "실질적으로 동종성인", "실질적으로 동종성인 형태" 및 "실질적인 동종성"은 생성물이 비목적 조합 (예컨대 동종이량체)로부터 유래된 부산물이 실질적으로 없다는 것을 표지하는데 사용된다. 이러한 맥락에서, 관심 종은 H1 및 L1 (H1-L1), 또는 H2 및 L2 (H2-L2)을 포함하는 이종이량체이다. 오염물질은 H1 및 L2 (H1-L2), 또는 H2 및 L1 (H2-L1)를 포함하는 이종이량체 또는 H1 및 L1 또는 H2 및 L2를 포함하는 동종이량체 (Fab 부분이 올바르게 쌍형성되는지 또는 오류쌍형성되는지 여부에 상관 없이)를 포함하는 이종이량체를 포함한다. 순도의 측면에서 표현할 경우, 실질적인 동종성은, 부산물의 양이 혼합물 중 존재하는 전체 중 유래의 전체 LC-MS 세기의 10%를 초과하지 않고, 예를 들면 5% 미만, 1% 미만, 또는 0.5% 미만이며, 여기서 상기 백분율은 질량 분광 분석으로부터의 결과를 반영한다는 것을 의미한다.

[0110] 어구 "선별적으로 (또는 특이적으로) 혼성화하는"은 서열이 복합 혼합물 (전체 세포 또는 라이브러리 DNA 또는 RNA가 포함되지만 이들에 국한되지 않음) 내에 존재할 때, 엄격한 혼성화 조건 하에 단지 특정 뉴클레오티드 서열에 분자의 결합, 이중나선화, 또는 혼성화를 지칭한다.

[0111] 항체 기술의 분야의 당업자에 의해 이해되는 용어는 각각, 본원에서 명시적으로 달리 정의되지 않으면, 당분야에서 획득된 의미가 부여된다. 항체는 가변 영역, 힌지 영역, 그리고 불변 도메인을 갖는 것으로 알려져 있다. 면역글로불린 구조 및 기능은, 예를 들어, 하기에 고찰된다: Harlow et al, Eds., Antibodies: A Laboratory Manual, Chapter 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1988).

[0112] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체" 및 "면역글로불린" 또는 "항원 결합 폴리펩티드 작제물"은 상호교환적으로 사용된다. "항원 결합 폴리펩티드 작제물"은 면역글로불린 유전자 또는 면역글로불린 유전자들에 의해 실질적으로 암호화된 폴리펩티드, 또는 이의 하나 이상의 단편을 지칭하고, 이것은 피분석물 (항원)에 특이적으로 결합한다. 인식된 면역글로불린 유전자는 카파, 람다, 알파, 감마, 델타, 엡실론과 뮤 불변 영역 유전자뿐만 아니라 무수한 면역글로불린 가변 영역 유전자를 포함한다. 경쇄는 카파 또는 람다 중 하나로서 분류된다. 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타, 또는 엡실론으로 분류되며, 이는 각각 면역글로불린 이소형, IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE를 차례로 정의한다. 추가로, 항체는 다수의 하위유형 중 하나에 속할 수 있으며, 예를 들어, IgG는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 하위부류에 속할 수 있다.

[0113] 예시적인 면역글로불린 (항체) 구조적 단위는 2쌍의 폴리펩티드 쇄로 구성되고, 각 쌍은 1개의 "경" 쇄 (약 25 kD) 및 1개의 "중" 쇄 (약 50-70 kD)을 갖는다. 용어 "경쇄"는 결합 특이성을 부여하는 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전장 경쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 경쇄는 가변 영역 도메인, VL 및 불변 영역 도메인, CL 을 포함한다. 경쇄의 가변 영역 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재한다. 경쇄는 카파 쇄 및 람다 쇄를 포함한다. 용어 "중쇄"는 결합 특이성을 부여하는 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전장 중쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 중쇄는 가변 영역 도메인, VH 및 불변 영역 도메인, VL 및 3개의 불변 영역 도메인 CH1, CH2, 및 CH3 을 포함한다. VH 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재하고, CH 도메인은 카복실-말단에 존재하고, 여기서 CH3 는 상기 폴리펩티드의 상기 카복시-말단에 가장 근접하다. 중쇄는 하기를 포함하는 임의의 이소형일 수 있다: IgG (IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 하위부류 포함), IgA (IgA1 및 IgA2 하위부류 포함), IgM 및 IgE. 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항원 인식에 대해 일반적으로 원인이 되는 항체의 경쇄 및/또는 중쇄

의 부분을 지칭하고, 이는 전형적으로 하기를 포함한다: 중쇄 (VH) 내의 대략 아미노-말단 120 내지 130 아미노산 및 경쇄 (VL) 내의 약 100 내지 110의 아미노산 말단 아미노산. “상보성 결정 영역” 또는 “CDR”은 항원 결합 특이성 및 친화도에 기여하는 아미노산 서열이다. “프레임워크” 영역 (FR)은 항원 결합 영역 및 항원 사이의 결합을 촉진시키기 위한 CDR의 적절한 배치를 유지하는 것을 보조할 수 있다. 구조적으로, 프레임워크 영역은 CDR 사이의 항체 내에 위치될 수 있다. 다양한 영역은 전형적으로, 3개의 추가변 영역에 의해 결합된 비교적 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각 쌍의 2개의 쇠로부터 유래된 CDR은 전형적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되어 특이적 에피토프에의 결합을 가능하게 할 수 있다. N-말단으로부터 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 둘 모두는 전형적으로, 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4을 포함한다. 각각의 도메인으로서의 아미노산의 배분은, 전형적으로, 면역학적 관심 대상인 단백질 서열, 카바트의 정의에 따른다 (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 및 1991)) (달리 표시되지 않는다면). 특정 구현예에서, 항원-결합 폴리펩티드 작제물은 치료적 폴리펩티드에 연결된, IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE로부터 적어도 하나의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제시된 항원-결합 폴리펩티드 작제물 내에 포함된 면역글로불린 도메인은 면역글로불린 기초된 작제물, 예를 들면, 디아바디, 또는 나노바디로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 본원에서 설명된 항원-결합 폴리펩티드 작제물은 중쇄 항체, 예를 들면, 낙타 항체로부터 적어도 하나의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제시된 항원-결합 폴리펩티드 작제물은 포유류 항체, 예를 들면, 소 항체, 인간 항체, 낙타 항체 (단일 도메인 및 비-단일 도메인), 설치류 항체, 인간화된 항체, 비-인간화된 항체, 마우스 항체 또는 임의의 키메라 항체로부터 적어도 하나의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항원-결합 폴리펩티드 작제물은 합성 라이브러리로부터 생성된 항체로부터의 적어도 하나의 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0114] “이중특이적” “이중-특이적” 또는 “이중기능성” 항원 결합 단백질 또는 항체는 2개의 상이한 항원 결합 부위를 갖는 혼성 항원 결합 단백질이다. 이중특이적 항원 결합 단백질 및 항체는 다중특이적 항원 결합 단백질 항체의 종이다. 이중특이적 항원 결합 단백질 또는 항체의 2개의 결합 부위들은 2개의 상이한 에피토프들과 결합할 것이며, 이는 동일하거나 상이한 분자 표적들 상에 있을 수 있다. “다중특이적 항원 결합 단백질” 또는 “다중특이적 항체”는 1개 초과인 항원 또는 에피토프를 표적화하는 것이다. “2가 항원 결합 단백질” 또는 “2가 항체”는 2개 항원 결합 부위를 포함한다. 일부 예들에서, 2개의 결합 부위들은 동일한 항원 특이성들을 갖는다. 2가 항원 결합 단백질 및 2가 항체는 이중특이적일 수 있다 (하기 참고). 특정 구현예에서, “다중특이적” 또는 “다기능성” 항체 이외의 2가 항체는 전형적으로, 이의 상동한 결합 부위 각각을 갖는 것으로 이해된다.

[0115] 용어 “우선적 쌍형성은” 본원에서, 본원에 기술된 항원-결합 폴리펩티드 작제물 및 이중이량체 쌍 내의 제1 폴리펩티드와 제2 폴리펩티드의, 예를 들면, 면역글로불린 중쇄와 면역글로불린 경쇄의 쌍형성 패턴을 기술하는데 사용된다. 따라서, “우선적 쌍형성”은, 하나 이상의 추가의, 개별 폴리펩티드가 동시에 존재하고, 쌍형성이 상기 제1 및 제2 폴리펩티드 사이에서 발생할 경우, 제2 폴리펩티드와의 제1 폴리펩티드의 우선적 쌍형성을 지칭한다. 전형적으로 우선적인 쌍형성은, 제1 및 제2 폴리펩티드의 하나 또는 둘 모두의 변형 (예를 들어, 아미노산 변형)의 결과로서 발생한다. 전형적으로 우선적인 쌍형성은, 쌍형성 발생 이후 가장 풍부하게 존재하는 이량체인 쌍형성된 제1 및 제2 폴리펩티드를 유발한다. 본 분야에, 면역글로불린 중쇄 (H1)이, 만약 상이한 면역글로불린 경쇄 (L1 및 L2)와 공발현될 경우, 통계적으로 경쇄 둘 모두와 쌍형성하여, L1과 쌍형성된 H1 대 L2와 쌍형성된 H1이 대략 50:50인 혼합물을 유발한다는 것이 공지된다. 이러한 맥락에서, “우선적 쌍형성”은 예를 들어, 만약 H1이 L1 및 L2 둘 모두와 공발현될 경우, H1-L1 중쇄-경쇄 이중이량체의 양이 H1-L2 이중이량체의 양보다 크다면 예를 들어, H1 및 L1 사이에서 발생할 것이다. 따라서, 이러한 경우, H1은 L2와 비교하여 L1과 우선적으로 쌍형성한다.

[0116] 그러나, 2개의 개시 항체 시스템에서 생성된 야생형 이중특이적 항체의 맥락에서, 본원에서 일부의 경우 항체 시스템의 경쇄가 둘 모두의 항체 시스템의 중쇄와 우선적으로 쌍형성하는 내재적 편향이 존재한다는 것이 또한 공지된다. 따라서, 이중특이적 항원-결합 작제물의 맥락에서의 설계의 강도를 결정할 때, 야생형 시스템에서의 쌍형성 정도와 비교하여 상기 설계와 쌍형성하는 정도를 측정하는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 일 구현예에서, 설계는, 만약 목적 이중특이적 항체의 양이 야생형 시스템에서 수득된 목적 이중특이적 항체의 양보다 클 경우의 우선적 쌍형성을 나타내는 것으로 고려된다. 또 다른 구현예에서, 설계는, 만약 항체의 보다 약한 아암에서의 쌍형성의 양이, 야생형 시스템에서 나타나는 것보다 클 경우, 우선적 쌍형성을 나타내는 것으로 고려된다.

[0117] 항체 중쇄는 항체 경쇄와 쌍형성하고, 하나 이상의 “계면”에서 서로와 결합 또는 접촉한다. “계면”은, 제2

폴리펩티드의 하나 이상의 “접촉” 아미노산 잔기와 상호작용하는 제1 폴리펩티드에서의 하나 이상의 “접촉” 아미노산 잔기를 포함한다. 예를 들어, 계면이 이량체화된 CH3 도메인의 CH3 폴리펩티드 서열 사이에, 중쇄의 CH1 도메인 및 경쇄의 CL 도메인 사이에, 그리고 중쇄의 VH 도메인 및 경쇄의 VL 도메인 사이에 존재한다. “계면” 은, IgG 항체, 예를 들어, 인간 IgG1 항체로부터 유래될 수 있다.

[0118] 용어 “아미노산 변형” 은, 본원에 사용된 바와 같이, 비제한적으로 하기를 포함한다: 아미노산 돌연변이, 삽입, 결실, 치환, 화학적 변형, 물리적 변형 및 재배열.

[0119] **항원 결합 폴리펩티드 작제물 및 이중이량체 쌍**

[0120] 본원에 기술된 항원-결합 폴리펩티드 작제물은 제1 이중이량체 및 제2 이중이량체를 포함할 수 있고, 각 이중이량체는 면역글로불린 중쇄의 면역글로불린 경쇄와의 쌍형성에 의하여 획득된다. 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 불변 및 가변 도메인의 구조 및 구성은 본 분야에 잘 알려져 있다. 면역글로불린 중쇄는 전형적으로 하나 이상의 가변 (VH) 도메인, 3개의 불변 도메인, CH1, CH2, 및 CH3 를 포함한다. 면역글로불린 경쇄는 전형적으로 1개의 가변 (VL) 도메인 및 1개의 불변 (CL) 도메인을 포함한다. 이러한 전형적인 형식에 대한 다양한 변형이 수행될 수 있다.

[0121] 본원에 기술된 항원-결합 폴리펩티드 작제물 및 이중이량체 쌍은, 제1 이중이량체 및 제2 이중이량체를 포함할 수 있으며, 각 이중이량체는 적어도 하나의 VH 및 CH1 도메인을 갖는 면역글로불린/항체 중쇄 또는 이의 단편 및 VL 도메인 및 CL 도메인을 갖는 면역글로불린/항체 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 이중이량체 쌍 및 항원-결합 폴리펩티드 작제물의 이중이량체 둘 모두는 전장 면역글로불린 중쇄를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체 쌍 또는 항원-결합 폴리펩티드 작제물 둘 모두의 이중이량체는 적어도 하나의 VH 및 CH1 도메인을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 이중이량체 쌍 중 둘 모두의 이중이량체는 적어도 하나의 VH 및 CH1 도메인을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 카복시 말단 단편을 포함한다.

[0122] 이중이량체 쌍의 각 이중이량체는 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 일 구현예에서, 각 이중이량체의 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄는 공지된 항체, 예를 들면 치료적 항체 유래의 1종 이상의 변형을 포함한다. 치료적 항체는 질환 또는 장애를 상기 질환 또는 장애를 갖거나 또는 이를 가질 소인이 있는 포유 동물에서 치료하는데 유효한 것이다. 각 이중이량체가 유도될 수 있는 적합한 치료적 항체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 아바고보맙, 아달리무맙, 알렘투주맙, 아우로그랍, 바피뉴주맙, 바실릭시마맙, 벨리무맙, 베바시주맙, 브리아키누맙, 카나키누맙, 카투막소맙, 세르톨리주맙 폐골, 세특시맙, 다클리주맙, 테노수맙, 에팔리주맙, 갈릭시맙, 쟈투주맙 오조가마이신, 골리무맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 인플릭시맙, 이필리무맙, 루밀릭시맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 무로모넵, 미코그렙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 오크렐리주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파니투무맙, 퍼투주맙, 라니바이주맙, 레슬리주맙, 리톡시맙, 테플리주맙, 토실리주맙/아틀리주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, Proxinium<sup>TM</sup>, Rencarex<sup>TM</sup>, 우스테키누맙, 및 잘루투무맙.

[0123] 일 구현예에서, 각 이중이량체의 면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄는 비제한적으로, 하기 목록의 단백질, 뿐만 아니라 하기 목록의 단백질에 속하는 하부단위, 도메인, 모티프 및 에피토프를 포함하는 분자에 결합하는 항체로부터 유도 또는 가공된다: 레닌; 성장 호르몬 (인간 성장 호르몬 및 소 성장 호르몬 포함); 성장 호르몬 방출 인자; 부갑상선 호르몬; 갑상선 자극 호르몬; 지질단백질; 알파-1-항트립신; 인슐린 A-쇄; 인슐린 B-쇄; 프로인슐린; 여포자극 호르몬; 칼시토닌; 황체형성 호르몬; 글루카곤; 응고 인자 예컨대 인자 VII, 인자 VIIIC, 인자 IX, 조직 인자 (TF), 및 폰빌레브란트 인자; 항-응고 인자 예컨대 단백질 C; 심방나트륨 이노인자; 폐 계면활성제; 플라스미노겐 활성화제, 예컨대 우로키나제 또는 인간 소변 또는 조직-유형 플라스미노겐 활성화제 (t-PA); 붐베신; 트롬빈; 조혈 성장 인자; 중앙 괴사 인자-알파 및 -베타; 엔케팔리나제; RANTES (발현된 및 분비된 T세포의 정상 활성화 조절); 인간 대식세포 염증성 단백질 (MIP-1-알파); 혈청 알부민 예컨대 인간 혈청 알부민; 밀러관 억제 물질; 릴락신 A-쇄; 릴락신 B-쇄; 프로릴락신; 마우스 성선자극호르몬-관련된 펩티드; 미생물 단백질, 예컨대 베타-락타마제; DNase; IgE; 세포독성 T-림프구 관련된 항원 (CTLA), 예컨대 CTLA-4; 인허빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자 (VEGF); 하기에 대한 수용체: 호르몬 또는 성장 인자 예컨대, 예를 들면, EGFR, VEGFR; 인터페론 예컨대 알파 인터페론 (알파-IFN), 베타 인터페론 (베타-IFN) 및 감마 인터페론 (감마-IFN); 단백질 A 또는 D; 류마티스성 인자; 신경친화성 인자 예컨대 골-유도된 신경친화성 인자 (BDNF), 뉴로트로핀-3, -4, -5, 또는 -6 (NT-3, NT-4, NT-5, 또는 NT-6), 또는 신경 성장 인자; 혈소판-유도된 성장 인자 (PDGF); 섬유아세포 성장 인자 예컨대 AFGF 및 PFGF; 표피 성장 인자 (EGF); 형질전환 성장 인자

(TGF) 예컨대 TGF-알파 및 TGF-베타 (TGF-1, TGF-2, TGF-3, TGF-4, 또는 TGF-5 포함); 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II (IGF-I 및 IGF-II); des (1-3)-IGF-I (뇌 IGF-I), 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질; CD 단백질 예컨대 CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD14, CD18, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD33, CD34, CD40, CD40L, CD52, CD63, CD64, CD80 및 CD147; 에리트로포이에틴; 골유도성 인자; 면역독소; 골 형성 단백질 (BMP); 인터페론 예컨대 인터페론-알파, -베타, 및 -감마; 집락 자극 인자 (CSF), 예컨대 M-CSF, GM-CSF, 및 G-CSF; 인터류킨 (IL), 예를 들면, IL-1 내지 IL-13; TNF-알파, 수퍼록사이드 디스무타제; T-세포 수용체; 표면 막 단백질; 붕괴 촉진 인자; 바이러스 항원 예컨대, 예를 들면, AIDS 엔빌로프 부분, 예를 들면, gp120; 수송 단백질; 귀소 수용체; 아드레신; 조절 단백질; 세포 접합 분자 예컨대 LFA-1, Mac 1, p150.95, VLA-4, ICAM-1, ICAM-3 및 VCAM, a4/p7 인테그린, 및 (하기 또는 이의 하부단위를 포함하는 Xv/p3 인테그린, 인테그린 알파 하부단위 예컨대 CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, 알파7, 알파8, 알파9, 알파D, CD11a, CD11b, CD51, CD11c, CD41, 알파IIb, 알파IELb; 인테그린 베타 하부단위 예컨대, CD29, CD 18, CD61, CD104, 베타5, 베타6, 베타7 및 베타8; 하기를 비제한적으로 포함하는 인테그린 하부단위 조합: 알파V베타3, 알파V베타5 및 알파4베타7; 세포 자멸사 경로의 구성원; IgE; 혈액형 항원; f1k2/flt3 수용체; 비만 (OB) 수용체; mp1 수용체; CTLA-4; 단백질 C; Eph 수용체 예컨대 EphA2, EphA4, EphB2, 등; 인간 백혈구 항원 (HLA) 예컨대 HLA-DR; 보체 단백질 예컨대 보체 수용체 CR1, C1Rq 및 다른 보체 인자 예컨대 C3, 및 C5; 당단백질 수용체 예컨대 GpIb.알파., GPIIb/IIIa 및 CD200; 및 상기-열거된 폴리펩티드의 임의의 단편.

[0124] 구현예에서, 각 이종이량체의 면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄는 비제한적으로 하기를 포함하는 암 항원에 특이적으로 결합하는 항체로부터의 1종 이상의 변형을 포함한다: ALK 수용체 (플레이트트로핀 수용체), 플레이트트로핀, KS 1/4 팬-암종 항원; 난소 암종 항원 (CA125); 전립선 산 포스페이트; 전립선 특이적 항원 (PSA); 흑색종-관련된 항원 p97; 흑색종 항원 gp75; 고분자량 흑색종 항원 (HMW-MAA); 전립선 특이적 막 항원; 암종배아 항원 (CEA); 다형성 상피성 뮤신 항원; 인간 유지방 소구체 항원; 결합직장 종양-관련된 항원 예컨대: CEA, 태그-72, CO17-1A, GICA 19-9, CTA-1 및 LEA; 버킷 림프종 항원-38.13; CD19; 인간 B-림프종 항원-CD20; CD33; 흑색종 특이적 항원 예컨대 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2 및 강글리오사이드 GM3; 종양 특이적 이식 유형 세포-표면 항원 (TSTA); 바이러스-유도된 종양 항원(RNA 종양 바이러스의 T-항원, DNA 종양 바이러스 및 엔빌로프 항원 포함); 종양태아성 항원-알파-태아단백 예컨대 결장 CEA, 514 종양태아성 영양아층 당단백질 및 방광 종양 종양태아성 항원; 분화 항원 예컨대 인간 폐 암종 항원 L6 및 L20; 섬유육종 항원; 인간 백혈병 T 세포 항원-Gp37; 네오당단백질(neoglycoprotein); 스팅고지질; 유방암 항원 예컨대 EGFR (표피 성장 인자 수용체); NY-BR-16; NY-BR-16 및 HER2 항원 (p185HER2); 다형성 상피성 뮤신 (PEM); 악성 인간 림프구 항원-아포-1; 분화 항원 예컨대 I 항원 (태아 적혈구에서 발견); 1차 내배엽 I 항원 (성인 적혈구에서 발견) 이식전 배아; I(Ma) (위 선암종에서 발견); M18, M39 (유방 상피에서 발견); SSEA-1 (골수 세포에서 발견); VEP8; VEP9; My1; Va4-D5; D156-22 (결장직장암에서 발견); TRA-1-85 (혈액형 H); SCP-1 (고환 및 난소암에서 발견); C14 (결장 선암종에서 발견); F3 (폐 선암종에서 발견); AH6 (위암에서 발견); Y 합텐; 레이(Ley; 배아 암종 세포에서 발견); TL5 (혈액형 A); EGF 수용체 (A431 세포에서 발견); E1 시리즈 (혈액형 B) (췌장암에서 발견); FC10.2 (배아 암종 세포에서 발견); 위 선암종 항원; CO-514 (혈액형 Lea) (선암종에서 발견); NS-10 (선암종에서 발견); CO-43 (혈액형 Leb); G49 (A431 세포의 EGF 수용체에서 발견); MH2 (혈액형 ALeb/Ley) (결장 선암종에서 발견); 19.9 (결장암에서 발견); 위암 뮤신; T5A7 (골수 세포에서 발견); R24 (흑색종에서 발견); 4.2, GD3, D1.1, OFA-1, GM2, OFA-2, GD2, 및 M1:22:25:8 (배아 암종 세포에서 발견) 및 SSEA-3 및 SSEA-4 (4 내지 8-세포 단계 배아에서 발견); 피부 T 세포 림프종 항원; MART-1 항원; 시알리 (Sialy) Tn (STn) 항원; 결장암 항원 NY-CO-45; 폐암 항원 NY-LU-12 변이체(valiant) A; 선암종 항원 ART1; 방종양성 관련된 뇌-고환-암 항원 (신경태아성 항원 MA2; 방종양성 뉴런의 항원); 신경-종양 복부 항원 2 (NOVA2); 간세포 암종 항원 유전자 520; 종양-관련된 항원 CO-029; 종양-관련된 항원 MAGE-C1 (암/고환 항원 CT7), MAGE-B1 (MAGE-XP 항원), MAGE-B2 (DAM6), MAGE-2, MAGE-4-a, MAGE-4-b 및 MAGE-X2; 암-고환 항원 (NY-EOS-1) 및 상기-열거된 폴리펩티드의 임의의 단편.

[0125] 인간 항체는 IgG, IgA, IgE, IgM, 및 IgD를 포함하는 이소형으로 그룹화될 수 있다. 일 구현예에서, Fc는 IgG 이소형으로부터 유도된다. 또 다른 구현예에서, Fc는 IgA 이소형으로부터 유도된다. 또 다른 구현예에서, Fc는 IgE 이소형으로부터 유도된다. 또 다른 구현예에서, Fc는 IgM 이소형으로부터 유도된다. 또 다른 구현예에서, Fc는 IgD 이소형으로부터 유도된다.

[0126] 인간 IgG 항체는 또한 하위부류 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 나뉘질 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, Fc는 항체의 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 하위부류로부터 유래될 수 있다는 것이 고려된다.

- [0127] 이종이량체 쌍의 각 이종이량체는 에피토프 또는 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 일 구현예에서, 이종이량체 쌍의 각 이종이량체는 상동한 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 이종이량체 쌍의 제1 이종이량체는 일 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 이종이량체 쌍의 제2 이종이량체는 상동한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합한다. 또 다른 구현예에서, 이종이량체 쌍의 제1 이종이량체는 제1 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하고, 이종이량체 쌍의 제2 이종이량체는 제1 항원과 상이한 제2 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 제1 이종이량체는 조직 인자에 특이적으로 결합하며, 한편, 제2 이종이량체는 항원 Her2(ErbB2)에 특이적으로 결합하며, 또는 이의 반대이다. 대안적인 구현예에서, 제1 이종이량체는 조직 인자에 특이적으로 결합하며, 한편, 제2 이종이량체는 EGFR에 특이적으로 결합하며, 또는 이의 반대이다. 또한 대안적인 구현예에서, 제1 이종이량체는 EGFR에 특이적으로 결합하며, 한편, 제2 이종이량체는 항원 Her2에 특이적으로 결합하며, 또는 이의 반대이다. 또 다른 구현예에서, 제1 이종이량체는 상기 기술된 분자 또는 암 항원에 특이적으로 결합한다. 또 다른 구현예에서, 제2 이종이량체는 상기 기술된 분자 또는 암 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0128] 상기 표지된 바와 같이, 일부 구현예에서, 각 이종이량체의 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄는, 공지된 치료적 항체 유래의, 또는 다양한 표적 분자 또는 암 항원에 결합하는 항체 유래의 하나 이상의 변형을 포함한다. 다수의 그러한 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 용이하게 이용가능하다 (참고: 예를 들면, 유전자은행: AJ308087.1 (인간화된 항-인간 조직 인자 항체 D3H44 경쇄 가변 영역 및 CL 도메인); 유전자은행: AJ308086.1 (인간화된 항-인간 조직 인자 항체 D3H44 중쇄 가변 영역 및 CH1 도메인); 유전자은행: HC359025.1 (피투주맵 Fab 경쇄 유전자 모듈); 유전자은행: HC359024.1 (피투주맵 Fab 중쇄 유전자 모듈); 유전자은행: GM685465.1 (항체 트라스투주맵 (= 허셉틴) - 야생형; 경쇄); 유전자은행: GM685463.1 (항체 트라스투주맵 (= 허셉틴) - 야생형; 중쇄); 유전자은행: GM685466.1 (항체 트라스투주맵 (= 허셉틴) - GC-최적화 경쇄); 및 유전자은행: GM685464.1 (항체 트라스투주맵 (= 허셉틴) - GC-최적화 중쇄); 및 유전자은행. 본원에 기술된 유전자은행 번호 중 각각의 서열은 2012년 11월 28일자로서의 NCBI 웹사이트로부터 이용가능하고, 이는 각각 다목적으로 그 전체가 본원에 참조로 편입되어 있다. 세특시맵에 대한 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 본원에 또한 공지되어 있고, 예를 들어 하기를 참고한다: 약물 뱅크 웹사이트 (캐나다 보건 연구소, 알버타 이노베이션 - 보건 솔루션, 및 메타볼로믹스 이노베이션 센터(TMIC)에 의하여 지지됨, 수탁 번호 DB00002).
- [0129] 일부 양태에서, 단리된 항원 결합 폴리펩티드 작제물은 본원에서 검토된 표 또는 수탁 번호에서 제시된 아미노산 서열 또는 이의 단편과 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 상동한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 단리된 항원 결합 폴리펩티드 작제물은 본원에서 검토된 표 또는 수탁 번호에서 제시된 아미노산 서열 또는 이의 단편과 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 상동한 폴리펩티드에 의하여 암호화된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0130] **면역글로불린 중쇄 및 경쇄에 대한 아미노산 변형**
- [0131] 이종이량체 쌍의 이종이량체 중 적어도 하나는 이들의 면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄에 대한 하나 이상의 아미노산 변형을 포함할 수 있으며, 이로써 제1 이종이량체는 하나의 경쇄와 다른 하나의 경쇄보다 우선적으로 쌍형성한다. 유사하게, 상기 제2 이종이량체의 중쇄는 제2 경쇄와 제1 경쇄와 비교하여 우선적으로 쌍형성할 수 있다. 하나의 중쇄와 2개 경쇄 중 하나의 우선적 쌍형성은 하기를 포함하는 설계 세트를 기반으로 할 수 있다: 1개 면역글로불린 중쇄 및 2개 면역글로불린 경쇄 (LCCA 설계 세트로 지칭됨) (여기서, 면역글로불린 중쇄가 면역글로불린 경쇄 둘 모두와 공발현할 경우, 면역글로불린 경쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄 중 하나와 다른 하나보다 우선적으로 쌍을 이룸). 따라서, LCCA 설계 세트는 1개의면역글로불린 중쇄, 제1 면역글로불린 경쇄 및 제2 면역글로불린 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0132] 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0133] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트 내의 예증된 우선적 쌍형성은 경쇄 및 중쇄 사이의 계면의 부분인 하나 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 작제된다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트 내의 예증된 우선적 쌍형성은 하기를 변형시킴으로써 작제된다: 면역글로불린 중쇄의 CH1 도메인, 제1 면역글로불린 경쇄의 CL 도메인 및 제2 면역글로불린 경쇄의 CL 도메인 중 적어도 하나의 하나 이상의 아미노산.
- [0134] 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 비제한적으로 하기이다: 가변 (VH, VL) 및 불변 (CH1, CL) 도메인의 보존된 프레임워크 잔기 (잔기의 카뎀 넘버링에 의하여 표지될 경우). 예를 들어, Almagro [Frontiers In Bioscience (2008) 13: 1619-1630]는 카뎀, 초티아, 및 IMGT 넘버링 도식을 기반으로 한 프레임워크 잔기의 정

의를 제공한다.

- [0135] 일 구현예에서, 이종이량체 중 적어도 하나는, 서로 상보적인 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄에 도입된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 중쇄 및 경쇄 계면에서의 상보성은, 입체 및 소수성 접촉, 정전/하전 상호작용 및 다양한 상호작용의 조합을 기반으로 달성될 수 있다. 단백질 표면 사이에서의 상보성은 하기의 관점으로 문헌에 광범위하게 기술되어 있으며: 자물쇠 및 열쇠 피트 (lock and key fit), 크ноп 인투 홀(knob into hole), 돌출 및 공동, 공여체 및 수용체 등, 이는 모두 2개 상호작용 표면 사이의 구조적 및 화학적 매칭의 속성을 암시한다. 일 구현예에서, 이종이량체 중 적어도 하나는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 면역글로불린 경쇄 및 면역글로불린 경쇄 내에 도입된 돌연변이는 계면에서의 경쇄 및 중쇄에 걸쳐 새로운 수소 결합을 도입한다. 일 구현예에서, 이종이량체 중 적어도 하나는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 면역글로불린 경쇄 및 면역글로불린 경쇄 내에 도입된 돌연변이는 계면에서의 경쇄 및 중쇄에 걸쳐 새로운 염 가교를 도입한다.
- [0136] 적합한 LCCA 설계 세트의 비제한적인 예시는 실시예, 표, 및 도면에 기술된다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 임의의 아미노산 변형이 없는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 또 다른 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 또 다른 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 또 다른 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0137] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0138] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 3개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0139] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 3개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 3개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 3개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 3개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 CH1 도메인 내의 적어도 3개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, CL 도메인 내의 적어도 4개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린

경쇄, 및 CL 도메인 내의 적어도 3개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트 내의 예증된 우선적 쌍형성은 하기를 변형시킴으로써 작제된다: 면역글로불린 중쇄의 VH 도메인, 제1 면역글로불린 경쇄의 VL 도메인 및 제2 면역글로불린 경쇄의 VL 도메인 중 적어도 하나의 하나 이상의 아미노산. 적합한 LCCA 설계 세트의 비제한적인 예시는 아래 표 및 실시예에 나타난다.

[0140] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0141] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0142] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 아미노산 변형이 없는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 VH 도메인 내의 적어도 2개의 아미노산 변형을 갖는 면역글로불린 중쇄, VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제1 면역글로불린 경쇄, 및 VL 도메인 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 갖는 제2 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0143] 일 구현예에서, LCCA 설계 세트는 조합되어 2개의 개별 면역글로불린 중쇄 (H1 및 H2) 및 2개의 개별 면역글로불린 경쇄 (L1 및 L2)를 포함하는 조합을 제공할 수 있고, 여기서 H1, H2, L1, 및 L2가 공발현할 경우, H1은 L1과 우선적으로 쌍형성하고, H2는 L2와 우선적으로 쌍형성한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은 이중특이적 항체 작제물의 맥락에 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 설계 세트는 전장 면역글로불린 중쇄에 편입되어, 전장 중쇄가 우선적으로 면역글로불린 경쇄와 쌍형성하도록 할 수 있다. 일부 구현예에서, 전장 면역글로불린 중쇄는 실시예에서 기술된 바와 같이, Fc 영역 내의 이량체화를 촉진하는 아미노산 변형을 함유한다.

[0144] **기타 항체에 대한, 본원에 식별된 특정 아미노산 변형의 이동가능성**

[0145] 상기 식별된 면역글로불린 중쇄 및 경쇄에 대한 특정 아미노산 변형이 D3H44 항-조직 인자 세포외 도메인 항체, 트라스투주맵, 및 세특시맵 면역글로불린 중쇄 및 경쇄에 관하여 기술되었더라도, 이러한 아미노산 변형이 유사한 패턴의 기타 면역글로불린 중쇄 및 경쇄로 이동가능하여, 하기를 고려하여 하나의 면역글로불린 중쇄의 2개의 면역글로불린 경쇄 중 하나와의 우선적 쌍형성을 유발하였다는 것이 고려 및 예증된다 (참고: 실시예, 도면, 및 표).

[0146] 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 사이의 계면 내에서의 VH:VL 및 CH1:CL 계면 잔기는 상대적으로 잘 보존되어 있다 (Padlan et al., 1986, Mol. Immunol. 23(9): 951-960). 이러한 서열 보존은, 혁신적 구속의 결과로서, 작용적 활성 항체 결합 도메인이 경쇄 및 중쇄의 조합적 쌍형성 동안 형성될 것이라는 공산을 증가시킨다. 이러한 서열 보존의 결과로서, 이러한 영역이 항체에서 높은 서열 보존을 현시하므로, D3H44에 대해 상기 언급된 특정 실시예에서의 우선적 쌍형성을 구동하는 서열 변형은, 우선적 쌍형성에 관하여 수득된 결과와 대략적으로 동등한 결과로 기타 중쇄 및 경쇄 쌍 이종이량체로 이동가능할 수 있다는 사실에 따르며; 추가로, 서열 차이가 발생하지 않을 경우, 이는 일반적으로 CH1:CL 계면 원위에 존재한다. 이는 특히, CH1 및 CL 도메인에 대한 경우에 그렇다. 그러나, CDR (상보성-결정 영역) 루프 잔기 (및 길이)에 관한, 특히 CDR-H3에 대한 항원-결합 부위에서의 일부 서열 가변성이 존재한다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기술된 이종이량체 쌍은 이종이량체를 포함하고, 여기서 항원-결합 부위의 아미노산 서열이 D3H44 항체의 것과 현저히 상이할 경우, 적어도 하나의 이종이량체는 CDR 루프 원위에 존재하는 VH 및/또는 VL 도메인 내에서의 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 또 다

른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체 쌍은 이중이량체를 포함하고, 여기서 항원-결합 부위의 아미노산 서열이 D3H44 항체의 것과 실질적으로 상동할 경우, 적어도 하나의 이중이량체는 CDR 루프 근위 또는 원위에 존재하는 VH 및/또는 VL 도메인 내에서의 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다.

[0147] 일 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은 인간 또는 인간화된 IgG1/κ에 기반하여 항체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄로 이동가능하다. 그러한 IgG1/κ 쌍의 비제한적인 예시는 오파투무맘 (인간의) 또는 트라스투주맘, 퍼투주맘 또는 베바시주맘 (인간화된)를 포함한다.

[0148] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은 통상적으로 사용된 VH 및 VL 하위그룹을 이용하여 항체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄로 이동가능하다. 그러한 항체의 비제한적인 예시는 퍼투주맘을 포함한다.

[0149] 일 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은 생식선에 근접한 프레임워크를 갖는 항체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄로 이동가능하다. 그러한 항체의 예시는 오비누투주맘을 포함한다.

[0150] 일 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은 중쇄 및 경쇄 쌍에 대해 관찰된 평균에 근접한 VH:VL 도메인간 각도를 갖는 항체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄로 이동가능하다. 항체의 예는 비제한적으로 퍼투주맘을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형은 정규 CL 및 CH1 도메인을 갖는 항체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄로 이동가능하다. 그러한 항체의 적절한 예시는 비제한적으로 트라스투주맘을 포함한다.

[0151] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 아미노산 변형의 특정 하부세트는 상기 제공된 항원 결합 작제물 내의 변이체 도메인 내에서 이용된다.

[0152] 실시예, 도면, 및 표는 하기를 예증한다: 아미노산 변형 (예컨대, 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 하나 이상의 Fab 단편 내에서의)은 기타 면역글로불린 중쇄 및 경쇄로 이동가능하여, 하나의 면역글로불린 중쇄의 2개의 면역글로불린 경쇄 중 하나와의 우선적 쌍형성의 유사한 패턴을 유발한다.

[0153] **우선적 쌍형성**

[0154] 상기 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 항원 결합 작제물/이중이량체 쌍 중 적어도 하나의 이중이량체는 이의 면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄에 대한 하나 이상의 아미노산 변형을 포함할 수 있으며, 이로써 하나의 이중이량체의 중쇄는, 예를 들어 H1은 경쇄 중 하나, 예를 들어 L1과, 경쇄 중 다른 하나, 예를 들어 L2 보다 우선적으로 쌍형성하고, 다른 하나의 이중이량체의 중쇄, 예를 들어 H2는 경쇄 중 하나, 예를 들어 L2와, 경쇄 중 다른 하나, 예를 들어 L1 보다 우선적으로 쌍형성한다. 환언하면, 목적인, 우선적 쌍형성은, H1 및 L1 사이에서, 그리고 H2 및 L2 사이에서 존재한다고 고려된다. 예를 들어 H1 및 L1 사이에서의 우선적 쌍형성은, 만약 하나 이상의 아미노산 변형이 없는 상응하는 H1/L1 쌍 내지 H2/L2 쌍의 각각의 쌍형성과 비교하여, H1이 L1 및 L2와 조합될 경우, H1-L1 이중이량체의 수율이 오류쌍형성된 H1-L2 이중이량체의 수율보다 크다면 발생하는 것으로 고려된다. 유사하게, H2 및 L2 사이에서의 우선적 쌍형성은, 만약 하나 이상의 아미노산 변형이 없는 상응하는 H1-L1 쌍 내지 H2-L2 쌍의 각각의 쌍형성과 비교하여, H2가 L1 및 L2와 조합될 경우, H2-L2 이중이량체의 수율이 오류쌍형성된 H2-L1 이중이량체의 수율보다 크다면 발생하는 것으로 고려된다. 이러한 맥락에서, H1 및 L1 (H1-L1), 또는 H2 및 L2 (H2-L2)를 포함하는 이중이량체는, 우선적으로 쌍형성된, 올바르게 쌍형성된 오블리게이트 쌍, 또는 목적 이중이량체로서 본원에서 지칭되며, 한편, H1 및 L2 (H1-L2), 또는 H2 및 L1 (H2-L1)를 포함하는 이중이량체는 오류쌍형성된 이중이량체로서 본원에 지칭된다. H1-L1 및 H2-L2의 선택적 쌍형성을 달성하도록 되어있는, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄와 상응하는 돌연변이의 세트는, 설계 세트로 지칭된다.

[0155] 따라서, 일 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체의 상대적 수율은 55% 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체의 상대적 수율은 60% 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체의 상대적 수율은 70% 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체의 상대적 수율은 80% 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체의 상대적 수율은 90% 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체의 상대적 수율은 95% 초과이다.

[0156] 상기 예시에서, H1-L1 사이의 우선적 쌍형성은, H1이 L1 및 L2와 공발현할 경우, 목적 H1-L1 이중이량체의 양이 오류쌍형성된 H1-L2 이중이량체의 양보다 클 경우 발생하는 것으로 고려된다. 유사하게, H2-L2 사이의 우선적

쌍형성은, H2가 L1 및 L2와 공발현할 경우, 목적 H2-L2 이중이량체의 양이 오류쌍형성된 H2-L2 이중이량체의 양보다 클 경우 발생하는 것으로 고려된다. 따라서, 일 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 1.25:1 초과이다. 일 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 1.5:1 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 2개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 2:1 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 3개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 3:1 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 5개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 5:1 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 10개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 10:1 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 25개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 25:1 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체의 1개의 면역글로불린 중쇄는 50개의 면역글로불린 경쇄와 공발현될 경우, 상기 목적 이중이량체 대 오류쌍형성 이중이량체의 상대적 수율의 비율은 50:1 초과이다.

[0157] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체는 우선적으로 쌍형성되어 이중특이적 항체를 형성한다. 일부 구현예에서, 작제물은 D3H44/트라스투주맙, D3H44/세특시맙, 및 트라스투주맙/세특시맙으로부터 선택된 이중특이적 항체를 형성하기 위하여 우선적으로 쌍형성하는 이중이량체를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 표 28a-28c에 기술된 아미노산 변형을 포함한다.

[0158] 일부 구현예에서, 2개의 전장 중쇄 작제물은 2개의 고유 경쇄 작제물로 공발현되어 하기의 10개의 가능한 항체 종을 산출한다: H1-L1:H1-L1, H1-L2:H1-L2, H1-L1:H1-L2, H2-L1:H2-L1, H2-L2:H2-L2, H2-L1:H2-L2, H1-L1:H2-L1, H1-L2:H2-L2, H1-L2:H2-L1 및 H1-L1:H2-L2. H1-L1:H2-L2 종은 올바르게 쌍형성된 이중특이적 항체 종으로 고려된다. 일부 구현예에서, DNA 비율은 올바르게 쌍형성된 이중특이적 항체 종의 최대량을 산출하기 위하여 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, H1:H2:L1:L2의 비율은 15:15:53:17이다. 일부 구현예에서, H1:H2:L1:L2의 비율은 15:15:17:53이다.

[0159] 일부 구현예에서, 올바르게 쌍형성된 이중특이적 종의 백분율은 전체 종과 비교하여 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%이다 (예를 들어, 참고: 표 29a-29c 및 30a-30c). 일부 구현예에서, 올바르게 쌍형성된 이중특이적 종의 백분율은, 표 28a-28c에 기술된 아미노산 변형이 없는 상응하는 야생형 H1, H2, L1 및 L2의 공발현에 의해 수득된 올바르게 쌍형성된 이중특이적 종의 백분율보다 크다. 일부 구현예에서, 올바르게 쌍형성된 이중특이적 종의 백분율은, 표 28a-28c에 기술된 아미노산 변형이 없는 야생형 H1, H2, L1 및 L2의 공발현에 의해 수득된 올바르게 쌍형성된 이중특이적 종의 백분율보다 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 75% 만큼 증가한다.

[0160] **이중이량체의 열적 안정성**

[0161] 우선적 쌍형성의 촉진 이외에, 아미노산 치환을 선택하여, 이로써 돌연변이가 Fab 이중이량체를 탈안정화하지 않도록 하였다. 따라서, 대부분의 경우에서, Fab 이중이량체의 안정성 측정은 야생형 Fab의 것과 매우 근접하였다 (예를 들어, 야생형 Fab의 3°C 이내).

[0162] 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체 쌍의 각 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것에 대해 상동하거나 비교가능한 열 안정성을 갖는다. 일 구현예에서, 열 안정성은 용융 온도, 또는 Tm의 측정에 의하여 측정된다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 10°C 이내이다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 5°C 이내이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 3°C 이내이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH,

또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 2°C 이내이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 1.5°C 이내이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 1°C 이내이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 0.5°C 이내이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 0.25°C 이내이다.

[0163] 더욱이, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것과 비교하여 놀랍게 개선(즉, 증가)한다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체의 열 안정성은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.5, 5.0 °C 또는 그 이상으로 증가된다(본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형이 없는 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체와 비교하여).

[0164] **항원에 대한 이중이량체의 친화도**

[0165] 일 구현예에서, 이중이량체 쌍의 각 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것에 대해 상동하거나 비교가능한 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 일 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 50배인 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 일 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 25배인 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 일 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 10배인 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 5배인 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 2.5배인 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 2배인 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것의 약 1.5배인 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 이중이량체 쌍의 이중이량체는, 본원에 기술된 CH1, CL, VH, 또는 VL 도메인에 대한 아미노산 변형 없이 상동한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 포함하는 이중이량체의 것과 거의 상동한 이의 각각의 항원에 대한 친화도를 갖는다.

[0166] **추가적 최적의 변형**

[0167] 일 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체 쌍의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄가 추가로 변형되어(즉, 다양한 유형의 분자의 공유 부착에 의하여), 이로써 공유 부착이 중쇄 및 경쇄 사이의 우선적 쌍형성을 간섭하거나, 이의 항원에 결합하는 이중이량체의 능력에 영향을 미치거나, 또는 이의 안정성에 영향을 미치지 않도록 할 수 있다. 예컨대, 비제한적으로, 상기 변형은 예를 들어, 당화, 아세틸화, 페길화(pegylation), 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해성 절단, 세포 리간드 또는 기타 단백질로의 연결을 포함한다. 임의의 무수한 화학적 변형은 특정한 화학적 개질, 아세틸화, 포르밀화, 튜니카마이신의 대사성 합성 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다.

[0168] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체 쌍의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄는 소정의 생물학적 반응을 변

형하는 치료적 제제 또는 약물 모이어티에 (직접 또는 간접) 콘주게이트될 수 있다. 치료적 제제 또는 약물 모이어티는 전통적 화학 치료 제제에 국한되지 않는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어, 약물 모이어티는 목적 생물학적 활성을 갖는 단백질 또는 폴리펩티드일 수 있다. 그러한 단백질은, 예를 들면, 하기를 포함할 수 있다: 독소 예컨대 아브린, 리신 A, 온코나제 (또는 또 다른 세포독성 RNase), 슈도모나스 외독소, 콜레라 독소, 또는 디프테리아 독소; 단백질 예컨대 중앙 괴사 인자, 알파-인터페론, 베타-인터페론, 신경 성장 인자, 혈소판 유도된 성장 인자, 조직 플라스미노겐 활성화제, 세포자멸적 제제, 예를 들면, TNF-알파, TNF-베타, AIM I (참고, 국제공개 No. WO 97/33899), AIM II (참고, 국제공개 No. WO 97/34911), Fas 리간드 (Takahashi et al., 1994, J. Immunol., 6:1567), 및 VEGI (참고, 국제공개 No. WO 99/23105), 혈전제 또는 항-혈관형성제, 예를 들면, 안지오테닌 또는 엔도스테틴; 또는, 생물학적 반응 변형제 예컨대, 예를 들면, 림포카인 (예를 들면, 인터류킨-1 ("IL-1"), 인터류킨-2 ("IL-2"), 인터류킨-6 ("IL-6"), 과립구 대식세포 집락 자극 인자 ("GM-CSF"), 및 과립구 집락 자극 인자 ("G-CSF")), 또는 성장 인자 (예를 들면, 성장 호르몬 ("GH")).

[0169] 더욱이, 대안적인 구현예에서, 항체는 방사성금속 이온에 콘주게이트하는데 유용한 치료적 모이어티, 예컨대 방사성 물질 또는 대환식 킬레이터에 콘주게이트될 수 있다 (방사성 물질의 예시에 대해 상기 참조). 특정 구현예에서, 대환식 킬레이터는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도테칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 (DOTA)이며, 이는 링커 분자를 통하여 항체에 부착될 수 있다. 그러한 링커 분자는 본 분야에 통상적으로 알려져 있으며, 하기에 기술된다: Denardo et al., 1998, Clin Cancer Res. 4:2483; Peterson et al., 1999, Bioconjug. Chem. 10:553; 및 Zimmerman et al., 1999, Nucl. Med. Biol. 26:943.

[0170] 일부 구현예에서, 이종이량체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄는 정제 및/또는 시험 등을 촉진하기 위한 태그를 포함하는 융합 단백질로서 표시된다. 본원에서 언급된 바와 같이, "태그"는 C-말단, N-말단, 또는 내부에서, 단백질의 식별 및 정제에 기여하는 단백질 내에 제공되는 임의의 첨가된 일련의 아미노산이다. 적절한 태그는 비제한적으로 하기를 포함한다: 정제 및/또는 시험에 유용할 것인 본 분야에 숙련자에게 공지된 태그, 예컨대 알부민 결합 도메인 (ABD), His 태그, FLAG 태그, 글루타티온-s-전이효소, 헤마글루티닌 (HA) 및 말토스 결합 도메인. 상기 태깅된 단백질은 또한, 정제 전, 후, 또는 그 동안 태그의 제거에 용이하도록 절단 부위, 예컨대 트롬빈, 엔테로키나아제 또는 인자 X 절단 부위를 포함하도록 가공될 수 있다.

[0171] 일부 구현예에서, 쇄간 이황화 결합을 형성하는 경쇄 (위치 214, 카뮷 넘버링) 및 중쇄 (위치 233, 카뮷 넘버링) 내의 Fab 도메인의 하부에서의 시스테인 잔기 중 하나 이상은 세린 또는 알라닌 또는 비-시스테인 또는 개별 아미노산으로 변형될 수 있다.

[0172] 추가의 아미노산 변형은 이종이량체 쌍의 열 안정성 및/또는 우선적 쌍형성의 수준을 증가시키기 위하여 면역글로불린 중쇄로 제조될 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들어, 추가의 아미노산 변형은 동종이량체 쌍과 비교하여 이종이량체 쌍 사이의 우선적 쌍형성을 구동하기 위하여 면역글로불린 중쇄 Fc 도메인으로 제조될 수 있다. 상기 아미노산 변형은 당해기술에 공지되어 있고, 예를 들면 미국 특허 공보 번호 2012/0149876에 기재된 것들이 포함된다. 대안적으로, 동종이량체 쌍과 비교하여 이종이량체 쌍 사이의 우선적 쌍형성을 구동하기 위한 대안적 전략, 예를 들어, 예컨대 "크롭 인투 홀", 이온성 상호작용을 갖는 하전된 잔기, 및 가닥-교환 가공 도메인 (SEED) 기술이 또한 이용될 수 있다. 상기 맨 마지막 전략은 본 분야에 기술되며, 상기 Klein et al 에서 고찰된다. Fc 도메인의 추가적 기술은 하기에 따른다.

[0173] **Fc 도메인**

[0174] 구현예에서, 항원-결합 폴리펩티드 작제물은 전장 면역글로불린 중쇄를 포함하고, 상기 작제물은 Fc를 포함할 것이다. 일부 양태에서, Fc는 적어도 1개 또는 2개의 CH3 도메인 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 폴리펩티드 작제물은 중쇄의 Fab 영역만을 포함하는 이종이량체를 포함하고, Fc는, 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서, 제1 이종이량체 및/또는 제2 이종이량체에 결합한다. 일부 양태에서, Fc는 인간 Fc이다. 일부 양태에서, Fc는 인간 IgG 또는 IgG1 Fc이다. 일부 양태에서, Fc는 이종이량체 Fc이다. 일부 양태에서, Fc는 적어도 1개 또는 2개의 CH2 도메인 서열을 포함한다.

[0175] 일부 측면에서, Fc는 C<sub>H3</sub> 도메인 서열의 적어도 하나에서 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 측면에서, Fc는 C<sub>H2</sub> 도메인 서열의 적어도 하나에서 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 단일 폴리펩티드이다. 일부 양태에서, Fc는 다중 펩티드, 예컨대 2개의 폴리펩티드이다.

[0176] 일부 측면에서, Fc는 C<sub>H3</sub> 서열의 적어도 하나에서 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 측면에서, Fc는 C<sub>H2</sub> 서열의 적어도 하나에서 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 단일 폴리펩티드이다. 일부 양태에서,

Fc는 다중 펩티드, 예컨대 2개의 폴리펩티드이다.

- [0177] 일부 양태에서, Fc는 하기에 기술된 Fc이다: 특허 출원 PCT/CA2011/001238 (2011년 11월 4일 출원) 또는 PCT/CA2012/050780 (2012년 11월 2일 출원) (이의 전체 개시내용은 본원에 그 전체가 참고로 다목적으로 본원에 편입됨).
- [0178] 일부 측면에서, 본원에 기재된 작제물은 비대칭으로 변형된, 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이중이량체 Fc를 포함한다. 이중이량체 Fc는 Fc가 하나의 제1 중쇄 폴리펩티드 및 하나의 제2 중쇄 폴리펩티드를 포함하는 한, 상호교환적으로 사용될 수 있는 두 중쇄 불변 도메인 폴리펩티드: 제1 중쇄 폴리펩티드 및 제2 중쇄 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일반적으로, 제1 중쇄 폴리펩티드는 제1 CH3 서열을 포함하며, 제2 중쇄 폴리펩티드는 제2 CH3 서열을 포함한다.
- [0179] 비대칭 방식으로 도입된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 두 CH3 서열은 두 CH3 서열이 이량체화되는 경우 일반적으로 동중이량체보다는 이중이량체 Fc를 생성한다. 본원에서 사용되는 "비대칭 아미노산 변형"은 제1 CH3 서열 상의 특정 위치에서의 아미노산이 동일한 위치에서 제2 CH3 서열 상의 아미노산과 상이한 임의 변형을 나타내며, 제1 및 제2 CH3 서열은 우선적으로 쌍형성하여 동중이량체보다는 이중이량체를 형성한다. 상기 이중이량체화는 각각의 서열 상의 동일한 각 아미노산 위치에서 두 아미노산 중 단 하나의 변형; 또는 제1 및 제2 CH3 서열 각각에서 동일한 각 위치에서 각각의 서열 상의 두 아미노산 모두의 변형 결과일 수 있다. 이중이량체 Fc의 제1 및 제2 CH3 서열은 하나 또는 둘 이상의 비대칭 아미노산 변형을 포함할 수 있다.
- [0180] 표 X는 전장 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 231 내지 447에 상응한, 인간 IgG1 Fc 서열의 아미노산 서열을 제공한 다. CH3 서열은 전장 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 341-447을 포함한다.
- [0181] 전형적으로 Fc에는 이량체화할 수 있는 두 인접 중쇄 서열(A 및 B)이 포함될 수 있다. 일부 양태에서, Fc의 하나 또는 둘 모두의 서열은 하기에 기술된 하나 이상의 돌연변이 또는 변형을 포함한다: L351, F405, Y407, T366, K392, T394, T350, S400, 및/또는 N390 (EU 넘버링 사용). 일부 양태에서, Fc는 표 X에서 나타난 돌연변이체 서열을 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 변이체 1 A-B의 돌연변이체를 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 변이체 2 A-B의 돌연변이체를 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 변이체 3 A-B의 돌연변이체를 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 변이체 4 A-B의 돌연변이체를 포함한다. 일부 양태에서, Fc는 변이체 5 A-B의 돌연변이체를 포함한다.

표 X		
인간 IgG1 Fc 서열 231-447 (EU-넘버링)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKRTTPPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
변이체 IgG1 Fc 서열 (231-447)	쇄	돌연변이체
1	A	L351Y_F405A_Y407V
1	B	T366L_K392M_T394W
2	A	L351Y_F405A_Y407V
2	B	T366L_K392L_T394W
3	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
3	B	T350V_T366L_K392L_T394W
4	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
4	B	T350V_T366L_K392M_T394W
5	A	T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V
5	B	T350V_T366L_N390R_K392M_T394W

[0182]

- [0183] 제1 및 제2 CH3 서열은, 전장 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 231 내지 447에 대하여, 본원에 기술된 아미노산 돌연변이체를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 이종이량체 Fc는 위치 F405 및 Y407에서의 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열 및 위치 T394에서의 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 이종이량체 Fc는 L351Y, F405A, 및 Y407V로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 T366L, T366I, K392L, K392M, 및 T394W로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 포함하는 변형된 CH3 도메인을 포함한다.
- [0184] 일 구현예에서, 이종이량체 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서의 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열 및 위치 T366, K392, 및 T394에서의 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하고, 상기 제1 및 제2 CH3 서열 중 하나는 추가로 위치 Q347에서의 아미노산 변형을 포함하고, 다른 CH3 서열은 추가로 위치 K360에서의 아미노산 변형을 포함한다. 또 하나의 구현예에서, 이종이량체 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 포함하는 변형된 CH3 도메인을 포함하며, 제1 또는 제2 CH3 서열 중 하나는 위치 Q347에서 아미노산 변형을 추가로 포함하고, 다른 CH3 서열은 위치 K360에서 아미노산 변형을 추가로 포함하고, 상기 CH3 서열 중 하나 또는 둘 다는 아미노산 변형 T350V를 추가로 포함한다.
- [0185] 일 구현예에서, 이종이량체 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서의 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열 및 위치 T366, K392, 및 T394에서의 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하고, 상기 제1 및 제2 CH3 서열 중 하나는 추가로 D399R 또는 D399K의 아미노산 변형을 포함하고, 다른 CH3 서열은 추가로 T411E, T411D, K409E, K409D, K392E 및 K392D 중 하나 이상을 포함한다. 또 하나의 구현예에서, 이종이량체 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 포함하는 변형된 CH3 도메인을 포함하며, 상기 제1 및 제2 CH3 서열 중 하나는 아미노산 변형 D399R 또는 D399K를 추가로 포함하고, 다른 CH3 서열은 T411E, T411D, K409E, K409D, K392E 및 K392D 중 하나 이상을 포함하며, 상기 CH3 서열 중 하나 또는 둘 다는 아미노산 변형 T350V를 추가로 포함한다.
- [0186] 일 구현예에서, 이종이량체 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 포함하는 변형된 CH3 도메인을 포함하며, 상기 CH3 서열 중 하나 또는 둘 다는 아미노산 변형 T350V를 추가로 포함한다.
- [0187] 일 구현예에서, 이종이량체 Fc는 하기 아미노산 변형을 포함하는 변형된 CH3 도메인을 포함하고, 여기서 “A”는 제1 CH3 서열에 대한 아미노산 변형을 나타내고, 그리고 “B”는 제2 CH3 서열에 대한 아미노산 변형을 나타낸다: A:L351Y\_F405A\_Y407V, B:T366L\_K392M\_T394W, A:L351Y\_F405A\_Y407V, B:T366L\_K392L\_T394W, A:T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V, B:T350V\_T366L\_K392L\_T394W, A:T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V, B:T350V\_T366L\_K392M\_T394W, A:T350V\_L351Y\_S400E\_F405A\_Y407V, 및/또는 B:T350V\_T366L\_N390R\_K392M\_T394W.
- [0188] 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형은 이종이량체 Fc의 형성을 촉진할 수 있으며, 여기서 이종이량체 CH3 도메인은 야생형 동종이량체 CH3 도메인에 필적하는 안정성을 갖는다. 구현예에서, 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형은 이종이량체 Fc 도메인의 형성을 촉진하며, 여기서 이종이량체 Fc 도메인은 야생형 동종이량체 Fc 도메인에 필적하는 안정성을 갖는다. 구현예에서, 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형은 이종이량체 Fc 도메인의 형성을 촉진하며, 여기서 이종이량체 Fc 도메인은 시차 주사 열량측정 연구에서 용융 온도(T<sub>m</sub>)를 통해 관찰된 안정성을 갖고, 용융 온도는 상응하는 대칭 야생형 동종이량체 Fc 도메인에 대해 관찰된 것의 4°C 이내이다. 일부 측면에서, Fc는 야생형 동종이량체 Fc에 필적하는 안정성을 갖는 이종이량체 Fc의 형성을 촉진하는 C<sub>H3</sub> 서열의 적어도 하나에서의 하나 이상의 변형을 포함한다.
- [0189] 일 구현예에서, CH3 도메인의 안정성은, 예를 들면 시차 주사 열량측정(DSC)에 의해 CH3 도메인의 용융 온도를 측정하여 평가될 수 있다. 따라서, 추가 구현예에서, CH3 도메인은 약 68°C 이상의 용융 온도를 갖는다. 또 하나의 구현예에서, CH3 도메인은 약 70°C 이상의 용융 온도를 갖는다. 또 하나의 구현예에서, CH3 도메인은 약 72°C 이상의 용융 온도를 갖는다. 또 하나의 구현예에서, CH3 도메인은 약 73°C 이상의 용융 온도를 갖는다. 또 하나의 구현예에서, CH3 도메인은 약 75°C 이상의 용융 온도를 갖는다. 또 하나의 구현예에서, CH3 도메인은 약 78°C 이상의 용융 온도를 갖는다. 일부 측면에서, 이량체화된 C<sub>H3</sub> 서열은 약 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 77.5, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 또는 85°C 이상의 용융 온도(T<sub>m</sub>)를 갖는다.
- [0190] 일부 구현예에서, 변형된 CH3 서열을 포함하는 이종이량체 Fc는 발현된 생성물에서의 동종이량체 Fc와 비교하여

적어도 약 75%의 순도로 형성될 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 이종이량체 Fc는 약 80% 초과 순도로 형성된다. 또 하나의 구현예에서, 이종이량체 Fc는 약 85% 초과 순도로 형성된다. 또 하나의 구현예에서, 이종이량체 Fc는 약 90% 초과 순도로 형성된다. 또 하나의 구현예에서, 이종이량체 Fc는 약 95% 초과 순도로 형성된다. 또 하나의 구현예에서, 이종이량체 Fc는 약 97% 초과 순도로 형성된다. 일부 측면에서, Fc는 발현된 경우 약 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 초과 순도로 형성된 이종이량체이다. 일부 측면에서, Fc는 단일 세포를 통해 발현된 경우 약 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 초과 순도로 형성된 이종이량체이다.

[0191] 이종이량체 Fc 형성을 촉진하는 단량체 Fc 폴리펩티드를 변형하기 위한 추가 방법은 하기에 기술된다: 국제 출원 공보 번호 WO 96/027011 (크ноп 인투 홀(knobs into holes)), Gunasekaran et al. (Gunasekaran K. et al. (2010) J Biol Chem. 285, 19637-46, 선택적 이종이량체화를 달성하기 위한 정전 설계), Davis et al. (Davis, JH. et al. (2010) Prot Eng Des Sel ;23(4): 195-202, 가닥 교환 가공 도메인 (SEED) 기술), 및 Labriijn et al [Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange. Labriijn AF, Meesters JI, de Goeij BE, van den Bremer ET, Neijssen J, van Kampen MD, Strumane K, Verploegen S, Kundu A, Gramer MJ, van Berkel PH, van de Winkel JG, Schuurman J, Parren PW. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 26;110(13):5145-50.

[0192] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 단리된 작제물은 항원에 결합하는 항원 결합 작제물; 및 상동한 Fc 폴리펩티드를 포함하지 않는 항원 결합 작제물과 비교하여, 보다 우수한 생화학적 특성 예컨대 안정성 및 제조의 용이성을 갖는 이량체 Fc 폴리펩티드 작제물을 포함한다. 상이한 Fc감마 수용체에 대한 항체 Fc의 친화도를 선택적으로 변경하기 위한 Fc의 중쇄 서열 내의 다수의 돌연변이는 본 분야에 공지되어 있다. 일부 측면에서, Fc는 Fc-감마 수용체의 선택적 결합을 촉진하기 위하여 하나 이상의 변형을 포함한다.

[0193] CH2 도메인은 표 X에 나타난 서열의 아미노산 231-340이다. 예시적 돌연변이는 하기에 열거된다.

[0194] S298A/E333A/K334A, S298A/E333A/K334A/K326A (Lu Y, Vernes JM, Chiang N, et al. J Immunol Methods. 2011 Feb 28;365(1-2):132-41); F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L, F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L (Stavenhagen JB, Gorlatov S, Tuailon N, et al. Cancer Res. 2007 Sep 15;67(18):8882-90; Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W, et al. Breast Cancer Res. 2011 Nov 30;13(6):R123); F243L (Stewart R, Thom G, Levens M, et al. Protein Eng Des Sel. 2011 Sep;24(9):671-8.), S298A/E333A/K334A (Shields RL, Namenuk AK, Hong K, et al. J Biol Chem. 2001 Mar 2;276(9):6591-604); S239D/I332E/A330L, S239D/I332E (Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 14;103(11):4005-10); S239D/S267E, S267E/L328F (Chu SY, Vostiar I, Karki S, et al. Mol Immunol. 2008 Sep;45(15):3926-33); S239D/D265S/S298A/I332E, S239E/S298A/K326A/A327H, G237F/S298A/A330L/I332E, S239D/I332E/S298A, S239D/K326E/A330L/I332E/S298A, G236A/S239D/D270L/I332E, S239E/S267E/H268D, L234F/S267E/N325L, G237F/V266L/S267D 및 W02011/120134 및 W02011/120135에 열거된 기타 돌연변이 (이는 참조로 본원에 편입됨). *Therapeutic Antibody Engineering* (William R. Strohl and Lila M. Strohl, Woodhead Publishing series in Biomedicine No 11, ISBN 1 907568 37 9, Oct 2012)의 페이지 283에서 돌연변이가 열거된다.

[0195] 일부 구현예에서, CH2 도메인은 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, CH2 도메인은 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형을 포함하여 Fc $\gamma$ R의 선택적 결합을 촉진한다. 일부 구현예에서, CH2 도메인은 본원에 기술된 단리된 작제물의 분리 및 정제를 가능케한다.

[0196] FcRn 결합 및 PK 파라미터

[0197] 당해기술에 공지된 바와 같이, FcRn에 대한 결합은 세포내 이이입된 항체를 엔도솜으로부터 혈류로 다시 재순환 시킨다(Raghavan et al., 1996, Annu Rev Cell Dev Biol 12:181-220; Ghetie et al., 2000, Annu Rev Immunol 18:739-766). 상기 절차는 전장 분자의 큰 크기로 인한 신장 여과의 배제와 함께, 1 내지 3주 범위의 우호적인 항체 혈청 반감기를 일으킨다. Fc의 FcRn에 대한 결합은 또한 항체 수송에서 중요한 역할을 담당한다. 따라서 일 구현예에서, 본 발명의 작제물은 FcRn에 결합할 수 있다.

[0198] 효과기 기능을 개선하기 위한 추가의 변형

[0199] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 작제물은 변형되어 이의 효과기 기능을 개선할 수 있다. 상기 변형은 본 분야에 알려져 있고, 하기를 포함한다: ADCC에 대한 활성화 수용체, 주로 FCGR3a, 또는 CDC에 대한 C1q에 대한, 항

체의 Fc 부분의 친화도의 탈푸코실화 또는 가공을 포함한다. 하기 표 Y는 효과기 기능 가공에 대한 문헌에서 보고된 다양한 설계를 요약한다.

표 Y		
참고문헌	돌연변이	효과
Lu, 2011, Ferrara 2011, Mizushima 2011	탈푸코실화된	증가된 ADCC
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A	증가된 ADCC
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A/K326A	증가된 ADCC
Stavenshagen, 2007	F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L	증가된 ADCC
Nordstrom, 2011	F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L	증가된 ADCC
Stewart, 2011	F243L	증가된 ADCC
Shields, 2001	S298A/E333A/K334A	증가된 ADCC
Lazar, 2006	S239D/I332E/A330L	증가된 ADCC
Lazar, 2006	S239D/I332E	증가된 ADCC
Bowles, 2006	AME-D, 비병시화된 돌연변이	증가된 ADCC
Heider, 2011	37.1, 비게시된 돌연변이	증가된 ADCC
Moore, 2010	S267E/H268F/S324T	증가된 CDC

[0200]

[0201]

따라서, 일 구현예에서, 본원에 기술된 작제물은 개선된 효과기 기능을 부여하는 상기 표에서 언급된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 이량체 Fc를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 작제물은 탈푸코실화되어 효과기 기능을 개선할 수 있다.

[0202]

링커

[0203]

본원에 기술된 작제물은, 본원에 기술된 Fc와 작동가능하게 결합된 본원에 기술된 하나 이상의 이중이량체를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, Fc는 하나 이상의 링커의 존재 또는 부재 하에서 하나 이상의 이중이량체에 결합된다. 일부 양태에서, Fc는 하나 이상의 이중이량체에 직접 결합된다. 일부 양태에서, Fc는 하나 이상의 링커에 의하여 하나 이상의 이중이량체에 결합된다. 일부 양태에서, Fc는 링커에 의하여 각 이중이량체의 중쇄에 결합된다.

[0204]

일부 양태에서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 폴리펩티드 링커이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 항체 힌지 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 IgG1 힌지 영역을 포함한다.

[0205]

**이중이량체 쌍을 제조하는 방법**

[0206]

본원에 언급된 바와 같이, 이중이량체 쌍은, 제1 이중이량체 및 제2 이중이량체를 포함할 수 있으며, 각 이중이량체는 적어도 하나의 VH 및 CH1 도메인을 갖는 면역글로불린 중쇄 또는 이의 단편 및 VL 도메인 및 CL 도메인을 갖는 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 이중이량체의 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄는 본 분야에 공지된 재조합 DNA 기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있다. 표준 기술, 예컨대 [Sambrook and Russell, Molecular Cloning:

[0207]

A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 3rd ed., 2001); Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2nd ed., 1989); Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., John Wiley and Sons, New York, 4th ed., 1999); 및 Glick and Pasternak, Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA(ASM Press, Washington, D.C., 2nd ed., 1998)]에 기재된 방법이 재조합 핵산 방법, 핵산 합성, 세포 배양, 이식유전자 도입, 및 재조합 단백질 발현을 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 이중이량체 및 이중이량체 쌍은 화학적으로 합성될 수 있다.

[0208]

이중이량체가 유도되는 항체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 핵산 및 아미노산 서열은 본원에 공지되거나, 핵산 및/또는 단백질 서열분석 방법을 사용하여 용이하게 측정될 수 있다. 면역글로불린 중쇄 및/또는 경쇄에 대한 본원에 기술된 태그를 유전적으로 융합하는 방법은 당해기술에 공지되어 있고, 일부는 아래 및 실시예에 기재된

다.

- [0209] 예를 들어, 숙주 세포 내에서 번역글로불린 중쇄 및 경쇄를 발현 및 공발현하는 방법은 본 분야에 잘 알려져 있다. 추가로, 재조합 DNA 기술을 사용하여 중쇄 및/또는 경쇄를 태깅하는 방법 또한 본 분야에 잘 알려져 있다. 중쇄 및 경쇄의 발현에 적합한 발현 벡터 및 숙주 세포도 아래에서 기재된 바와 같이 당해기술에서 잘 알려져 있다.
- [0210] 4개 전체의 쇄를 발현하는 단일 클론성 또는 일시적 세포주에서의 사용에서만 의존하지 않는 이중특이적 항체 생성 방법이 본 분야에 공지된다 (Gramer, et al. (2013) mAbs 5, 962; Strop et al. (2012) J Mol Biol 420, 204.). 이러한 방법은 이중특이적 항체 (산화환원 생성)의 형성과 관련된 경쇄 및 중쇄의 2개 쌍의 산화환원 조건 하에서의 생성-후 아암 교환에 의존한다. 이러한 접근에서, H1:L1 및 H2:L2 쌍은 2개의 상이한 세포주 내에서 발현되어 2개의 Fab 아암을 독립적으로 생성할 수 있다. 차후에, 2개의 Fab 아암은 선택된 산화환원 조건 하에서 혼합되어 2개의 고유 중쇄 H1 및 H2의 재결합을 달성하여, L1:H1:H2:L2 쇄를 포함하는 이중특이적 항체를 형성한다. 산화환원 생성 방법 또는 상기 방법이 변형된 버전을 사용하여 이중특이적 항체의 생성에서의 본원에 기술된 설계의 라이브러리/데이터세트의 사용을 가시화할 수 있다.
- [0211] 특정 구현예에서, 무세포 단백질 발현계는 생세포의 사용 없이 폴리펩티드 (예컨대 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드)를 공발현하기 위하여 이용된다. 대신에, DNA를 RNA로 전사하고, RNA를 단백질 (예컨대, 리보솜, tRNA, 효소, 보조인자, 아미노산)로 번역하는데 필요한 모든 성분은 시험관내 사용을 위한 용액 내에 제공된다. 특정 구현예에서, 시험관내 발현은 하기를 필요로 한다: (1) 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 암호화하는 유전적 주형 (mRNA 또는 DNA) 및 (2) 필요한 전사 및 번역 분자 기작을 함유하는 반응 용액. 특정 구현예에서, 세포 추출물은 실질적으로, 반응 용액의 성분을 공급하며, 예를 들어: mRNA 전사를 위한 RNA 폴리머라아제, 폴리펩티드 번역을 위한 리보솜, tRNA, 아미노산, 효소적 보조인자, 에너지 공급원, 및 적절한 단백질 접힘을 위하여 필수적인 세포 성분. 무세포 단백질 발현계는 하기로부터 유래된 용해물을 사용하여 제조될 수 있다: 박테리아 세포, 효모 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 포유동물 세포, 인간 세포 또는 이의 조합. 그러한 세포 용해물은, 번역을 위하여 요구되는 효소 및 작제 블록의 올바른 조성 및 비율을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 막을 세포의 세포질 및 소기관 성분만을 남기기 위하여 제거하였다.
- [0212] 몇몇의 무세포 단백질 발현계는 하기에 고찰된 바와 같이 본 분야에 공지된다: Carlson *et al.* (2012) Biotechnol. Adv. 30:1185-1194. 예를 들어, 무세포 단백질 발현계는 원핵생물 및 진핵생물 세포를 기반으로 이용가능하다. 원핵생물 무세포 발현계의 예는 *E. 콜라이* 유래의 것들을 포함한다. 진핵생물 무세포 발현계는 예를 들어, 래빗 망상적혈구, 밀 세균, 및 곤충 세포 유래의 추출물을 기반으로 이용가능하다. 상기 진핵생물 및 원핵생물 무세포 발현계는 Roche, Invitrogen, Qiagen, 및 Novagen와 같은 회사로부터 상업적으로 이용가능하다. 본 분야의 숙련가는 용이하게 서로 쌍형성할 수 있는 폴리펩티드 (예컨대, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드)를 생성할 것인 적절한 무세포 단백질 발현계를 선택할 것이다. 추가로, 무세포 단백질 발현계는 또한, IgG 접힘의 효율을 증진하기 위하여 샤페론 (예컨대 BiP) 및 이성질화효소 (예컨대 이황화 이성질화효소)로 보충될 수 있다.
- [0213] 일부 구현예에서, 무세포 발현계는 DNA 주형 (전사 및 번역) 또는 mRNA 주형 (번역 단독) 유래의 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 공발현하기 위하여 이용된다.
- [0214] **벡터 및 숙주 세포**
- [0215] 중쇄 및 경쇄의 재조합 발현은 중쇄 또는 경쇄 (예컨대, 항체 또는 융합 단백질)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 발현 벡터의 작제를 필요로한다. 중쇄 또는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 수득되면, 중쇄 또는 경쇄의 생산을 위한 벡터는 당해기술에서 잘 알려진 기술을 이용해서 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 따라서, 뉴클레오티드 서열을 암호화하는 중쇄 또는 경쇄를 함유하는 폴리뉴클레오티드를 발현하여 단백질을 제조하는 방법이 본원에 기재된다. 당해기술의 숙련가에게 잘 알려진 방법이 중쇄 또는 경쇄 암호화 서열 및 적절한 전사 및 번역 조절 신호를 함유하는 발현 벡터를 작제하기 위해 사용될 수 있다. 이들 방법에는, 예를 들면 시험관내 재조합 DNA 기법, 합성 기술, 및 생체내 유전적 재조합이 포함된다. 따라서 본 발명은 프로 모터에 작동가능하게 연결된 중쇄 또는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 복제가능 벡터를 제공한다.
- [0216] 발현 벡터는 종래의 기술에 의해 숙주 세포로 전달된 후 형질감염된 세포가 종래의 기술에 의해 배양되어 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 변형된 중쇄 또는 경쇄를 생산한다. 특정 구현예에서, 방법에서 사용하기 위한 중

쇄 및 경쇄는 아래 상세히 나타낸 바와 같이, 전체 면역글로불린 분자의 발현을 위해 숙주 세포에서 공발현된다.

[0217] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템은 변형된 중쇄 및 경쇄를 발현하기 위해 사용될 수 있다. 그와 같은 숙주-발현계는 관심 암호화 서열이 생산된 후 정제될 수 있는 비히클을 나타낼 뿐만 아니라 적절한 뉴클레오티드 암호화 서열로 변형되거나 형질감염된 경우, 원 위치에서 변형된 중쇄 및 경쇄를 발현할 수 있는 세포를 나타낸다. 이들에는 비제한적으로 변형된 중쇄 및 경쇄 암호화 서열을 함유하는 재조합 박테리오파아지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 미생물, 예컨대 박테리아(예를 들면, E. 콜라이 및 B. 서브틸리스); 변형된 중쇄 및 경쇄 암호화 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들면, 사카로마이세스 피치아); 변형된 중쇄 및 경쇄 암호화 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들면, 배콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 변형된 중쇄 및 경쇄 암호화 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들면, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들면, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포 계능에서 유도된(예를 들면, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스에서 유도된(예를 들면, 아데노바이러스 후기 프로모터; 우두 바이러스 7.5K 프로모터) 프로모터를 함유하는 재조합 발현 작제물을 보유하는 포유동물 세포 시스템(예를 들면, COS, CHO, BHK, HEK-293, NSO, 및 3T3 세포)이 포함된다. 특정 구현예에서, 박테리아 세포, 예컨대 에스케리치아 콜리, 또는 진핵 세포가 변형된 중쇄 및 경쇄의 발현을 위해 사용되며, 이는 재조합 항체 또는 융합 단백질 분자이다. 예를 들면, 포유동물 세포, 예컨대 차이나이즈 햄스터 난소 세포(CHO)는 벡터, 예컨대 인간 사이토메갈로바이러스로부터의 주요 중간 초기 유전자 프로모터 요소와 함께 항체에 대해 효과적인 발현계이다(Foecking et al., 1986, Gene 45:101; 및 Cockett et al., 1990, Bio/Technology 8:2). 특정 구현예에서, 각각의 이종이량체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 발현은 항상성 프로모터, 유도성 프로모터 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0218] 포유 동물 숙주 세포 내에서, 다양한 바이러스계 발현계가 이용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터, 관심 서열을 암호화하는 변형된 중쇄 및 경쇄로서 이용되는 경우에, 암호화 서열은 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들면, 후기 프로모터 및 삼부 리더 서열에 결합될 수 있다. 이러한 키메라 유전자는 이후, 시험관 내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 유전체에서 삽입될 수 있다. 바이러스 유전체의 비필수적인 영역(가령, 영역 E1 또는 E3)에서 삽입은 감염된 숙주에서 생존가능하고 변형된 중쇄 및 경쇄를 발현할 수 있는 재조합 바이러스를 유발할 것이다 (예를 들어, 참고: Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359). 특이적인 개시 신호가 또한 삽입된 항체 암호화 서열의 효율적인 번역을 위해 필요할 수 있다. 이들 신호에는 ATG 개시 코돈 및 인접한 서열이 포함된다. 더욱이, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 목적 암호화 서열의 해독률과 같은 상에 있어야 한다. 이들 외인성 번역 조절 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성의 다양한 기원의 것일 수 있다. 발현 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등의 도입에 의해 증대될 수 있다(예를 들면, Bittner et al., 1987, Methods in Enzymol. 153:516-544).

[0219] 이종이량체의 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 발현은 당해기술에 공지된 임의의 프로모터 또는 인핸서 요소에 의해 조절될 수 있다. 변형된 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자의 발현을 조절하는데 사용될 수 있는 프로모터(예를 들면, 항체 또는 융합 단백질)는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: SV40 초기 프로모터 영역 (Bernoist and Chambon, 1981, Nature 290:304-310), 라우스 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복체에 함유된 프로모터 (Yamamoto, et al., 1980, Cell 22:787-797), 헤르페스 티미딘 키나제 프로모터 (Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1441-1445), 메탈로티오닌 유전자의 조절 서열 (Brinster et al., 1982, Nature 296:39-42), 테트라사이클린 (Tet) 프로모터 (Gossen et al., 1995, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 89:5547-5551); 원핵생물 발현 벡터 예컨대  $\beta$ -락타마제 프로모터 (Villa-Kamaroff et al, 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731), 또는 tac 프로모터 (DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25; 또한 참고: "Useful proteins from recombinant bacteria", Scientific American, 1980, 242:74-94); 노팔린 합성효소 프로모터 영역을 포함하는 식물 발현 벡터 (Herrera-Estrella et al., Nature 303:209-213) 또는 콜리플라워 모자이크 바이러스 35S RNA 프로모터 (Gardner et al., 1981, Nucl. Acids Res. 9:2871), 및 광합성 효소 리블로스 바이오포스페이트 카복실라제의 프로모터 (Herrera-Estrella et al., 1984, Nature 310:115-120); 효모 또는 다른 진균 예컨대 Gal 4 프로모터, ADC (알코올 탈수소효소) 프로모터, PGK (포스포글리세롤 키나제) 프로모터, 알칼리성 포스파타제 프로모터 유래의 프로모터 요소, 및 하기 동물 전사 조절 영역 (형질전환 동물 내 이용되고, 조직 특이성을 나타냄): 쥐장 샘파리 세포 내 활성인 엘라스타제 I 유전자 조절 영역 (Swift et al., 1984, Cell 38:639-646; Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7:425-515); 쥐장 베타 세포 내 활성인 인슐린 유전자

조절 영역 (Hanahan, 1985, Nature 315:115-122), 림프 세포 내 활성인 면역글로불린 유전자 조절 영역 (Grosschedl et al., 1984, Cell 38:647-658; Adames et al., 1985, Nature 318:533-538; Alexander et al., 1987, Mol. Biol. Biol. 7:1436-1444), 고환, 유방, 림프양 및 비만 세포 내 활성인 마우스 유선 종양 바이러스 대조군 영역 (Leder et al., 1986, Cell 45:485-495), 간 내 활성인 알부민 유전자 조절 영역 (Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1:268-276), 간 내 활성인 알파-태아단백 유전자 조절 영역 (Krumlauf et al., 1985, Mol. Biol. Biol. 5:1639-1648; Hammer et al., 1987, Science 235:53-58); 간 내 활성인 알파 1-항트립신 유전자 조절 영역 (Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1 :161-171), 골수 세포 내 활성인 베타-글로빈 유전자 조절 영역 (Mogram et al., 1985, Nature 315:338-340; Kollias et al., 1986, Cell 46:89-94); 뇌 회소돌기교세포 내 활성인 수초 염기성 단백질 유전자 조절 영역 (Readhead et al., 1987, Cell 48:703-712); 골격 근육 내 활성인 미오신 경쇄-2 유전자 조절 영역 (Sani, 1985, Nature 314:283-286); 신경 세포 내 활성인 신경-특이적 에놀라제 (NSE) (Morelli et al., 1999, Gen. Virol. 80:571-83); 신경 세포 내 활성인 뇌-유도된 신경진화성 인자 (BDNF) 유전자 조절 영역 (Tabuchi et al., 1998, Biochem. Biophysic. Res. Com. 253:818-823); 별아교세포 내 활성인 신경교 원섬유성 산성 단백질 (GFAP) 프로모터 (Gomes et al., 1999, Braz J Med Biol Res 32(5): 619-631 ; Morelli et al., 1999, Gen. Virol. 80:571-83) 및 시상하부 내 활성인 생식선자극성 방출 호르몬 유전자 조절 영역 (Mason et al., 1986, Science 234:1372-1378).

[0220] 추가로, 삽입된 서열의 발현을 조정하거나, 또는 유전자 산물을 목적 특정한 방식으로 변형하고 처리하는 숙주 세포 균주가 선택될 수도 있다. 일정한 프로모터로부터 발현은 일정한 유도물질의 존재에서 상승될 수 있다; 따라서 유전적으로 가공된 융합 단백질의 발현이 제어될 수 있다. 추가로, 상이한 숙주 세포는 번역 및 번역 후 처리 및 변형 (예컨대, 단백질의 글리코실화, 인산화)에 대한 특성 및 특정 기전을 갖는다. 발현된 외래 단백질의 목적 변형과 처리를 확보하기 위해 적절한 세포주 또는 숙주계가 선택될 수 있다. 예를 들어, 박테리아계 발현은 비글리코실화된 생성물을 생성할 것이며, 효모에서의 발현은 글리코실화된 생성물을 생성할 것이다. 유전자 생성물의 1차 전사체 (예컨대, 글리코실화 및 인산화)의 적절한 처리를 위한 세포 기작을 갖는 진핵생물 숙주 세포가 사용될 수 있다. 상기 포유동물 숙주세포는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: CHO, VERO, BHK, HeLa, COS, MDCK, HEK-293, 3T3, WI38, NSO, 및 특히, 신경 세포주 예컨대, 예를 들면, SK-N-AS, SK-N-FI, SK-N-DZ 인간 신경교세포종 (Sugimoto et al., 1984, J. Natl. Cancer Inst. 73: 51-57), SK-N-SH 인간 신경교세포종 (Biochim. Biophys. Acta, 1982, 704: 450-460), Daoy 인간 소뇌 수모세포종 (He et al., 1992, Cancer Res. 52: 1144-1148) DBTRG-05MG 교모세포종 세포 (Kruse et al., 1992, In Vitro Cell. Dev. Biol. 28A: 609-614), IMR-32 인간 신경교세포종 (Cancer Res., 1970, 30: 2110-2118), 1321 N1 인간 별아교세포종 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1977, 74: 4816), MOG-G-CCM 인간 별아교세포종 (Br. J. Cancer, 1984, 49: 269), U87MG 인간 교모세포종-별아교세포종 (Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1968, 74: 465-486), A172 인간 교모세포종 (Olopade et al., 1992, Cancer Res. 52: 2523-2529), C6 랫트 신경아교종 세포 (Benda et al., 1968, Science 161 : 370-371), 신경-2a 마우스 신경교세포종 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1970, 65: 129-136), NB41A3 마우스 신경교세포종 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1962, 48: 1184-1190), SCP 양 맥락막종 (Bolin et al., 1994, J. Virol. Methods 48: 211-221), G355-5, PG-4 고양이 정상 별아교세포 (Haapala et al., 1985, J. Virol. 53: 827-833), Mpf 페렛 뇌 (Trowbridge et al., 1982, In Vitro 18: 952-960), 및 정상 세포주 예컨대, 예를 들면, CTX TNA2 랫트 정상 뇌 피질 (Radany et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 6467-6471) 예컨대, 예를 들면, CRL7030 및 Hs578Bst. 더욱이, 상이한 벡터/숙주 발현계은 상이한 정도로 가공 반응에 영향을 미칠 수 있다.

[0221] 장기간 동안, 재조합 단백질의 고수율 생산, 안정한 발현이 종종 바람직하다. 예를 들면, 본 발명의 변형된 중쇄 및 경쇄(예를 들면, 항체 또는 융합 단백질)를 안정적으로 발현하는 세포주가 가공될 수 있다. 바이러스 복제의 기원을 함유하는 발현 벡터를 이용하기보다, 숙주 세포는 적절한 발현 조절 요소(예를 들면, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등), 및 선별 마커에 의해 조절된 DNA로 변형될 수 있다. 외래 DNA의 도입에 이어, 가공된 세포가 강화된 배지 중에 1-2일 동안 자라도록 둔 다음 선택적 배지로 전환한다. 재조합 플라스미드 내 선별 마커는 선택에 대해 내성을 부여하며, 세포가 이들의 염색체 내로 플라스미드를 안정적으로 통합하고 발생 부위로 자라도록 하여 다시 클로닝되고 세포주로 증식될 수 있다.

[0222] 수많은 선택 시스템이 사용될 수 있으며, 이는 비제한적으로 하기를 포함한다: 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 (Wigler et al., 1977, Cell 11 :223), 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실전달효소 (Szybalska & Szybalski, 1962, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:2026), 및 아데닌 포스포리보실전달효소 (Lowy et al., 1980, Cell 22:817) 유전자가 tk-, hgp<sup>r</sup>t- 또는 ap<sup>r</sup>t-세포, 각각에서 이용될 수 있다. 또한, 항대사물질 내성은 하기를 선택하는 것을 기반으로 사용될 수 있다: dhfr (메토포렉세이트에 내성 부여) (Wigler et al., 1980, Natl.

Acad. Sci. USA 77:3567; O'Hare et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527); gpt, (마이코페놀산에 내성 부여) (Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072); neo (아미노글리코시드 G-418에 내성 부여) (Colberre-Garapin et al., 1981, J. Mol. Biol. 및 hygro (하이그로마이신에 내성 부여) (Santerre et al., 1984, Gene 30:147) 유전자.

[0223] **중쇄 및 경쇄의 공발현**

[0224] 본원에 기술된 이중이량체 쌍의 번역글로불린 중쇄 및 경쇄는 상기 언급된 바와 같이 포유동물 세포 내 공발현될 수 있다. 일 구현예에서, 일 중쇄는 상기 기술된 LCCA 설계 세트 내의 2개의 상이한 경쇄로 공발현되며, 여기서 중쇄는 상기 2개 경쇄 중 하나와 우선적으로 쌍형성한다. 또 다른 구현예에서, 2개의 고유 중쇄는 2개의 고유 경쇄로 공발현되며, 여기서 각 중쇄는 상기 2개 경쇄 중 하나와 우선적으로 쌍형성한다.

[0225] **이중이량체 쌍의 시험**

[0226] 상기 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 이중이량체 쌍 중 적어도 하나의 이중이량체는, 이의 번역글로불린 중쇄 및/또는 번역글로불린 경쇄에 대한 하나 이상의 아미노산 변형을 포함할 수 있으며, 이로써 이중이량체 쌍의 2개의 고유 중쇄 및 2개의 고유 경쇄가 포유동물 세포 내에서 공발현될 경우, 상기 제1 이중이량체의 중쇄는 상기 경쇄 중 하나와 다른 하나보다 우선적으로 쌍형성한다. 유사하게, 상기 제2 이중이량체의 중쇄는 제2 경쇄와 제1 경쇄와 비교하여 우선적으로 쌍형성한다. 우선적 쌍형성의 정도는 예를 들어, 하기 기술된 방법을 사용함으로써 측정될 수 있다. 이중이량체 쌍의 각 이중이량체의 이의 각각의 항원에 대한 친화도는 하기 기술된 바와 같이 시험될 수 있다. 이중이량체 쌍의 각 이중이량체의 열 안정성 또한 하기 기술된 바와 같이 시험될 수 있다.

[0227] **우선적 쌍형성을 측정하는 방법**

[0228] LCCA

[0229] 일 구현예에서, 번역글로불린 중쇄 및 경쇄 사이에서 우선적 쌍형성은 경쇄 경쟁 검정 (LCCA)을 수행함으로써 결정된다. 공유 특허 출원 PCT/US2013/063306 (2013년 10월 3일 출원)은 LCCA의 다양한 구현예를 기술하고, 이는 다목적으로 그 전체가 본원에 참고로 편입된다. 상기 방법은, 공발현된 단백질의 혼합물 내에서 중쇄의 특정 경쇄와의 쌍형성의 정량적 분석을 가능케하고, 중쇄 및 경쇄가 공발현될 경우, 일 특정 번역글로불린 중쇄가 2개의 번역글로불린 경쇄 중 하나와 선택적으로 결합하는지 여부를 측정하기 위하여 사용될 수 있다. 상기 방법은 하기와 같이 기술된다: 적어도 하나의 중쇄 및 2개의 상이한 경쇄가 중쇄가 제한적 쌍형성 반응물이도록 하는 비율로 세포 내에 공발현되며; 임의로, 세포로부터 분비된 단백질을 분리하는 것; 상기 분비된 단백질의 나머지로부터 중쇄에 결합하는 번역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 분리하여 단리된 중쇄 쌍형성된 분획을 생성하는 분비된 단백질을 생성하는 것; 상기 단리된 중쇄 분획 내 각각의 상이한 경쇄의 양을 검출하는 것; 및 상기 단리된 중쇄 분획 내 각각의 상이한 경쇄의 상대적 양을 분석하여 상기 적어도 하나의 중쇄가 상기 경쇄 중 하나와 선택적으로 쌍형성하는 능력을 측정하는 것.

[0230] 상기 방법은 합리적인 처리율을 제공하고, 왕성하고 (즉, 작동, 예컨대 사용자 또는 유속의 경미한 변화에 대하여 비민감성인) 정확하다. 상기 방법은 단백질 서열 내에 작은 변이의 효과를 측정할 수 있는 민감성 검정을 제공한다. 큰 표면적에 걸친 무작위의, 단백질 - 단백질; 도메인-도메인;쇄 -쇄 상호작용은 일반적으로 선택성을 도입하기 위하여 다중 돌연변이 (스왑)을 필요로 한다. 단백질 산물은 단리 및 정제될 필요가 없으며, 이는 더욱 효율적인 스크리닝을 가능하도록 한다. 이러한 방법의 구현예에 관한 추가적인 세부사항은 실시예에 기술된다.

[0231] 우선적 쌍형성을 결정하는 대안적 방법

[0232] 우선적 쌍형성을 검출하기 위한 대안적인 방법은 하기를 포함한다: LC-MS (액체 크로마토그래피 - 질량 분광측정)을 사용하여 각 경쇄를 포함하는 상대적 이중이량체 집단의 정량화 (이들의 분자량 차이를 사용하여 각 개별종을 식별함). 항원 활성 검정은 각 경쇄를 함유하는 상대적 이중이량체 집단을 정량화하는데 또한 사용될 수 있으며, 이로써 (대조군과 비교하여) 측정된 결합의 정도가 각 이중이량체 집단을 추산하기 위하여 사용될 것이다.

[0233] 추가 방법 예컨대 SMCA가 실시예, 도면, 및 표에 기술된다.

[0234] **열적 안정성**

[0235] 이종이량체의 열적 안정성은 당해기술에 공지된 방법에 따라 결정될 수 있다. 각 이종이량체의 용융 온도는 그 열적 안정성의 지표이다. 이종이량체의 용융점은 기술, 예컨대 시차주사열량측정(Chen et al (2003) Pharm Res 20:1952-60; Ghirlando et al (1999) Immunol Lett 68:47-52)을 이용해서 측정될 수 있다. 대안적으로, 이종이량체의 열적 안정성은 원형 2색성(Murray et al. Chromatogr Sci 40:343-9)을 이용해서 측정될 수 있다.

[0236] **항원에 대한 친화도**

[0237] 이종이량체의 이들 각각의 항원에 대한 결합 친화도 및 상호작용의 오프-레이트(off-rate)는 본 분야에 잘 알려진 방법에 따른 경쟁 결합 검정에 의하여 측정될 수 있다. 경쟁 결합 검정의 일 예시는 비표지된 항원의 증가하는 양 및 표지된 리간드에 결합된 분자의 검출의 존재 하에서, 표지된 항원의 항은 처리 (예컨대, 관심 분자 (예를 들어, 본원의 이종이량체)의 분자를 갖는 3H 또는 125I)를 포함하는 방사면역검정이다. 항원 및 결합 오프-레이트에 대한 본원의 이종이량체의 친화도는 스캐처드(Scatchard) 분석에 의하여 포화 데이터로부터 측정될 수 있다.

[0238] 본원에 기술된 이종이량체의 역학적 파라미터는 또한 본 분야에 알려진 표면 플라즈몬 공명 (SPR) (예컨대, BIAcore 역학 분석)을 사용하여 측정할 수 있다. SPR-기반 기술의 고찰에 대하여, 하기를 참고한다: Mullet et al., 2000, Methods 22: 77-91; Dong et al., 2002, Review in Mol. Biotech., 82: 303-23; Fivash et al., 1998, Current Opinion in Biotechnology 9: 97-101; Rich et al., 2000, Current Opinion in Biotechnology 11: 54-61. 추가로, 하기에 기술된 단백질-단백질 상호작용을 측정하기 위한 SPR 장치 및 SPR 기반 방법 중 임의의 것은: 미국 특허 번호 6,373,577; 6,289,286; 5,322,798; 5,341,215; 6,268,125 본 발명의 방법에서의 것으로 고려된다. FACS는 또한 본 분야에 공지된 바와 같이, 친화도를 측정하는데 사용될 수 있다.

[0239] **이중특이적 항체 돌연변이 설계 세트의 라이브러리를 사용하여 이중특이적 항체 소정의 Mab1 및 Mab2의 생성**

[0240] 일 구현예에서, 본원에 기술된 것은, 항원 결합 단편 Fab1 및 Fab2를 각각 포함하는 2개의 정규 항체 Mab1 및 Mab2로부터 개시된 이중특이적 항체를 선택적으로 형성하는데 목표를 둔 이중특이적 항체 돌연변이 설계 세트이다. 설계 세트는 Fab1, Fab2 및 Fc 각각에 상응하는 동원 돌연변이로 구성된다. 일 구현예에서, 설계 세트 라이브러리는, 표 5, 표 12, 또는 표 15 내지 표 17 중 임의의 것에 포함된 설계 세트로 나타난다. 돌연변이는, Fab2의 경쟁 경쇄 및 중쇄의 존재 하에서 2개의 오블리게이트 쇄 사이에서의 선택적 쌍형성을 달성하기 위하여 Fab1의 경쟁 및 중쇄의 계면에서 도입된다. 선택적 쌍형성은 상기 계면에서 특정 빈발 프레임워크 잔기 사이에서의 입체, 소수성, 정전 상보성을 기반으로 2개 오블리게이트 경쇄 및 중쇄 내의 양호한 상보적 돌연변이를 도입함으로써 달성된다. 각 설계 세트에서, 선택적 쌍형성 돌연변이는 또한, Fab1의 경쟁 경쇄 및 중쇄의 존재 하에서 2개의 오블리게이트 쇄 사이에서의 선택적 쌍형성을 달성하기 위하여 Fab2의 경쟁 및 중쇄의 계면에서 도입된다. 돌연변이는 Fab1 유래의 경쇄와 Fab2의 중쇄의 오류쌍형성 및 그 반대의 경우를 감소시키는데 목적이 있다. 돌연변이는, 중쇄의 선택적 쌍형성을 달성하기 위하여 Fc 계면에서 도입되어 2개의 상이한 중쇄를 포함하는 비대칭 항체 분자를 형성한다.

[0241] 항체의 경쇄 및 중쇄의 특정 계면 잔기 위치에서의 가공은 종종 유해한 효과, 예컨대 상기 항체의 항원 결합 친화도, 안정성, 용해성, 응집 경향 등의 감소를 야기할 수 있다. 수많은 관련 특성, 예컨대 kon 및 koff 비율, 용융 온도 (Tm), 산, 염기, 산화, 동결/융해, 진탕, 압력 등과 같은 안정성 내지 응력 조건 등이 영향받을 수 있다. 이는 종종 관심 항체의 상보성 결정 영역(CDR)에 의하여 영향받는다. 상이한 항체의 CDR이 일반적으로 동일하지 않으므로, 상기 기술된 특성 상의 돌연변이 설계 세트의 충격은 전체 항체에 걸쳐 동일하지 않을 수 있다. 임의의 2개의 이용가능한 항체 Mab1 및 Mab2를 고려하여, 올바르게 쌍형성된 항체-유사 구조를 함유하는 기타 오염물질과 비교하여 언급한 순도를 갖는 이중특이적 항체를 형성하는 방법이 본원에 제시된다. Mab1 및 Mab2의 경쇄 및 중쇄를 돌연변이 설계 세트 각각의 동원 돌연변이 도입 후 공발현하고, 상기 발현된 항체 생성물을 분석적으로 스크리닝하여 단백질 내 발현된 기타 Mab 유사 종과 비교하여 바람직한 이중특이적 항체의 순도를 추산한다. 일부 구현예에서, 분석적 스크리닝 절차는 LC-MS 기술에 기반할 수 있다. 일부 구현예에서, 분석적 스크리닝 절차는 하전 기반 분리, 예컨대 모세관 등전점 포커싱 (cIEF) 기술 또는 크로마토그래피 기술을 기반으로 할 수 있다. 스크리닝 기술의 예시는 SMCA 절차에 기반한 실시예 9에 제시된다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체의 언급된 순도는 발현된 단백질 생성물 내에서의 전체 수득된 Mab 전체 종의 70% 초과인 것으로 정의된다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체의 언급된 순도는 발현된 단백질 생성물 내에서의 전체 수득된 Mab 전체 종의 90% 초과인 것으로 정의된다. Mab1 및 Mab2에 대한 이중특이적 Mab 설계 세트의 제조 및 선택을 위한 절차는 도 12에 도식적으로 나타난다.

[0242] **약제학적 조성물**

[0243] 본 발명은 또한, 본원에 기술된 이중이량체 또는 이중이량체 쌍을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 그와 같은 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 이중이량체 또는 이중이량체 쌍 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 특정한 구현예에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 U.S. 약전 또는 동물, 더 상세하게는 인간에서 사용을 위해 일반적으로 인식된 다른 약전에 기재됨을 의미한다. 용어 "담체"는 치료제가 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 그와 같은 약제학적 담체는 멸균된 액체, 예컨대 물 및 오일, 예컨대 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등일 수 있다. 약제학적 조성물이 정맥내로 투여되는 경우, 물이 바람직한 담체이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액도 액체 담체로서, 특히 주사 용액을 위해 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제에는 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화 나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등이 포함된다. 원하는 경우, 조성물은 또한 소량의 수화제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 이들 조성물은 용액, 현탁제, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속 방출 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 조성물은 전통적 결합제 및 담체, 예컨대 트리글리세라이드와 함께, 좌약으로 제형화될 수 있다. 경구 제형은 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등과 같은 부형제를 포함할 수 있다. 약제학적 담체의 적절한 예시는 하기에 기술된다: "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin. 이런 조성물은 환자에 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위한 적절한 양의 담체와 함께, 가급적 정제된 형태에서 화합물의 치료 효과량을 내포할 것이다. 제형은 투여 양식에 적합해야 한다.

[0244] 특정 구현예에서, 이중이량체 또는 이중이량체 쌍을 포함하는 조성물은 인간에 대한 정맥내 투여를 위해 조정된 약제학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 조성물은 멸균된 등장의 수성 완충제 중 용액이다. 필요한 경우에, 조성물은 또한, 용해화제 및 주사의 부위에서 통증을 경감하기 위한 국부 마취제, 예를 들면, 리그노카인을 포함할 수 있다. 일반적으로, 이들 성분은 개별적으로 제공되거나 또는 예로서, 밀봉 차단된 용기, 예를 들면, 활성 성분의 양을 표시하는 앰플 또는 봉지에서 건성 냉동건조된 분말 또는 물 없는 농축물로서 단위 투여 제형에서 함께 혼합된다. 조성물이 주입에 의해 투여될 경우, 멸균 약품 등급 물 또는 염수를 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 조성물이 주사로 투여되는 경우, 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 염수 앰플이 제공될 수 있다.

[0245] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 중성 또는 염 형태로 제형화된다. 약제학적으로 허용가능한 염에는 음이온으로 형성된 것들, 예컨대 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산 등으로부터 유도된 것들, 및 양이온으로 형성된 것들, 예컨대 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 제이철 하이드록사이드 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유도된 것들이 포함된다.

[0246] 치료적 단백질의 비정상적인 발현 및/또는 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료, 억제 및 예방에서 효과적인 본원에 기재된 조성물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 최적의 투여량 범위의 확인을 돕기 위해 시험관내 분석이 임의로 이용될 수 있다. 제형에서 이용될 정확한 용량은 또한 투여 경로, 및 질환 또는 장애의 심각성에 근거할 것이며, 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 평가 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 외삽된다.

[0247] **이중이량체 쌍의 용도**

[0248] 상기 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 이중이량체 쌍은 제1 이중이량체 및 제2 이중이량체를 포함하고, 각 이중이량체의 면역글로불린 중쇄 및/또는 면역글로불린 경쇄는 분자에 결합하는 공지된 항체 유래의, 또는 공지된 치료적 항체 유래의 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 따라서, 이러한 항체에 대한 변형을 포함하는 이중이량체는 공지된 치료적 항체 또는 공지된 항체가 사용될 수 있는 상동한 질환, 장애, 또는 감염의 치료 또는 예방을 위하여 사용될 수 있다.

[0249] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체 쌍은 또한, 암, 자가면역 질환, 염증성 장애 또는 감염성 질환의 치료 또는 예방을 위하여 본 분야에 공지된 기타 치료적 제제와 조합하여 이롭게 이용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 이중이량체 쌍은 단클론성 또는 키메라성 항체, 림포킨 또는 조절 성장 인자 (예컨대, 예를 들어 IL-2, IL-3 및 IL-7) 와 조합하여 사용될 수 있고, 이는 예를 들어, 분자와 상호작용하고 면역 반응을 증가시키는 효과기 세포의 수 또는 활성을 증가시키기 위하여 작용한다. 본원에 기술된 이중이량체 쌍은 또한, 질환, 장애, 또는 감염을 치료하기 위한 하나 이상의 약물, 예컨대 예를 들어, 항암 제제, 항-염증 제제 또

는 항-바이러스 제제와 조합하여 이롭게 이용될 수 있다.

[0250] **키트**

[0251] 본 발명은 추가로 하나 이상의 이종이량체 쌍을 포함하는 키트를 제공한다. 키트의 개별 성분은 별도 용기에 포장되고 그와 같은 용기와 연관될 것이고, 제조, 사용 또는 판매 당국에 의한 승인을 반영하는 고지인 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 형태의 고지일 수 있다. 키트는 임의로 이종이량체 페어에 대한 사용 방법 또는 투여 레지멘을 개요하는 설명서 또는 지침을 함유할 수 있다.

[0252] 키트의 하나 이상의 성분이 용액, 예를 들면 수용액, 또는 멸균 수용액으로 제공되는 경우, 용기 수단은 자체가 그로부터 용액이 대상체에 투여되거나 적용될 수 있고 키트의 다른 성분과 혼합될 수 있는 흡입제, 주사기, 피펫, 점안기, 또는 다른 그와 같은 유사 장치일 수 있다.

[0253] 키트의 성분은 또한 건조 또는 냉동건조된 형태로 제공될 수 있으며, 상기 키트는 냉동건조된 성분의 재구성을 위하여 적절한 용매를 추가적으로 함유할 수 있다. 용기의 수 또는 유형과 무관하게, 본 발명의 키트는 또한 환자에 대한 조성물의 투여를 보조하기 위한 기기를 포함할 수 있다. 그와 같은 기기는 흡입제, 비강 분무 장치, 주사기, 피펫, 검자, 계측 스폰, 점안기 또는 유사한 의료적으로 승인된 전달 비히클일 수 있다.

[0254] **컴퓨터 실행**

[0255] 일 구현예에서, 컴퓨터는 칩셋에 결합된 적어도 하나의 프로세서를 포함한다. 칩셋과 또한 결합되는 것은 메모리, 저장 장치, 키보드, 그래픽 어댑터, 포인팅 장치, 및 네트워크 어댑터이다. 디스플레이는 그래픽 어댑터와 결합된다. 일 구현예에서, 칩셋의 작용성은 메모리 컨트롤러 허브 및 I/O 컨트롤러 허브에 의하여 제공된다. 또 다른 구현예에서, 메모리는 칩셋 대신 프로세서와 직접 결합된다.

[0256] 저장 장치는 데이터, 예컨대 하드 드라이브, 콤팩트 디스크 판독용 메모리 (CD-ROM)를 보유할 수 있는 임의의 장치, DVD, 또는 고형 메모리 장치이다. 메모리는 프로세서에 의하여 사용된 명령어 및 데이터를 보유한다. 포인팅 장치는 마우스, 트랙 볼 또는 기타 유형의 포인팅 장치일 수 있고, 컴퓨터 시스템에 데이터를 넣기 위하여 키보드와 조합하여 사용된다. 그래픽 어댑터는 디스플레이 상에 이미지 및 기타 정보를 현시한다. 네트워크 어댑터는 로컬 또는 광역 영역 네트워크에 컴퓨터 시스템을 결합시킨다.

[0257] 본원에 공지된 바와 같이, 컴퓨터는 이전에 기술된 것들과 상이하고/상이하거나 다른 성분들을 가질 수 있다. 추가로, 컴퓨터 시스템은 특정 성분이 없을 수 있다. 더욱이, 저장 장치는 컴퓨터로부터 국지 및/또는 원격일 수 있다 (예컨대 저장 영역 네트워크 (SAN)).

[0258] 본원에 공지된 바와 같이, 컴퓨터는 본원에 기술된 기능성을 제공하기 위하여 컴퓨터 프로그램 모듈을 실행하기 위하여 조정될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 “모듈”은 특정 기능성을 제공하기 위하여 사용된 컴퓨터 프로그램 로직을 지칭한다. 따라서, 모듈은 하드웨어, 펌웨어, 및/또는 소프트웨어 내에서 실행될 수 있다. 일 구현예에서, 프로그램 모듈은 저장 장치에 저장되고, 메모리에 로딩되고, 그리고 프로세서에 의하여 실행된다.

[0259] 본 명세서에 기재된 실시예와 구체예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이고, 그리고 이들에 대한 다양한 개변은 당해 분야의 당업자에게 제시되고 본원의 기술적 사상과 이해범위 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0260] **실시예**

[0261] 아래는 본 발명을 실시하기 위한 특정 구현예의 실시예이다. 실시예는 단지 설명하기 위하여 제공되고, 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한할 의도는 아니다. 사용된 숫자 (예를 들어, 양, 온도, 등)에 대하여 정확도를 확보하기 위해 노력하였으나, 그러나 일부 실험적인 오차 및 편차는, 물론, 허용되어야 한다.

[0262] 본 발명의 실시는, 다르게 명시되지 않는 한, 그 분야의 기술내에서 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약리학의 종래의 방법을 사용할 것이다. 상기 기술은 문헌에서 충분히 설명된다. 참조, 예를 들어, T.E. Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd Edition, 1989); Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry 3rd Ed. (Plenum Press)

Vols A and B(1992).

[0263] **실시예 1: Fab 계면의 분자 모델링 및 컴퓨터 유도된 가공**

[0264] 구조 및 컴퓨터를 이용한 분자 모델링 유도된 접근법을 사용하여 관심 항체에서 목적 특이성을 나타내는 돌연변이를 확인하기 위해 다른 항체 (Abs) 또는 이의 분획의 맥락에서 스크리닝될 수 있는 중쇄 및 경쇄 돌연변이 설계의 라이브러리를 생산하였다. 우선적 중쇄 (H)- 경쇄 (L) 쌍형성의 가공용 설계 전략은 대표적인 Fab (즉 D3H44)의 제1 확인을 포함하였다.

[0265] 표 1에서 지적된 바와 같이, 이러한 Fab에 대한 주요 기준은 인간/인간화되는지, 통상적으로 사용된 VH 및 VL 하위그룹을 갖는지 및 최소 프레임워크 영역 돌연변이를 함유하는지이다. 또한, 구조적 고려사항들은 VH:VL 도메인간 각도는 항체에 대하여 관측된 평균에 밀접해야 한다. Fab D3H44의 선택 이후, Fab 계면의 *인실리코* 분석을 수행하여, 2-갈래 접근법을 이용하는, 중쇄 및 경쇄 사이에서 상호작용에 중요한 잔기를 확인 및 파악하였다.

[0266] Fab 가변 및 불변 계면을 거친 서열 보존의 전면적 분석에 관여된 제1 접근법은 공지된 항체의 서열 및 구조 정렬을 통해 수행되었다. 다양한 항체 하위그룹으로부터 불변 및 가변 도메인 서열의 정렬은 도 1에서 보여준다. 도 1a는 대표적인 인간 VH 생식선 하위그룹의 정렬을 묘사한다. 도 1b는 대표적 인간 카파 VL 생식선 하위그룹의 정렬을 묘사한다. 도 1c는 대표적 인간 람다 VL 생식선 하위그룹의 정렬을 묘사한다. 도 1d는 인간 CH1 대립유전자 서열의 정렬을 묘사한다. 도 1E는 인간 카파 및 람다 대립유전자 서열의 정렬을 묘사한다. 제2 접근법은 도 2 (예를 들어 ResidueContacts™)에서 보여준 바와 같이 수많은 분자 모델링 툴을 이용하는 D3H44 결정 구조 계면의 분석을 포함하였다. 이들 분석은 우선적 H-L 쌍형성의 가공용 빈발 위치의 목록 확인을 초래하였다. 이러한 분석으로부터 결정된 빈발 위치는 표 2에서 열거된다. 이들 위치 및 아미노산은 (CDR3 루프에 위치된 몇몇은 제외) 주로 프레임워크 잔기이고 또한 람다 L 쇠에서 주로 보존된다. 카발트 넘버링이 있는 모 D3H44 서열에서 아미노산은 표 3a-3b에서 제공된다.

[0267] 다음으로, 3D 결정 구조에서 관심 빈발 위치 뿐만 아니라 빈발에 인접하는 위치에서 포텐셜 돌연변이는 Zymepack™을 이용한 *인실리코* 돌연변이 유발 및 팩킹/모델링을 통해 모사 및 확인되었다. Zymepack™은, 인풋 구조 및 돌연변이의 세트가 주어지면, 공급된 돌연변이에 따른 인풋 구조에서 잔기 유형을 변형시킬, 및 돌연변이체 단백질의 물리적 구조에 근사치인 신규 구조를 생성할 소프트웨어 제품군이다. 추가로, Zymepack은 다양한 정량적 매트릭스의 컴퓨팅에 의해 돌연변이체 단백질의 특성을 평가한다. 이들 매트릭스는, 돌연변이체 단백질의 안정성, 결합 친화도, 또는 이중이량체 특이성과 상관할 수 있는, 입체 및 정전기 상보성의 평가를 포함한다.

[0268] 도 3은 가변 도메인내 중쇄 및 경쇄 계면에서 빈발 위치의 서브셋을 보여주고 그리고 부정확한 쇠 쌍의 형성을 비선호하는 동안 오블리게이트 쇠의 선택적 쌍형성을 촉진시키기 위해 이들 계면 위치에 돌연변이가 도입될 수 있는지를 증명한다. Zymepack™을 포함하는 컴퓨터를 이용한 방법을 이용하여, 입체 상보성은 에너지 인자 예컨대 반데르발스 팩킹, 캐비테이션 효과 및 소수성 기의 밀접한 접촉에 기반하여 모델링되었고 또한 계산되었다. 유사하게, 정전기 상호작용 에너지는 전하간 쿨롱 상호작용, 수소 결합, 및 탈용매화 효과에 기반하여 모델링 및 평가되었다. 관심 돌연변이의 도입에 의해 수득된 모든 바람직한 중쇄 및 경쇄 쌍 모델 예컨대 H1:L1 (또는 H2:L2) 및 부정확한 쌍 모델 예컨대 H1:L2 (및 H2:L1)은 상대적 입체 및 정전기 스코어를 컴퓨팅하기 위해 모사되었다. 이는 특정한 돌연변이 세트가 부정확한 (비-오블리게이트) 쌍에 비해 바람직한 (오블리게이트) 중쇄 - 경쇄 쌍에 대하여 선호적 에너지 즉 더 큰 입체 및/또는 정전기 상보성으로 리드되었는지의 결정을 허용하였다. 컴퓨팅된 입체 및 정전기 에너지는 경쇄 및 중쇄 쌍형성과 관련된 자유 에너지의 성분이다. 따라서 더 큰 입체 및 정전기 상보성은 비-오블리게이트 쌍의 쌍형성에 비해 오블리게이트 쌍의 쌍형성과 관련된 더 큰 자유 에너지 변화를 나타낸다. 더 큰 입체 또는 정전기 상보성은 비-오블리게이트 쌍에 비해 오블리게이트 중쇄 및 경쇄의 우선적 (선택적) 쌍형성을 초래한다.

[0269] **실시예 2: 설계의 선택 및 설명**

[0270] 실시예 1에 기재된 접근법은 선택적 또는 우선적 쌍형성을 나타내는 중쇄-경쇄 이중이량체 쌍 (즉 H1-L1 및 H2-L2)을 설계하기 위해 사용되었다. 이중이량체는, "설계" 또는 "설계 세트"로서 언급되는, 쌍으로 설계되었고, 그리고 우선적 쌍형성을 촉진시키는 H1, L1, H2, 및 L2 쇠 상에서 치환의 세트를 포함한다 (표 5). 상대적 쌍형성을 평가하기 위해 1개의 중쇄가 2개의 경쇄와 공-발현된 "LCCA 설계" (표 4)로서 설계 세트는 초기에 시험되

었다. 아미노산 치환은 카바트 넘버링 시스템을 이용하여 표 3a, 3b를 참조로 확인된다.

- [0271] 국제 특허 출원 번호 PCT/CA2013/050914로부터 표 30에 기재된 설계 라이브러리는 표 4에서 보여준 LCCA 설계 및 표 5에서 보여준 설계 세트의 일부를 확인하기 위한 개시점으로서 사용되었다. 표 4 및 표 5에서 설계의 일부는 신규 독립적 설계가다. 코어 설계는 관련된 고유 식별자를 따라 표 6에서 보여준다. 대부분의 설계는 불변 영역만 걸치고, 설계의 몇몇은 또한 가변 영역에서 변형을 편입한다. 이들 설계는 쌍형성 특이성을 추가로 구동하기 위해 제안된 한편 또한 다른 항체 시스템으로의 이동가능성을 선호한다.
- [0272] 유도된 설계를 위하여, 국제 특허 출원 번호 PCT/CA2013/050914로부터 표 30에 기재된 설계의 라이브러리는, 쌍형성 특이성의 강도, 항원 결합의 효과, 및 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의해 측정된 바와 같이 안정성에 기반하여 등급화된 및 구조적 유사성에 의해 클러스터된 설계으로, 개시점으로서 사용되었다. 설계는 그 다음 (참조 표 7에서 실시예) 조합되고/되거나 (참조 표 8 및 표 9에서 실시예) 최적화되어 유도된 설계를 수득하였다. 조합을 위하여, 설계 중 적어도 하나는 높은 쌍형성 특이성을 나타내면서 다른 설계(들)은 선호적 쌍형성 특이성의 범위를 나타내었다. 조합 및/또는 최적화를 위하여 선택된 모든 설계는 항원 결합에 관해 무/최소 효과 및 용융 온도 (Tm)에 관해 무/최소 효과를 나타내었다.
- [0273] 독립적 설계는 (설계 유형 칼럼, 표 5하에 독립적으로서 분류된) 단독으로, 및 (설계 유형 칼럼, 표 5하에 독립적/조합으로서 분류된; 참조 또한 표 10에서 실시예) 게다가 유도된 설계와 조합으로 시험되었다.
- [0274] 설계는 D3H44의 분자 모델상에 패키징되었고 매트릭스는 (실시에 1에 기재된 바와 같이) 계산되었다. 최상부 설계는 그 다음 위험 (안정성 뿐만 아니라 면역원성에 관한 가능한 효과) 및 (구동 쌍형성 특이성의 제안된 강도를 고려하는) 충격에 기반하여 선택되었다. 이들 최상부 설계는 표 5에서 보여준다.
- [0275] **실시예 3: D3H44 IgG 중쇄 및 D3H44 IgG 경쇄를 암호화하는 Fab 작제물의 제조.**
- [0276] 항-조직 인자 항체 D3H44의 야생형 Fab 중쇄 및 경쇄를 하기와 같이 제조하였다. D3H44 Fab 경쇄 (AJ308087.1) 및 중쇄 (AJ308086.1) 서열은 유전자은행 (표 3c)으로부터 선택되었고, 유전자 합성되었고 포유동물 발현을 위하여 코돈 최적화되었다. 5'-EcoRI 컷부위 - HLA-A 신호 펩티드 - HA 또는 FLAG 태그 - 경쇄 Ig 클론 - 'TGA 스탭' - BamH1 컷부위-3'로 이루어진, 경쇄 벡터 삽입물은 pTT5 벡터 속으로 결합되었다 (Durocher Y et al., Nucl. Acids Res. 2002; 30, No.2 e9). 수득한 벡터 + 삽입물은 서열분석되어 암호화 DNA의 정확한 해독 및 서열을 확인하였다. 마찬가지로, 5'-EcoRI 컷부위 - HLA-A 신호 펩티드 - 중쇄 클론 (T238에서 종결; 참조 표 3a) - ABD<sub>2</sub>-His<sub>6</sub>태그 - TGA 스탭 - BamH1 컷부위-3'로 이루어진, 중쇄 벡터 삽입물은 pTT5 벡터 (ABD; 알부민 결합 도메인) 속으로 결합되었다. 수득한 벡터 + 삽입물은 또한 서열분석되어 암호화 DNA의 정확한 해독 및 서열을 확인하였다. 설계 세트를 위하여 아미노산 치환을 함유하는 다양한 Fab D3H44 작제물은 유전자 합성에 의해 또는 부위 지향적 돌연변이유발에 의해 생성되었다 (Braman J, Papworth C & Greener A., Methods Mol. Biol. (1996) 57:31-44).
- [0277] 중쇄 및 경쇄는, 경쟁 검정-SPR 스크린을 통해 우선적 쌍형성의 평가를 촉진시키기 위해, C- 및 N-말단 각각에서 태그되었다. ABD<sub>2</sub>-His<sub>6</sub> 중쇄 태그는 특이적으로 H-L 복합체가 항-his 태그 SPR 칩 표면에 포착되는 것을 허용하면서, FLAG 및 HA 경쇄 태그는 상대적 L1 및 L2 집단이 정량화되는 것을 허용하였다.
- [0278] **실시예 4: D3H44 IgG 경쇄 및/또는 중쇄에서 불변 및 가변 도메인 변형의 조합 또는 불변 도메인 변형을 포함하는 Fab 이중이량체의 우선적 쌍형성의 평가.**
- [0279] 표 12에서 LCCA 설계 세트에 따라 아미노산 변형을 포함하는 Fab 형식에서 D3H44 IgG 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 작제물은 실시예 3에 기재된 바와 같이 제조되었다. LCCA 설계 세트 (H1, L1, L2)의 맥락에서 목적 H1-L1 이중이량체를 작제하기 위해 우선적으로 쌍형성하는 능력은 경쇄 경쟁 검정 (LCCA)을 이용하여 측정되었다.
- [0280] LCCA는 적어도 2개의 고유 경쇄에 대하여 1개의 중쇄의 상대적 쌍형성을 정량화하고 하기와 같이 요약될 수 있다. 1개의 D3H44 중쇄 Fab 작제물은 2개의 고유 D3H44 경쇄 Fab 작제물과 공-발현되었고 그리고 상대적 경쇄 쌍형성 특이성 (예를 들어 H1-L1:H1-L2)은, 반복하여 수행된, 경쟁 검정-SPR 스크린으로부터 결정되었다. L2에 비교된 (H 쇄과 우선적으로 쌍형성 위해 설계된) L1의 양을 감소시킴으로써, (예를 들어 L1:L2 = 1:3, 중량기준), 한편으로 중쇄를 제한 양 (즉 1:3의 H1: L1 + L2)을 유지함으로써, LCCA 스크린 비는 강력한 구동기를 확인하기 위해 한쪽으로 쏠리게 되었다. 형성된 각 이중이량체 (즉 H1-L1 및 H1-L2)의 양은 his-태그 풀-다운을 통해 SPR 칩에 중쇄를 결합시킴으로써 결정되었고, 그 다음 이들 태그에 특이적인 항체를 이용하여 각 경쇄 태그 (HA 또는 FLAG)의 양을 검출하였다. 그 후에, 선택된 이중이량체 히트는 경쇄 경쟁 검정 입증을 통해 확인되어 이로써

L1:L2 DNA 비는 형질감염 동안 1:3 및 1:9만큼 다양하였고, 그동안 중쇄를 제한된 양으로 유지하였다. 또한 경쇄 태그 (HA 또는 FLAG)가 D3H44 시스템 (참조 국제 특허 출원 번호 PCT/CA2013/050914로부터 실시예 10)에서 LCCA 쌍형성에 영향을 미치지 않음을 주목한다. 검정의 설계를 나타내는 도식은 도 4에서 보여준다. 도 5는 중쇄 및 경쇄가 태그되는 방법 및 우선적 쌍형성 평가되는 방법을 묘사한다. LCCA의 실험적 세부사항은 아래 제공된다.

[0281] 형질감염 방법

[0282] 실시예 3에서 기재된 바와 같이 제조된, 1개의 중쇄 및 2개의 경쇄 작제물을 포함하는 LCCA 설계는 하기와 같이 CHO-3E7 세포 속으로 형질감염되었다.  $1.7 - 2 \times 10^6$  세포/ml의 밀도로 CHO-3E7 세포는 4 mM 글루타민 및 0.1% KoliphorP188 (Sigma #K4894)로 보강된 FreeStyle™ F17 배지 (Invitrogen cat# A-1383501)에 37°C에서 배양되었다. 2 ml의 총 용적은 1:2.5의 DNA:PEI 비로 PEI-프로 (Polyplus 형질감염 # 115-375)를 이용하는 총 2 µg DNA로 형질감염되었다. DNA-PEI 혼합물의 부가 24 시간 이후, 세포는 32°C까지 이동되었다. 상청액은 비-환원성 SDS-PAGE 분석 그 다음 쿠마씨 청색 염색에 의해 7일째에 발현에 대하여 시험되어 밴드를 시각화하였다. H:L 비는 표 11에 표시된 바와 같다.

[0283] 경쟁 검정 SPR 방법

[0284] LCCA 설계에서 D3H44 중쇄에 대한 우선적 D3H44 경쇄 쌍형성의 정도는 각 경쇄의 N-말단에서 위치한 고유 에피토프 태그의 SPR-기반 판독을 이용하여 평가되었다.

[0285] 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 공급. GLC 센서칩, Biorad ProteOn 아민 커플링 키트 (1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC), N-하이드록시설포석신이미드 (sNHS) 및 에탄올아민), 및 10mM 아세트산나트륨 버퍼는 Bio-Rad Laboratories (Canada) Ltd. (Mississauga, ON)로부터 구매되었다. 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설포산 (HEPES) 버퍼, 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 및 NaCl은 Sigma-Aldrich (Oakville, ON)로부터 구매되었다. 10% Tween 20 용액은 Teknova (Hollister, CA)로부터 구매되었다.

[0286] SPR 바이오센서 검정. 모든 표면 플라즈몬 공명 검정은 BioRad ProteOn XPR36 기기 (Bio-Rad Laboratories (Canada) Ltd. (Mississauga, ON)와 PBST 작동 완충제 (0.05% Tween20이 있는 PBS Teknova Inc)를 이용하여 25 °C의 온도에서 수행되었다. 항-펜타 His 포착 표면은 분석물 (수평) 배향으로 100 µL/min에서 140 s 동안 주사된 표준 BioRad sNHS/EDC 용액의 1:5 희석에 의해 활성화된 GLM 센서칩을 이용하여 생성되었다. 활성화 직후, 10 mM NaOAc pH 4.5에서 항-펜타 His 항체의 25 µg/mL 용액 (Qiagen Inc.)은 대략 3000 공명 단위 (RUs)가 고정될 때까지 25 µL/min의 유속에서 분석물 (수직) 배향으로 주사되었다. 잔류하는 활성기를 분석물 배향으로 100 µL/min에서 1M 에탄올아민의 140 s 주사로 켄칭하고, 그리고 이는 또한 모의-활성화된 인터스팟이 바탕 참조용으로 창출되었음을 확인한다.

[0287] 항-FLAG (Sigma Inc.) 및 항-HA (Roche Inc.) 단클론성 항체에 결합을 위한 이중이량체의 스크리닝은 2 단계로 발생하였다: 리간드 배향으로 항-펜타 His 표면에 이중이량체의 간접적 포착 그 다음 분석물 배향으로 항-FLAG 및 항-HA 주사. 먼저, 리간드 배향으로 100 µL/min에서 30 s 동안 PBST의 1 주사는 기준선을 안정화하기 위해 사용되었다. 각 이중이량체 포착을 위하여, 세포-배양 배지에서 비정제된 이중이량체는 PBST에서 4 %까지 희석되었다. 1 내지 5 이중이량체 또는 대조군 (즉 100% HA-경쇄 또는 100% FLAG-경쇄를 함유하는 대조군)은 개별적 리간드 채널에 240 s 동안 25 µL/min의 흐름으로 동시에 주사되어, 항-펜타 His 표면에 대략 300 내지 400 RUs의 포화 이중이량체 포착을 초래하였다. 제1 리간드 채널은 필요하다면 블랭크 대조군으로서 이용하기 위해 비워졌다. 이러한 이중이량체 포착 단계는 즉시 그 다음 분석물 배향으로 2개 버퍼가 주사되어 기준선을 안정화시키고, 그 다음 5 nM 항-FLAG 및 5 nM 항-HA 각각을 180 s 해리 상으로 120 s 동안 50 µL/min에서 반복하여 주사하여, 각각의 포착된 이중이량체에 대하여 버퍼 참조와 센서그램의 결합의 세트를 초래하였다. 이중이량체가 결합하는 조직 인자 (TF) 항원은 활성 대조군으로서 마지막 잔류 분석물 채널에 걸쳐 또한 주사되었다. 이중이량체는 100 µL/min에서 18 s 동안 0.85% 인산의 18 s 펄스로 재생되어 다음으로 주사 사이클을 위하여 항-펜타 His 표면을 제조하였다. 센서그램은 버퍼 바탕 주사 및 인터스팟을 이용하여 정렬 및 이중-참조되었고, 그리고 수득한 센서그램은 ProteOn 매니저 소프트웨어 v3.0을 이용하여 분석되었다.

[0288] 결과

[0289] LCCA 결과는 표 12, 13a 및 14a에서 보여준다. 표 13 및 14에서, 2개의 구성요소 LCCA에 대하여 고유 식별자가 한쪽의 배향 ((세트#H1L1L2-세트#H2L2L1) 또는 (세트#H2L2L1-세트#H1L1L2))일 수 있음에 따라, "고유 식별자"

는 표 5와 올바르게 상응할 수 없다. 각 LCCA 설계에 대하여 우선적 쌍형성의 평가는 표 12의 마지막 3 칼럼에서 보여준다. 동일한 데이터는 칼럼 5, 6, 및 8, 또는 10, 11 및 13에서 표 13a 및 14a 내 설계 쌍의 맥락에서 또한 포함된다. H1, L1 및 L2 돌연변이 (LCCA 설계)의 각 고유 세트는 고유 숫자, 또는 '세트 #' (예를 들어 9567 또는 9087)로 지정되었다. 데이터가 H1 L1 H2 L2 형식 (Fab 쌍 형식 또는 설계 세트)에서 나타나는 경우, 그와 같은 설계 세트는 결과적으로 2개의 구성요소 LCCAs (예를 들어 9567-9087)에 대하여 세트 숫자로 구성된 '고유 식별자'로 표시된다. 대다수의 LCCA 실험이 불변 도메인 (H/C233-L/C214, 카뎀 넘버링)에서 위치한 쇠간 Fab 이황화 결합(들)을 함유하는 작제물상에서 수행되었음을 주목한다. 표 13(a 및 b) 및 14(a 및 b)내에서, 우선적 쌍형성에 대하여 특정한 설계의 강조의 목적을 위하여, 2개의 상보적 LCCA 세트 (H1, L1, L2 및 H2, L2, L1)은 Fab 쌍 형식으로 나타난다. 태그 (L 쇠: HA 및 FLAG 및 H 쇠: ABD<sub>2</sub>-His<sub>6</sub>)의 존재는 D3H44 WT에 대하여 ~50%:50%의 기대된 중성 쌍형성에 영향을 미치지 않았다.

[0290] 표에서, 보고된 LCCA 데이터는 L1:L2 DNA 비 1:1로 정규화된 비 형식 (H1-L1:H1-L2 및 H2-L2:H2-L1)에서 중앙 값이다. 더욱이, L1 및 L2의 총량이 유의미하게 100% 상이한 일부 변이체에 대하여 관측됨에 따라, LCCA 데이터는 100%까지 정규화되었다. 총 경쇄 백분율에서 이러한 차이는 SPR 칩상에서 초기 이중이량체 포착 동안 가변성 비-특이적 결합의 발생에 부분적으로 기인된다고 여겨진다. LCCA 실험이 2 상이한 L1:L2 DNA 비 (L1:L2 1:3 및 1:9, 각각)에서 수행됨에 따라, 모든 LCCA 정규화된 비는 표에서 열거된다. 수득된 실험적 데이터가 봉입체 기준을 충족시키지 못하였음에 따라 (예를 들어 SPR 칩 상의 Fab 포착이 100 미만이거나, 또는 L1 및 L2의 LCCA 총량이 60 내지 140 범위 밖에 관심하였다), LCCA 데이터가 일부 LCCA 실험에 대하여 보고되지 않았음을 주목한다.

[0291] 표 12는 데이터가 수득된 모든 LCCA 설계 (530)을 열거한다. 530 LCCA 설계 외에는, 이들 LCCA 설계의 490 (92.5%)은, 모든 L1:L2 DNA 비 1:3 및 1:9를 고려하는, (정규화된 L1:L2 DNA 비 1:1에서) 적어도 60% 정확한 쌍형성을 가졌다. 나머지 LCCA 설계는 불일치된 (8/530 또는 1.5%) 결과를 수득한 작은 분율 뿐만 아니라 주로 중성 (32/530 또는 6.0%)인 LCCA 설계를 포함하였다. 표 12에서 보여준 설계는 (수소 결합 또는 전하-전하 상호 작용을 이용하는 특이성 구동기에 기반된) 주로 정전기이고 일부 설계는 또한 입체 상보성 및/또는 쇠간 공유 이황화 결합을 포함하였다. 일부 설계는 또한 (H/C233-L/C214에 의해 형성된) 천연 쇠간 이황화 결합의 부재하에 신규 이황화 결합의 형성을 위하여 돌연변이를 포함하였다.

[0292] 표 13(a 및 b) 및 14(a 및 b)는 LCCA 데이터가 설계 세트의 모든 이중이량체로 나타내는 447 설계를 열거한다. 표 13a 및 14a는 실시예 1에 기재된 *인실리코* 설계 접근법이 설계의 다양한 세트 및 그의 변형을 거친 H1-L2에 대한 H1-L1의 우선적 쌍형성 및 H2-L1에 대한 H2-L2의 것의 달성을 리드하였음을 증명한다.

[0293] 표 13(a 및 b)은 적어도 86:14의 쌍형성:오류쌍형성 Fab 이중이량체의 평균 LCCA 성능 (H1-L1:H1-L2 및 H2-L2:H2-L1에 대하여 L1:L2 비 1:1로 중앙 정규화된 값의 평균)을 갖는 설계를 열거하고 반면에 표 14 (a 및 b)는 86:14 미만의 쌍형성:오류쌍형성 Fab 이중이량체의 평균 LCCA 성능을 갖는 설계를 열거한다. 각 LCCA의 성능은 100%까지 뿐만 아니라 (상기 이러한 실시예에 기재된 바와 같이) L1:L2 DNA 비 1:1까지 정규화되었고, 모든 스칼라 값 (( $\ln(r1/f1)$  또는  $\ln(r2/f2)$ )) (여기에서 r1 및 r2는, 각각, 실험적 비로 H1L1:H1L2 및 H2L2:H2L1의 중앙 값에 상응하고 f1 및 f2는 각 실험적 비에 상응한다)에 의해 뿐만 아니라 쌍형성 대 오류쌍형성 Fab 이중이량체의 비에 의해 기재된다. 각 설계는 또한 100%까지 뿐만 아니라 (상기 이러한 실시예에 기재된 바와 같이) L1:L2 DNA 비 1:1까지 또한 정규화되는 관련된 평균 LCCA 성능 스칼라 값 ( $0.5(\ln(r1/f1) + \ln(r2/f2))$ )을 갖는다. 더욱이, 설계 (H1L1:H1L2 및 H2L2:H2L1 실험, 각각에 상응하는, LCCA1 및 LCCA2)의 각 LCCA에 대한 스칼라 범위는 보여진다. 447 Mab 설계 외에는, 354 (79.2 %)가 86:14의 적어도 평균 LCCA 성능을 나타낸다 (표 13 a 및 b). 표 13 (a 및 b)내의 설계는 추가로 설계의 유사성에 기반하여 13 클러스터로 특성화되었다. 각 클러스터 내부의 설계는 최고 내지 최저 평균 LCCA 성능 스칼라 값으로 배열되었다.

[0294] 또한, 표 13a내의 LCCA 데이터는 도 7에서 또한 그래프로 나타내었다. 도 7은 각 클러스터에 대하여 적어도 86:14의 쌍형성:오류쌍형성 Fab 이중이량체의 평균 LCCA 성능 값을 보여주는 박스 플롯을 묘사한다. 각 박스의 최하부는, 최소 값과 중앙 값 사이에서 중간 평균 LCCA 성능 값인, 제1 사분위수 (Q1)를 나타내고, 이로써, 1<sup>st</sup> 사분위수 미만의 값은 데이터의 최저 25%를 나타낸다. 박스 내부에서 수평 바는, 클러스터에 대하여 중앙 평균 LCCA 성능 값인, 제2 사분위수를 나타낸다. 각 박스의 최상부는, 최고값과 중앙 값 사이에서 중간 평균 LCCA 성능 값인, 제3 사분위수 (Q3)를 나타내고, 이로써, 3<sup>rd</sup> 사분위수 초과 값은 데이터의 최고 25%를 나타낸다. 사분위간 영역은 Q3과 Q1 사이에서 차이이다. 모든 배향으로 수직 확장하는 휘스커는  $Q1 - (1.5 * IQR)$  또는  $Q3 + (1.5 * IQR)$  이내인 값에 대한 데이터 범위를 나타낸다. 휘스커를 덮는 수평 바는 상기 범위내에서 최대 및 최

소 값을 나타낸다. 박스 플롯 외부에 존재하는 데이터 및 휘스커는, (1.5\*IQR 내지 3\*IQR만큼 Q1 또는 Q3과 상이한) 점(dot)으로 표지된 가벼운 특이점, 및 (3\*IQR 초과만큼 Q1 또는 Q3과 상이한) 플러스(plus) 표시로 표지된 현저한 특이점을 갖는, 특이점으로서 확인된다.

[0295] **실시예 5: 생체물리학적 특성규명을 위한 규모 확대**

[0296] 고유 식별자 세트 (표 5)에서 지적된 바와 같이, 올바르게 쌍형성 이중이량체는, 열적 안정성 및 항원 결합에 대하여 시험하기 위해, 하기와 같이 규모 확대 (전형적으로 20 ml까지) 및 정제되었다. 각 이중이량체의 증쇄 및 경쇄는 CHO-3E7 세포의 20 ml 배양에서 발현되었다.  $1.7 - 2 \times 10^6$  세포/ml의 밀도에서, CHO-3E7 세포는 4 mM 글루타민 및 0.1% Koliphor P188 (Sigma #K4894)로 보강된 FreeStyle™ F17 배지 (Invitrogen cat# A-1383501)에 37°C에서 배양되었다. 20 ml의 총 용적은 1:2.5의 DNA:PEI 비로 PEI-프로 (Polyplus cat# 115-375)를 이용하는 총 20 µg DNA로 형질감염되었다. DNA-PEI 혼합물의 부가 24 시간 이후, 세포는 32°C까지 이동되었다.

[0297] 세포는 형질감염 7 일후 원심분리되었고, 그리고 이중이량체는 하기와 같이 고 처리량 니켈 친화성 크로마토그래피 정제에 의해 상청액으로부터 정제되었다. 상청액은 평형 버퍼 (칼슘, 마그네슘, 및 페놀 레드 (HyClone™ # SH30028.02) 없이 들베코 포스페이트 완충된 염수 (DPBS))에서 20 - 25%까지 세포 배양 상청액으로 희석되었고 그 다음 12 시간 동안 HisPur® Ni-NTA 수지 (Thermo Scientific # PI-88222)와 혼합하면서, 또한 평형 버퍼로 미리 평형화하면서 항온처리되었다. 수지는 그 다음 원심분리에 의해 수집되고, 96 웰-용융된 플레이트로 이동되고, 평형 버퍼로 3회 세정하고 HIS-Select® 용출 버퍼 (Sigma-Aldrich # H5413)을 이용하여 용출되었다.

[0298] 정제 이후, 이중이량체 발현은 캘리퍼스 Lab칩 GXII (Perkin Elmer #760499)를 이용하여 비-환원성 고 처리량 단백질 익스프레스 검정에 의해 평가되었다. 절차는 하기 변형을 갖는 HT 단백질 익스프레스 Lab칩 사용자 가이드 버전2 Lab칩 GXII 사용자 매뉴얼에 따라 수행되었다. 2 µl 또는 5 µl (농도 범위 5-2000 ng/µl)에서 이중이량체 샘플은 부가되어 HT 단백질 익스프레스 샘플 버퍼 (Perkin Elmer # 760328) 7 µl와 함께 96 웰 플레이트 (BioRad # HSP9601)에서 웰들을 분리시켰다. 이중이량체 샘플은 그 다음 70°C에서 15 분 동안 변성되었다. Lab칩 기기는 HT 단백질 익스프레스 칩 (Perkin Elmer #760499) 및 Ab-200 검정 세팅을 이용하여 작동되었다. 사용 이후, 칩은 MilliQ 물로 세정되었고 4°C에서 보관되었다.

[0299] **실시예 6: DSF에 의한 Fab 이중이량체의 열적 안정성 측정.**

[0300] 열적 안정성을 평가하기 위해, 시차 주사 열광 (DSF)은 고 처리량 방법으로서 사용되어 야생형, 비변형된 증쇄-경쇄 쌍의 것과 비교로 모든 올바르게 쌍형성 이중이량체를 스크리닝하였다. 이중이량체는 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조되었다.

[0301] 열적 안정성의 측정

[0302] 모든 이중이량체 쌍의 열적 안정성은 하기와 같이 DSF를 이용하여 측정되었다. 각 이중이량체는 실시예 5에서 기재된 바와 같이 정제되었고 DPBS (HyClone Cat # SH30028.02)에서 0.5 mg/mL까지 희석되었다. 대다수의 샘플에 대하여, 시프로 오렌지 겔 스테인의 작업 스톱 (Life Technologies Cat # S-6650)은 2 ml DPBS에 시프로 오렌지 겔 스테인 4 µL를 희석시킴으로써 제조되었다. DSF 샘플은 60 µL의 희석된 시프로 오렌지 겔 스테인 작업 스톱에 14 µL의 0.5 mg/mL 단백질을 부가함으로써 제조되었다. 그러나, 0.5 mg/mL 미만을 갖는 단백질에 대하여, 각 DSF 샘플은 (DPBS에서 1:1500까지 희석된) 시프로(Sypro) 오렌지 염료의 60 µL의 작업 스톱에 14 µL의 비희석된 단백질을 부가함으로써 제조되었다. DSF 분석은 그 다음 회전자-유전자 6000 qPCR 기기 (QiaGen Inc)를 이용하여 20 µl 분취량상에서 반복하여 수행되었다. 각 샘플은 각 단계 사이에서 10 초 평형이 있는 1°C 간격 및 시작에서 30 초 대기 시간을 이용하여 30°C 내지 94°C에서 스캐닝되었다. 9씩 증가하는 470 nM의 여기 필터 및 610 nM의 방출 필터가 사용되었다. 데이터는 Tm으로서 변성 곡선의 제1 유도체로부터 최대 값을 이용하는 회전자-유전자 6000 소프트웨어로 분석되었다. 나머지 DSF 샘플은 측정된 Tm 값을 변경하지 않는 하기 프로토콜 변형으로 유사하게 제조 및 분석되었다: 1) 작업 스톱은 2 ul DPBS에 1 mL의 시프로 오렌지 겔 스테인을 희석시킴으로써 제조되었고, 2) 30 µl 분취량은 분석되었고 그리고 3) 10씩 증가가 사용되었다.

[0303] DSF 결과는 표 12, 13b 및 14b에서 보여준다. LCCA 설계의 맥락에서 H1:L1 Fab의 열적 안정성 (DSF 값 및 야생형에 비교된 DSF 값)은 표 12의 칼럼 3 및 4에서 보여준다. 동일한 DSF 값은 표 13b 및 14b, 칼럼 7 및 8에서 설계 쌍의 맥락에서 또한 포함된다. 반복이 수행된 각 Fab 이중이량체에 대하여, 보고된 Tm 값은 중앙 값이다. 야생형 Fab 이중이량체의 Tm 값 (81.0°C의 중앙 Tm을 갖는, HA 태그를 함유하는 야생형 Fab 작제물)에 대해 Fab

이종이량체 T<sub>m</sub> 값의 비교는 H1L1\_dT<sub>m</sub>\_dsf 칼럼에서 보고된다. (H 쇠 C233 및 L 쇠 C214 사이에서) 천연 쇠간 이황화가 부족한 몇몇의 Fab 이종이량체에 대하여, 천연 쇠간 이황화가 부족한 상응하는 야생형 Fab가 평가되지 않음에 따라 H1L1\_dT<sub>m</sub>\_dsf 값은 결정되지 않음을 주목한다. 또한 각 실험의 품질 (예를 들어 저수율, 낮은 세기, 부분적으로 폐색된 피크, 및 1°C 초과 Fab 이종이량체의 반복 사이의 가변성)으로 인해, 일부 Fab 이종이량체가 보고된 T<sub>m</sub> 값 (Fab 이종이량체의 17/230 또는 7.4 %)를 갖지 않음을 주목한다. 이들 Fab 이종이량체의 일부에 대하여, 추정된 T<sub>m</sub> 값은 대신 보고되어, 부착된 L 쇠 태그 (HA 또는 FLAG)의 존재/부재 또는 동일성에서 만 상이한 유사한 Fab 이종이량체로부터 T<sub>m</sub> 값에 상응한다. 추정된 T<sub>m</sub> 값에 대하여, 상응하는 야생형 T<sub>m</sub> 값 (81.2°C)은 모든 야생형 Fab 이종이량체 작제물 (즉 HA 태그 또는 FLAG 태그를 함유하는 Fab 작제물)로부터 수득된 중앙 값이다. HA 또는 FLAG 태그는 야생형 Fab 이종이량체의 T<sub>m</sub> 값에 유의미하게 영향을 미치지 않는다. 전반적으로, Fab 이종이량체는 WT에 비교된 유사한 T<sub>m</sub> 값을 나타내었다. 천연 쇠간 이황화를 함유하는 그리고 또한 DSF 데이터가 이용가능한 Fab 이종이량체 중에서, Fab 이종이량체의 93% (195/209)는 WT에 대하여 3°C 이하의 손실을 나타내었다. 더욱이, 가장 영향을 받는 Fab 이종이량체는 WT에 대하여 6.5 °C의 손실을 나타내었다. 표 12는 감소하는 T<sub>m</sub> 랭크 순서에서 LCCA 설계를 열거한다.

[0304] 더욱이, Fab 이종이량체의 안정성을 일반적으로 개선한 13 아미노산 치환은 확인되었다 (참조 표 34). 안정화 돌연변이는 안정화 돌연변이를 포함하는 Fab 이종이량체 대 안정화 돌연변이의 부재하에 상이한 유사한 Fab 이종이량체의 비교에 따라 확인되었다. 중쇄 안정화 돌연변이는 A125R, H172R, L143F, Q179D, Q179E, Q39R, S188L, 및 V190F를 포함한다. 경쇄 안정화 돌연변이는 Q124E, Q124R, Q160F, S176L, 및 T180E를 포함한다. 전반적으로, 안정화 돌연변이는 안정성을 0.4°C 내지 2.1°C만큼 증가시켰다. 중쇄 안정화 돌연변이 A125R, H172R, L143F, Q179D, Q179E, Q39R, S188L, 및 V190F는 안정성을 0.4°C 내지 0.6°C, 0.4°C 내지 2.1°C, 0.4°C, 0.5°C 내지 0.6°C, 0.5°C 내지 0.8°C, 1.1°C 내지 1.6°C, 0.4°C 내지 1.2°C, 및 1°C만큼, 각각 증가시켰다. 경쇄 안정화 돌연변이 Q124E, Q124R, Q160F, S176L, 및 T180E는 안정성을 0.4°C 내지 0.5°C, 0.8°C 내지 0.9°C, 0.6°C, 0.4°C 내지 1.0°C, 및 0.5°C만큼, 각각 증가시켰다.

[0305] **실시예 7: Fab 이종이량체의 항원 친화도 측정.**

[0306] 조직 인자에 결합하는 Fab 이종이량체의 능력은 아미노산 치환이 항원에 결합하는 이종이량체의 능력에 관하여 임의의 효과를 갖는지 여부를 결정하기 위해 평가되었다. 조직 인자에 대하여 각 Fab 이종이량체의 친화도는 하기와 같이 SPR에 의해 결정되었다.

[0307] *SPR 공급.* GLC 센서칩, Biorad ProteOn 아민 커플링 키트 (EDC, sNHS 및 에탄올아민), 및 10mM 아세트산나트륨 버퍼는 Bio-Rad Laboratories (Canada) Ltd. (Mississauga, ON)로부터 구매되었다. 0.05% Tween20 (PBST)을 갖는 PBS 작동 완충제는 Teknoca Inc. (Hollister, CA)로부터 구매되었다.

[0308] *Fab 이종이량체 배치.* 정제된 Fab 이종이량체는 3 배치, A, B, 및 C에서 시험되었다. 배치 A 및 B는 SPR 검정의 수행에 앞서 대략 1 개월 동안 4 °C에서 보관되었고, 반면에 배치 C로부터 정제된 Fab 이종이량체는 SPR 검정의 수행에 앞서 대략 2 개월 동안 4 °C에서 보관되었다. 배치 C로부터 Fab 이종이량체는 표 12에서 상응하는 KD 값 옆에 "+"만큼 표시된다.

[0309] 모든 표면 플라즈몬 공명 검정은 25°C의 온도에서 PBST 작동 완충제와 BioRad ProteOn XPR36 기기 (Bio-Rad Laboratories (Canada) Ltd. (Mississauga, ON))를 이용하여 수행되었다. 항-펜타 His 포착 표면은 분석물 (수평) 배향으로 100 μL/min에서 140 s 동안 주사된 표준 BioRad sNHS/EDC 용액의 1:5 희석에 의해 활성화된 GLC 센서칩을 이용하여 생성되었다. 활성화 직후, 10 mM NaOAc pH 4.5에서 항-펜타 His 항체 (Qiagen Inc.)의 25 μg/mL 용액은 대략 3000 공명 단위 (RUs)가 고정될 때까지 25 μL/min의 유속에서 분석물 (수직) 배향으로 주사되었다. 잔류 활성기는 분석물 배향으로 100 μL/min에서 1M 에탄올아민의 140 s 주사로 쉐킷하고, 이는 또한 모의-활성화된 인터스팟이 바탕 참조용으로 창출되었음을 확인하였다.

[0310] TF 항원에 결합을 위하여 Fab 이종이량체의 스크리닝은 2 단계로 발생하였다: 리간드 배향으로 항-펜타 His 항체 표면상에 Fab 이종이량체의 간접적 포착 그 다음 분석물 배향으로 이중 참조를 위하여 5 농도의 정제된 항원 및 1 버퍼 바탕의 동시 주사. 먼저, 기준선은 리간드 배향으로 100 uL/min에서 30 s 동안 1 버퍼 주사로 안정화되었다. PBST내 3.4 μg/ml의 농도에서, 1 내지 5 번이체 또는 대조군은 유동 25 μL/min에서 240 s 동안 개별적 리간드 채널에서 동시에 주사되었다. 이는 배치 A 및 B에 대하여 항-펜타 His 표면상에 대략 1000 RU의 평균 포착, 및 배치 C에 대하여 항-펜타 His 표면상에 대략 600 RU의 평균 포착을 초래하였다. 제1 리간드 채널은 필요하다면 블랭크 대조군으로서 사용하기 위해 비워졌다. 이러한 포착 단계는 즉시 그 다음 분석물 배향으로 30 s 각각 동안 100 μL/min에서 2개 버퍼를 주사하여 기준선을 안정화하고, 그 다음 버퍼 바탕과 함께 60nM,

20nM, 6.7nM, 2.2nM 및 0.74nM 항원 (TF)은 600 s 해리 상으로 120 s 동안 50  $\mu$ L/min에서 동시에 주사되었다. 포착된 항체 표면은 100  $\mu$ L/min에서 18 s 동안 0.85% 인산의 2개 18 s 펄스에 의해 재생되어 다음 주사 사이클을 위하여 제조하였다. 센서그램은 버퍼 블랭크 주사 및 인터스팟을 이용하여 정렬 및 이중-참조되었고, 수득한 센서그램은 ProteOn 매니저 소프트웨어 v3.1을 이용하여 분석되었다. 이중-참조된 센서그램은 1:1 결합 모델에 맞춰졌다. 각 항원에 대한 Rmax 값은 각 변이체에 대하여 항체 포착 수준까지 정규화되었고 100% 대조군까지 비교되었다.

[0311] Fab 이중이량체 샘플에 대한 항원 친화도 (KD) 값은 표 12, 13b 및 14b에 보고된다. LCCA 설계의 맥락에서 H1:L1 Fab의 KD 값 (KD, KD 값의 범위, 및 야생형에 비교된 중앙 KD 값의 변화)는 표 12의 칼럼 5, 6, 및 7, 각각에 보여준다. 동일한 KD 값은 또한 표 13b 및 14b, 칼럼 3 (H1-L1 Fab 이중이량체의 KD), 4 (야생형에 비교된 H1-L1 Fab 이중이량체의 KD 변화), 5 (H2-L2 Fab 이중이량체의 KD), 및 6 (야생형에 비교된 H2-L2 Fab 이중이량체의 KD 변화)에서 설계 쌍의 맥락에서 포함된다. KD 값은 적어도 100 RU의 Fab 이중이량체 포착을 나타내는 Fab 이중이량체 샘플에 대해서만 결정되었다. 참조 야생형 KD (0.157 nM)은 경쇄가 FLAG 태그를 함유하는 야생형 Fab 이중이량체의 중앙 값을 반영한다. (FLAG 또는 HA 태그를 함유하는) 야생형 Fab 이중이량체는 유사한 KD 값을 나타내고, 이로써, 2.6 배 차이는 최대값과 최소 값 사이에서 관측되었다. 표 12, 13b 및 14b에서, 야생형 항원 결합 친화도에 대하여 KD 차이는 계산  $-(\log(KD)_{\text{설계}} - \log(KD)_{\text{wt}})$ 을 이용하여 보여주고, 이로써, 양성 값은 낮은 KD 값을 나타내고 반면에 음성 값은 항원에 대하여 야생형 결합 친화도와 비교된 Fab 이중이량체의 증가된 KD 값을 나타낸다. 일부 Fab 이중이량체가 측정된 KD 값이 부족함을 주목한다. 이들 사례의 일부에서, Fab 이중이량체는 평가되지만 그러나 SPR 실험은 낮은 Fab 이중이량체 포착 (즉 100 RU 미만)을 나타냈고, 따라서 KD 값의 정확한 결정은 가능하지 않았다. 다른 Fab 이중이량체와 유사성을 나타내는 (즉 부착된 L 쇠 태그 (HA 또는 FLAG)의 존재/부재 또는 동일성에서만 상이한) Fab 이중이량체에 대하여, 추정된 KD 값은 (표 12, 13b 및 14b에서 주목된 바와 같이) 대신 제공되어, 유사한 Fab 이중이량체로부터 KD 값에 상응한다. 상응하는 추정된 야생형 KD 값 (0.15 nM)은 모든 야생형 Fab 이중이량체 작제물 (즉 HA 태그 또는 FLAG 태그를 함유하는 Fab 작제물)로부터 중앙 값이었다. 전반적으로, 결과는 (설계 관점으로부터) 올바르게 쌍형성 이중이량체가 항원에 대하여 야생형 유사 결합 친화도 (참조 야생형 친화도의 대략 2.3 배 이내)를 나타내고 있음을 나타낸다.

[0312] **실시예 8. 야생형 태그된 D3H44 이중이량체 및 우선적으로 쌍형성 이중이량체의 초고성능 액체 크로마토그래피 크기 배제 크로마토그래피 (UPLC-SEC) 프로파일.**

[0313] 중쇄상에서 C-말단 ABD2-His<sub>6</sub> 태그 및 경쇄상에서 N-말단 태그 (한 작제물에서 FLAG 및 또 다른 작제물에서 HA)를 갖는 야생형 D3H44 이중이량체 (1개 중쇄 및 1개 경쇄)는 당해 분야에서 공지된 및 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 발현 및 정제되었다. 우선적으로 또는 올바르게 쌍형성 이중이량체는 개별적으로 규모 확대되었고 실시예 5에서 기재된 바와 같이 His 태그 친화도 정제를 통해 정제되었다.

[0314] UPLC-SEC는 30 °C로 설정된 Waters BEH200 SEC 칼럼 (2.5 mL, 4.6 x 150 mm, 스테인레스강, 1.7  $\mu$ m 입자)를 이용하여 수행되었고 PDA 검출기를 갖는 Waters Acquity UPLC 시스템상에 실장되었다. 작동 시간은 7 분 및 0.4 ml/min에서 Hyclone DPBS/개질된 -갈슘 -마그네슘 (부품 번호 SH30028.02)의 작동 완충제로 2.8 mL의 주사 당 총 용적으로 이루어졌다. 용출은 200-400 nm 범위에서 UV 흡광도로 모니터링하였고, 크로마토그램은 280 nm에서 추출되었다. 피크 통합은 Empower 3 소프트웨어를 이용하여 수행되었다.

[0315] 도 6은 (L 쇠상에서 FLAG 태그를 함유하는) 대표적 WT Fab 이중이량체 쌍 뿐만 아니라 설계된 Fab 이중이량체 쌍에 대하여 대표적 (LCCA 설계 9735, 9737, 및 9740의 H1L1 Fab 성분)에 대하여 UPLC-SEC 프로파일을 보여준다. 일반적으로, 설계된 Fab 이중이량체 쌍은 WT와 비교된 유사한 UPLC-SEC 프로파일을 나타내었다.

[0316] **실시예 9: 이중특이적 항체 형식에서 불변 도메인 또는 불변 및 가변 도메인 변형을 포함하는 공-발현 세트에서 이중이량체의 우선적 쌍형성의 평가**

[0317] 이중이량체 설계는 이들이 또한 이중특이적 항체 형식에서 우선적 쌍형성을 허용되는지를 결정하기 위해 평가되었다. 이러한 실시예에서, 고유 중쇄의 이중이량체화를 촉진시키기 위해, 각 이중이량체의 전장 중쇄의 Fc 영역은 비대칭으로 변형되어 이로써 1개의 중쇄는 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하였고 다른 중쇄는 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W (EU 넘버링)을 포함하였다.

[0318] 작제물의 제조:

[0319] 이중이량체 설계는 하기 이중특이적 항체의 맥락에서 시험되었다: a) D3H44/트라스투주맙, b) D3H44/세특시맙,

및 c) 트라스투주맙/세톡시맙. D3H44가 인간 항체이고, 트라스투주맙이 인간화된 항체이고 그리고 세톡시맙이 인간 IgG1 및 마우스 Fv 영역으로 구성된 키메라성 항체인 것을 주목한다. 설계에 따라 아미노산 변형을 포함하는 D3H44, 트라스투주맙 및 세톡시맙 IgG 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 작제물은 하기와 같이 제조되었다. D3H44, 트라스투주맙 및 세톡시맙의 중쇄 및 경쇄용 염기 DNA 서열은 표 3C에서 보여준다. D3H44, 트라스투주맙 및 세톡시맙 경쇄 서열은 실시예 3에서 기재된 바와 같이 제조되었지만, 단, 일부 서열은 태그가 부족하였지만 반면에 다른 서열은 FLAG 또는 HA 태그를 함유한다. D3H44, 트라스투주맙 및 세톡시맙 중쇄 서열은 실시예 3에서 기재된 바와 같이 제조되었지만, 단, 전장 중쇄는 힌지-CH2-CH3 도메인을 암호화하는 IgG1\*01 DNA 서열을 첨부함으로써 창출되었고 Fab 중쇄의 CH1 도메인의 C-말단 상에서 이중이량체화를 촉진시키기 위해 변형되었다. 주석 중, 표준적 C-말단 중쇄 라이신 잔기는 C-말단 라이신 클리핑으로 인한 LC-MS 신호 이중성을 방지하기 위해 제거되었다 (Lawrence W. Dick Jr. et al., *Biotechnol. Bioeng.* (2008) 100:1132-43).

[0320] 검정 형식 (SMCA)

[0321] 이중특이적 항체를 형성하기 위해 우선적으로 쌍형성하는 이중이량체 공-발현 세트 설계의 능력은 아래 기재된 바와 같이 평가되었다. 검정은 4개의 쇠 (한 항체로부터 H1 및 L1 쇠과 다른 항체로부터 H2 및 L2 쇠)의 공-발현 및 질량 분광분석법 (LC-MS)을 이용한 올바르게 형성된 이중특이적 항체의 존재 검출에 기반된다. 도 8은 4개의 개시 폴리펩티드 쇠 그리고 이중이량체 쌍의 중쇄와 경쇄 사이에서 우선적 쌍형성의 부재하에 이들 개시 폴리펩티드 쇠의 공-발현에서 비롯하는 포텐셜 생성물을 묘사하는 도식을 제공한다. 2개의 전장 중쇄 작제물은 2개의 고유 경쇄 작제물과 공-발현되었고, 10개의 가능한 항체 종을 수득하였다: H1-L1:H1-L1, H1-L2:H1-L2, H1-L1:H1-L2, H2-L1:H2-L1, H2-L2:H2-L2, H2-L1:H2-L2, H1-L1:H2-L1, H1-L2:H2-L2, H1-L2:H2-L1 및 H1-L1:H2-L2. H1-L1:H2-L2 종은 올바르게 쌍형성 이중특이적 항체이다 (참조 도 8). 바람직한 종 H1-L1:H2-L2 대 기타의 양에 관하여 상대적 쌍형성 특이성은 pA 정제 및 탈당화 이후 LC-MS를 이용하여 결정되었다. 가능한 경우, 쇠은 비태그된채 남겨지고, 제공된 모든 Mab 및 하프-Ab 종은 서로 적어도 50 Da만큼 상이하였다. 질량 차이가 이러한 가능성을 방해하는 경우, N-말단 태그 (HA 또는 FLAG)는 종 사이에서 충분한 질량 분화를 제공하기 위해 경쇄에 추가되었다.

[0322] 이중특이적 항체의 발현 및 스크리닝 단계에 관여하는 이러한 검정은 SMCA로서 언급된다.

[0323] 질량 분광분석 방법

[0324] 공-발현 세트에서 D3H44 중쇄에 대한 우선적 D3H44 경쇄 쌍형성의 정도는 단백질 A 정제 및 비-변성 탈당화 이후 질량 분광분석을 이용하여 평가되었다. D3H44/트라스투주맙 이중이량체가 Fc N-연결된 글리칸만을 함유함에 따라, 이러한 시스템은 단 하나의 효소, N-글리코시다아제 F (PNGase-F)로 처리되었다. 정제된 샘플은 하기와 같이 PNGaseF로 탈-당화되었다: 50mM 트리스-HCl pH 7.0에서 0.2U PNGaseF/μg의 항체, 37°C에서 밤새 항온처리, 0.5 mg/mL의 최종 단백질 농도. D3H44/세톡시맙 및 트라스투주맙/세톡시맙 시스템에 대하여, 세톡시맙의 Fab 영역에서 추가의 N-연결된 글리칸으로 인해, 시스템은 N-글리코시다아제 F 플러스 수많은 엑소글리코시다아제로 처리되었다. 전형적으로, 4 효소 혼합물은 이러한 목적을 위해 사용되었다: N-글리코시다아제 F, β-갈락토시다아제 (Prozyme), β-N-아세틸글루코사미니다아제 (New England Biolabs) 및 뉴라미니다아제. N-글리코시다아제 F는 Fc N-연결된 글리칸을 제거하는 반면 엑소글리코시다아제는 균일한 코어 구조, M3F (GlcNAc<sub>2</sub>Man<sub>3</sub>Fuc<sub>1</sub>)에 Fab N-연결된 글리칸을 잘라낸다. 정제된 샘플은 하기와 같이 4 효소 혼합물로 탈-당화되었다: 50mM 트리스-HCl pH 7.0에서 0.2U PNGaseF/μg의 항체, 0.002U α-뉴라미니다아제/μg의 항체, 0.0001U β-갈락토시다아제/μg의 항체 및 0.2U β-N-아세틸글루코사미니다아제/μg의 항체, 37°C에서 밤새 항온처리, 0.5 mg/mL의 최종 단백질 농도. 그러나, 일부 경우에서, 3 효소 처리 (N-글리코시다아제 F, β-갈락토시다아제 및 뉴라미니다아제)는 LC-MS 분석에서 샘플 성분의 질량 중첩을 피하기 위해 바람직하였다. 이들 경우에서 Fab 글리칸은 약간 더 큰 구조 G0F (Man<sub>3</sub>GlcNAc<sub>2</sub>Fuc<sub>1</sub>GlcNAc<sub>2</sub>)로 환원되었다. 정제된 샘플은 4 효소 혼합물에 대하여 기재된 바와 같이 동일한 농도 및 조건을 이용한 3 효소 혼합물로 탈-당화되었다. 탈당화 이후, 샘플은 LC-MS 분석에 앞서 4 °C에서 보관되었다.

[0325] 탈글리코실화된 단백질 샘플은 이온 맥스 전기분무 이온 공급원 (ThermoFisher)을 통해 LTQ-Orbitrap XL 질량 분광분석기 (ThermoFisher Scientific)에 커플링된 Agilent 1100 HPLC 시스템을 이용하는 온전한 LC-MS에 의해 분석되었다. 샘플 (5 μg)은 2.1 x 30 mm Poros R2 역상 칼럼 (Applied Biosystems)상에 주사되었고 하기 구배 조건을 이용하여 분해되었다: 0-3 분: 20% 용매 B; 3-6 분: 20-90% 용매 B; 6-7 분: 90-20% 용매 B; 7-9 분: 20% 용매 B. 용매 A는 0.1% 포름산 aq.로 탈기되었고 그리고 용매 B는 아세토니트릴로 탈기되었다. 유속은 3 mL/min이었다. 유속은 후-칼럼 분할되어 100 μL를 전기분무 계면 속으로 유도하였다. 칼럼은 82.5 °C까지 가열

되었고 그리고 용매는 80 °C까지 전-칼럼 가열되어 단백질 피크 형상을 개선하였다. LTQ-Orbitrap XL은 ThermoFisher Scientific's LTQ 양이온 ESI 보정 용액 (카페인, MRFA 및 Ultramark 1621)을 이용하여 보정되었고, CsI의 10 mg/mL 용액을 이용하여 조정되었다. 원뿔 전압 (공급원 단편화 세팅)은 40 V이었고, FT 분해는 7,500이었고 그리고 스캔 범위는 m/z 400-4,000이었다. LTQ-Orbitrap XL은 더 큰 단백질 (>50 kDa)의 최적의 검출을 위하여 조정되었다.

[0326] 실물-크기의 항체 (m/z 2000-3800) 및 하프-항체 (m/z 1400-2000)로부터 다중 하전된 이온을 함유하는 범위는 MassLynx의 MaxEnt 1 모듈, 기기 제어 및 데이터 분석 소프트웨어 (Waters)를 이용하여 분자량 프로파일로 별도로 디콘볼루션되었다. 간단히, 조 단백질 LC-MS 데이터는 QualBrowser, Xcalibur의 스펙트럼 조망 모듈 (Thermo Scientific)에서 먼저 개방되었고 데이터브릿지, Waters에 의해 제공된 파일 전환 프로그램을 이용한 MassLynx으로 양립가능하도록 전환되었다. 전환된 단백질 스펙트럼은 MassLynx의 스펙트럼 모듈에서 조망되었고 MaxEnt 1을 이용하여 디콘볼루션되었다. 각 샘플에서 상이한 항체 종의 존재도는 수득한 분자량 프로파일로부터 직접적으로 결정되었다.

[0327] SMCA 검정을 위한 대표적 설계

[0328] 높은 평균 LCCA 성능 값을 갖는 총 25 대표적 설계는 SMCA 형식에서 시험용 클러스터 1 내지 12로부터 선택되었다. 대표적 설계는, 유사한 구동기를 이용하는, 유사한 공간을 차지하면서도 유사한 돌연변이를 공유하는 상응하는 설계 세트에 기반하여 선택되었다. 적어도 1종의 대표적 설계는 각 클러스터로부터 선택되었다. 일부 클러스터는 하나의 대표적 설계 (즉 클러스터 1, 5, 7, 8, 10)으로 나타내었다. 클러스터가 크거나 (즉 클러스터 2) 또는 작은 클러스터 (즉 클러스터 3, 4, 6, 9, 11 및 12)로 구성됨에 따라 나머지 클러스터는 1 초과 대표적 설계를 가졌다. 비록 각 클러스터 내부에서 설계가 서열 유사성을 공유하여도, 클러스터 내부에서 작은 클러스터는 적어도 한 세트의 구동기 돌연변이에서 상이하였다. 작은 클러스터로 구성되었던 클러스터에 대하여, 추가의 대표적 설계는 각각의 작은 클러스터로부터 선택되었다.

[0329] 각각의 클러스터에 대한 아미노산 치환은 표 15 내지 27에서 열거되고 그리고 각 클러스터/작은 클러스터에 대한 상응하는 대표가 표시된다. 클러스터 1에 대하여, 이들 설계가 유사한 정전기 구동기를 이용함에 따라 단 하나의 설계 (9134-9521)이 선택되어 유사한 공간을 차지하는 클러스터를 나타내었다 (참조 표 15). 이러한 클러스터의 모든 구성원에 대하여, H1은 음으로 하전된 치환 (L124E 및 Q179E)을 허용하도록 설계되어 L1 양으로 하전된 치환 (S176R 및 S131K 또는 S131R)와 염 가교를 형성하였다. H2는 양으로 하전된 치환 (L124R 및 Q179K 또는 S186K)를 허용하도록 설계되어 L2 음으로 하전된 치환 (S176D 및 T178D 또는 T178E 및/또는 T180E)와 염 가교를 형성하였다. H1L2 및 H2L1의 불일치된 쌍형성은 주로 정전기 반발로 인해 비선택될 것이다.

[0330] 클러스터 2에 대하여, 2개의 대표적 설계 (9279-9518 및 9286-9402)이 선택되어 큰 클러스터 (참조 표 16)를 나타내었다. 이러한 클러스터 내에서 설계는 유사한 공간을 차지하는 유사한 정전기 구동기를 이용하였다. 이러한 클러스터의 모든 구성원에 대하여, H1은 음으로 하전된 치환 (L124E 및 L143E 또는 L143D)을 허용하도록 설계되어 L1 양으로 하전된 치환 (S176R 및 (Q124K 및/또는 T178K) 또는 (Q124K 및 Q160K)의 조합)과 염 가교를 형성하였다. H2는 양으로 하전된 치환 (L124R 및 Q179K 또는 S186K 또는 S186R)을 허용하도록 설계되어 L2 음으로 하전된 치환 (S176D 및 T178D 또는 T178E 및/또는 T180E)와 염 가교를 형성하였다. H1L2 및 H2L1의 불일치된 쌍형성은 주로 정전기 반발로 인하여 비선택될 것이다.

[0331] 클러스터 3에 대하여, 5개의 대표적 설계 (9338-9748, 9815-9825, 6054-9327, 9066-9335 및 9121-9373)이 선택되어 각각의 5개의 작은 클러스터를 나타내었다 (참조 표 17). 이러한 클러스터의 모든 구성원은 H1 (L124E), L1 (S176R), H2 (L124R), 및 L2 (S176D)에 관하여 유사한 정전기 구동기를 이용하였고, 이는 우선적으로 쌍형성 이종이량체에서 염 가교의 형성을 허용하는 반면 불일치된 쌍은 주로 정전기 반발로 인해 비선택될 것이다. 주로 불변 영역 구동기를 이용한 설계를 나타내기 위해, 6054-9327 설계가 선택되어 이러한 작은 클러스터를 나타내었다. 이들 정전기 상호작용에 더하여, 하나의 작은 클러스터는 또한 가변 영역 입체 구동기 (H1 L45P 및 L1 P44F)를 포함하였고 따라서 이러한 가변 영역 구동기를 포함하는 대표가 선택되어 이러한 작은 클러스터 (9338-9748)를 나타내었다. 또 다른 작은 클러스터는 또한 모든 Fab 이종이량체 (H1 Q39E, L1 Q38R, H2 Q39R, L2 Q38E)에서 가변 영역 정전기 구동기를 포함하였고 따라서 이러한 가변 영역 구동기를 포함하는 대표가 선택되어 이러한 작은 클러스터 (9815-9825)를 나타내었다. 더욱이, 1개의 작은 클러스터는 1개의 구성원으로 구성되고 따라서 1개의 대표적 설계 (9066-9335)은 H1 F122C와 L1 Q124C 사이에서 가공된 이황화를 포함한다. 9121-9373으로 나타내는, 나머지 작은 클러스터는 추가의 치환 H1에서 H172T 및 L1에서 S174R과 함께 주로 불변 영역 구동기를 이용하여 H1L1 불변 영역 구동기의 상호작용을 약간 변경하면서, 또한 HC2에서 H172R의 효과를 탐침검사

하였다.

- [0332] 클러스터 4에 대하여, 2개의 대표적 설계 (9168-9342 및 9118-6098)이 선택되어 각각의 2개의 작은 클러스터를 나타내었다 (참조 표 18). 이러한 클러스터의 모든 구성원은 H1 (L124E), L1 (S176R 또는 S176K), H2 (L124R), 및 L2 (S176D)상에서 유사한 정전기 구동기를 이용하였고, 이는 우선적으로 쌍형성 이중이량체에서 염 가교의 형성을 허용하는 한편 불일치된 쌍은 주로 정전기 반발로 인해 비선택될 것이다. 9118-6098로 나타내는, 1개의 작은 클러스터는 우선적 쌍형성을 위하여 공유된 정전기 구동기를 주로 이용하는 반면 9168-9342로 나타내는 다른 작은 클러스터는 추가의 염 가교의 형성을 허용하는 H1 (K228D) 및 L1 (S121K)로부터 치환을 추가로 이용하였다.
- [0333] 고유 식별자 9116-9349로 나타내는, 클러스터 5는 단 하나의 구성원으로 구성된다 (참조 표 19). 이러한 설계는 H1 (L124E), L1 (S176R), H2 (L124R) 및 L2 (S176D)상에서 모든 정전기 구동기 뿐만 아니라 H1 (A139W), L1 (F116A\_V133G\_L135V), H2 (A139G\_V190A) 및 L2 (V133G\_L135W)상에서 입체 구동기를 이용하였다. 그 결과, 우선적으로 쌍형성 이중이량체에 대하여, 하전된 치환은 염 가교의 형성을 허용할 것이다. 오류쌍형성 Fab 이중이량체에 관하여, 형성은 정전기 반발 뿐만 아니라 추가의 입체 효과로 인해 비선택될 것이다.
- [0334] 클러스터 6에 대하여, 2개의 대표적 설계가 선택되어 각각의 2개의 작은 클러스터를 나타내었다 (참조 표 20). 이러한 클러스터의 모든 구성원은 우선적으로 쌍형성 이중이량체에서 염 가교의 형성을 허용하는 불변 영역 (H1상에서 Q179E, L1상에서 S131K, H2상에서 S186R, 및 L2상에서 Q124E, Q160E, 및 T180E)에서 유사한 정전기 구동기를 이용하는 반면 불일치된 쌍은 주로 정전기 반발로 인해 비선택될 것이다. 또한, 작은 클러스터는 또한 상이한 가변 영역 구동기로 구성되었다. 고유 식별자 9814-9828로 나타내는, 1개의 작은 클러스터는 가변 영역 (H1상에서 Q39E, L1상에서 Q38R, H2상에서 Q39R, 및 L2상에서 Q38E)에서 정전기 구동기를 이용하였다. 다른 작은 클러스터는 H1에서 L45P 및 L1에서 P44F로 구성된 가변 영역 입체 구동기를 이용하였다. 그 결과, 이러한 작은 클러스터에 대하여, 불일치된 쌍은 도입된 입체 효과로 인해 추가로 비선택될 것이다. 이러한 작은 클러스터는, L2상에서 Q38E의 부재하에서만 상이한, 고유 식별자 9745-9075로부터 유도된 설계으로 나타냄을 주목한다.
- [0335] 클러스터 7에 대하여, 이들 설계가 유사한 정전기 및 입체 구동기를 이용함에 따라 단 하나의 설계 (9060-9756)이 선택되어 클러스터를 나타내었다 (참조 표 21). 공유된 정전기 구동기는 H1상에서 L143E 및 Q179E, L1상에서 Q124R, H2상에서 Q179K, 및 L2상에서 Q124E, Q160E, 및 T180E를 포함하였다. 공유된 입체 구동기는 H1상에서 A139W, L1상에서 F116A\_L135V, 및 L2상에서 L135W를 포함하였다. 그 결과, 우선적으로 쌍형성 이중이량체에 대하여, Fab 영역에서 하전된 치환은 염 가교의 형성을 허용할 것이다. 오류쌍형성 이중이량체에 관하여, 형성은 정전기 반발 뿐만 아니라 추가의 입체 효과로 인해 비선택될 것이다.
- [0336] 클러스터 8에 대하여, 이들 설계가 유사한 정전기 구동기를 이용함에 따라 단 하나의 설계 (9820-9823)이 선택되어 클러스터를 나타내었다 (참조 표 22). 가변 영역에서, H1상에서 Q39E, L1상에서 Q38R, H2상에서 Q39R, 및 L2상에서 Q38E가 이용되었다. 불변 영역에서, H1상에서 L143E, L1상에서 Q124R, Q160K 및 T178R, H2상에서 Q179K, 및 L2상에서 Q124E, Q160E 및 T180E가 이용되었다. 우선적으로 쌍형성 이중이량체에 대하여, Fab 영역에서 하전된 치환은 염 가교의 형성을 허용하는 반면 오류쌍형성 이중이량체에 대하여, 형성은 주로 정전기 반발로 인해 비선택될 것이다.
- [0337] 클러스터 9에 대하여, 2개의 대표적 설계가 선택되어 각각의 2개의 작은 클러스터를 나타내었다 (참조 표 23). 이러한 클러스터의 모든 구성원은 우선적으로 쌍형성 이중이량체에서 염 가교의 형성을 허용하는 불변 영역 (H1상에서 L143E, L1상에서 Q124R, H2상에서 Q179K, 및 L2상에서 Q124E, Q160E, 및 T180E)에서 유사한 정전기 구동기를 이용하는 반면 불일치된 쌍은 주로 정전기 반발로 인해 비선택될 것이다. 또한, 작은 클러스터는 가변 영역 구동기 (H1상에서 L45P, 및 L1상에서 P44F)의 존재/부재하에 상이하다. 그 결과, 가변 영역 구동기를 포함하는 작은 클러스터에 대하여, 불일치된 쌍은 도입된 입체 효과로 인해 추가로 비선택될 것이다. 가변 영역 구동기를 포함하는 이러한 작은 클러스터에 대한 대표적 설계는, L2상에서 Q38E의 부재하에서만 상이한, 고유 식별자 9751-9065로부터 유도되었다. 가변 영역 치환이 부족한 작은 클러스터에 대하여 대표적 설계는 9611-9077이다.
- [0338] 클러스터 10에 대하여, 이들 설계가 유사한 공간을 차지하는 유사한 정전기 및 입체 구동기를 이용함에 따라 (참조 표 24) 단 하나의 설계 (9561-9095)이 선택되어 클러스터를 나타내었다. 공유된 정전기 구동기는 H1상에서 L143E 및 Q179E를 포함하였고, L1상에서 Q124R, Q124K 또는 S131K, H2상에서 Q179K, 및 L2상에서 Q124E 및 T180E에 유사하게 위치하였다. 공유된 입체 구동기는 H1상에서 L124W, L1상에서 V133A, 및 L2상에서 V133W를 포함하였다. 그 결과, 우선적으로 쌍형성 이중이량체에 대하여, Fab 영역에서 하전된 치환은 염 가교의 형성을 허

용할 것이다. 오류쌍형성 이중이량체에 관하여, 형성은 정전기 반발 뿐만 아니라 추가의 입체 효과로 인해 비선호될 것이다.

[0339] 클러스터 11에 대하여, 3개의 설계 (9049-9759, 9682-9740 및 9667-9830)이 선택되어 각각의 3개의 작은 클러스터를 나타내었다 (참조 표 25). 이러한 클러스터의 모든 구성원은 정전기 치환을 이용하여 이중이량체의 우선적 쌍형성을 구동하였다. 그 결과, 우선적으로 쌍형성 이중이량체에 대하여, Fab 영역에서 하전된 치환은 염 가교의 형성을 허용할 것이다. 오류쌍형성 이중이량체에 관하여, 형성은 주로 정전기 반발로 인해 비선호될 것이다. 고유 식별자 9667-9830으로 나타내는 작은 클러스터에 대하여, 공유된 치환은 H1상에서 음으로 하전된 치환 (L143E 또는 L143D 및 Q179E 또는 Q179D), (T178R 또는 T178K) L1상에서 양으로 하전된 치환, H2상에서 양으로 하전된 치환 (S186K 또는 S186R 또는 Q179K 또는 Q179R) 및 L2상에서 음으로 하전된 치환 (Q124E)을 포함하였다. 이러한 작은 클러스터 (고유 식별자 9049-9759)의 유일한 구성원으로 나타내는, 또 다른 작은 클러스터는 가공된 이황화 결합의 형성을 위한 치환을 추가로 함유하였다. 고유 식별자 9682-9740으로 나타내는, 나머지 클러스터는 다른 2개의 작은 클러스터로서 H1 및 L1에 대하여 유사한 구동기를 이용하였지만; 그러나, 상이한 불변 영역 H2 및 L2 구동기가 이용되었다. H2는 L143R 또는 L143K 및 L2를 이용하였고, (다른 2개의 작은 클러스터와 공유된) Q124E 치환에 더하여, V133E 또는 V133D를 이용하였다.

[0340] 클러스터 12에 대하여, 4개의 설계 (9696-9848, 9986-9978, 9692-9846 및 9587-9735)이 선택되어 각각의 4개의 작은 클러스터를 나타내었다 (참조 표 26). 이러한 클러스터의 모든 구성원은 정전기 치환을 이용하여 이중이량체의 우선적 쌍형성을 구동하였다. 일부 구성원은 입체 구동기를 추가로 이용하였다. 고유 식별자 9696-9848로 나타낸 작은 클러스터는 모든 정전기 및 입체 구동기를 이용하였다. 이러한 작은 클러스터 내에서 공유된 정전기 치환은 H1상에서 L143E, L1상에서 Q124R 및 T178R로 구성되었고, H2상에서 S186K 또는 S186R 또는 Q179K 또는 Q179R, 및 L2상에서 Q124E 및 T180E에 유사하게 위치하였다. 이러한 작은 클러스터 내에서 공유된 입체 치환은 H1상에서 S188L, 및 L2상에서 S176L 또는 V133Y 또는 V133W로 구성되었고; L2상에서 V133Y 또는 V133W를 이용한 설계에 대하여, L143A 또는 L124A는 또한 H2상에서 존재하여 벌크성 돌연변이를 수용하였다. 고유 식별자 9692-9846으로 나타낸 작은 클러스터에 대하여, 유사한 정전기 구동기는 고유 식별자 9696-9848로 나타낸 작은 클러스터와 비교 이용되었고; 일부 구성원에 대하여, 유사한 위치된 치환, T178E는 L2상에서 T180E 대신 이용하였다. 더욱이, 이러한 작은 클러스터로부터 서브셋은 또한 L2상에서 S176L 대신 T178Y 또는 T178F의 유사하게 위치한 치환과 함께 유사한 입체 구동기를 이용하였다. 고유 식별자 9986-9978로 나타낸 작은 클러스터는 단지 정전기 구동기를 이용하여 우선적 쌍형성을 구동하였다. 유사한 공유된 치환은 H1, L1 및 H2에 대하여 이용되었지만; 그러나, 상이한 L2 치환 (S131E)이 이용되었다. 고유 식별자 9587-9735로 나타낸, 나머지 작은 클러스터는 H1 및 L1상에서 유사한 정전기 구동기를 이용하였지만 (단, L1상에서 T178R은 이러한 작은 클러스터내의 모든 구성원에서 이용되지 않았다); 그러나, 상이한 정전기 구동기는 H2 (L143R 또는 L143K) 및 L2 (Q124E 및 V133E 또는 Q124E 및 V133D)에 대하여 이용되었다. 이러한 작은 클러스터내의 구성원의 커플은 또한 H1상에서 S188L 및 L2상에서 S176L로 구성된 유사한 입체 구동기를 이용하였다. 전반적으로, 우선적으로 쌍형성 이중이량체에 대하여, Fab 영역에서 하전된 치환은 염 가교의 형성을 허용할 것이다. 오류쌍형성 이중이량체에 관하여, 형성은 정전기 반발로 인해 비선호될 것이다. 더욱이, 입체 구동기를 또한 이용한 설계에 대하여, 형성은 입체 효과로 인해 추가로 비선호될 것이다. 클러스터 13은 1개의 구성원, 9122-9371로 구성된다 (참조 표 27). 이러한 설계는 이중이량체의 우선적 쌍형성을 위하여 공유 구동기로서 H1 F122C와 L1 Q124C 사이에서 가공된 이황화를 이용하였다. 또한, 설계가 또한 천연 쇠간 이황화가 부족하기 때문에, 이황화 결합의 형성은 비-환원성 및 환원성 SDS-PAGE 겔로 확인되었다. 이러한 설계는 SMCA 형식에서 시험되지 않았지만; 그러나, 가공된 이황화는 천연 쇠간 이황화의 존재하에 그리고 추가의 불변 영역 구동기와 조합으로 (클러스터 3, 대표적 설계 9066-9335) 시험되었다.

[0341] 형질감염 방법

[0342] 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄 작제물을 포함하는 공-발현 세트는 하기와 같이 CHO-3E7 세포 속으로 형질감염되었다.  $1.7 \times 10^6$  세포/ml의 밀도에서 CHO-3E7 세포는 4 mM 글루타민 및 0.1% 플루론 F-68 (Invitrogen cat# 24040-032)로 보강된 FreeStyle(TM) F17 배지 (Invitrogen cat# A-1383501)에 37°C에서 배양되었다. 50 ml의 총 용적은 1:2.5의 DNA:PEI 비로 PEI-프로 (Polypilus cat# 115-010)를 이용하여 총 50 ug DNA로 형질감염되었다. DNA-PEI 혼합물의 부가 24 시간 이후, 세포는 32°C까지 이동되었고 수확에 앞서 7 일 동안 항온처리되었다. 배양 배지는 원심분리로 수확되었고 Steriflip 0.2 μM 필터를 이용하여 진공 여과되었다. 여과된 배양 배지는 그 다음 하기와 같이 단백질 A MabSelect SuRe 수지 (GE Healthcare #17-5438-02)를 이용하여 정제되었다. 여과된 배양 배지는 이전에 PBS로 평형화되었던 칼럼 (Hyclone DPBS/변형된, 무 칼슘, 무 마그

네슘, # SH-300028.02)에 적용되었다. 이중이량체 항체 중은 그 다음 PBS로 세정되었고 아미콘 울트라 15 원심 분리기 필터 울트라셀 10K (Millipore # SCGP00525)에서 100 mM 시트레이트 pH 3.6으로 용출되었다. 완충제는 그 다음 PBS로 교환되었고 그리고 샘플은 탈당화 및 LC-MS에 앞서 캘리퍼스로 평가되었다.

[0343] 한 시스템의 경쇄가 모든 Ab 시스템의 중쇄를 우선적으로 결합하는, 야생형 이중특이적 Ab 시스템에서 고유한 이중특이적 시스템 편중을 평가하기 위해, H1:H2:L1:L2 DNA 비의 세트는 그 다음 CHO 발현에서 시험되었다. 이들 비는 2개의 상이한 항체의 중쇄와 경쇄 사이에서 발현 수준 및/또는 고유 쌍형성 편중에서 천연 차이를 보충하기 위해 시도한다. 모든 이중특이적 Ab 시스템에 대하여, 편중은 시험된 모든 비를 거쳐 관측되었다 (도 9). D3H44/트라스투주맙 시스템에 대하여, 편중은 트라스투주맙에 대하여 관측된다 즉 D3H44 중쇄는 트라스투주맙 경쇄와 우선적으로 쌍형성한다 (참조 도 9a). D3H44/세특시맙에 대하여, 편중은 세특시맙에 대하여 관측된다 즉 D3H44 중쇄는 세특시맙 경쇄와 우선적으로 쌍형성한다 (참조 도 9b). 트라스투주맙/세특시맙 시스템에 대하여, 편중은 트라스투주맙에 대하여 관측된다 즉 세특시맙 중쇄는 트라스투주맙 경쇄와 우선적으로 쌍형성한다 (참조 도 9c).

[0344] 각 이중특이적 Ab 시스템 내에서 각각의 25 대표적 설계의 시험을 위하여, 사용된 H1:H2:L1:L2 DNA 비는 이중특이적 Ab 종의 대부분의 양을 수득하고 반면에 하프 Ab의 낮은 양을 갖는 상응하는 야생형 이중특이적 시스템으로부터 비이었다 (참조 표 32a, b 및 c). D3H44/트라스투주맙 시스템에 대하여, 사용된 비는 15 (H1), 15 (H2), 53 (L1), 17 (L1)이었고, 여기에서 H1 및 L1은 D3H44를 언급하고 그리고 H2 및 L2는 트라스투주맙을 언급한다. 트라스투주맙/세특시맙 시스템에 대하여, 사용된 비는 15 (H1), 15 (H2), 17 (L1), 53 (L2)이었고 여기에서 H1 및 L1은 트라스투주맙을 언급하고 그리고 H2 및 L2는 세특시맙을 언급한다. D3H44/세특시맙 시스템에 대하여, 사용된 비는 15 (H1), 15 (H2), 53 (L1), 17 (L2)이었고, 여기에서 H1 및 L1은 D3H44를 언급하고 그리고 H2 및 L2는 세특시맙을 언급한다.

[0345] 더욱이, 설계는 D3H44/세특시맙 및 트라스투주맙/세특시맙 이중특이적 시스템에 대하여 모든 배향에서 시험되어, 이로써 한 배향에서, H1L1 및 H2L2상에 존재하는 치환은 이중특이적 Ab 시스템, 각각의 항체 1 (Ab1) 및 항체 2 (Ab2)상에서 시험되었고, 그리고 다른 "뒤집힌" 배향에서, H1L1 및 H2L2상에서 존재하는 치환은 Ab2 및 Ab1, 각각 상에서 시험되었다 (참조 표 28 a 및 b). 고유 식별자에 첨부된 "\_1"은 더 강력한 LCCA 우선적 쌍형성 결과 (참조 표 13a)를 제공하는 중쇄 및 관련된 경쇄 치환이 항체상에 위치된 설계를 나타내고 여기에서 중쇄는 다른 항체로부터 경쇄와 비교된 그의 관련된 경쇄에 대하여 약하게 경쟁하였다. 고유 식별자에 첨부된 "\_2"는 더 강력한 LCCA 우선적 쌍형성 결과 (참조 표 13a)를 제공하는 중쇄 및 관련된 경쇄 치환이 항체상에 위치된 반대의 "뒤집힌" 배향을 나타내고 여기에서 중쇄는 다른 항체로부터 경쇄와 비교된 그의 관련된 경쇄에 대하여 더 강력하게 경쟁하였다. D3H44/트라스투주맙 시스템에 대하여, 설계는 "\_1" 배향에서만 시험되었다 (참조 표 28c).

[0346] SMCA 결과

[0347] D3H44/트라스투주맙 시스템은 단 하나의 효소 (PNGase-F)로 처리하였고 완전히 탈당화되었다. 다중-효소 처리에 대하여, Fab 영역에서 부착된 당류는 (4 효소 처리를 이용하는) 코어 M3F 또는 (3 효소 처리를 이용하는) G0F로 일반적으로 절단되었다. 전반적으로, 대개의 경우, 탈당화 처리는 LC-MS에 의해 확인된 모든 가능한 상이한 종을 확인하기 위한 능력을 초래하였다. 많은 경우에서, 각각의 종은 단일 LC-MS 피크로 나타내었다. 예외는 목적 이중특이적 종 (가능하게는 부가물 또는 리더 펩티드의 절단에서 이중성)에 유사하게 또한 상응하는 사이드 피크를 포함하지만; 그러나, 사이드 피크의 모호성으로 인해, 이들 사이드 피크는 이중특이적 종에 대한 기여에서 고려되지 않았다. 또한, D3H44/세특시맙 (3519\_1, 3522\_1) 및 트라스투주맙/세특시맙 (9748-9338\_1) 시스템 내에서 일부 설계는 부착된 높은 만노오스의 가변성으로 인해 종을 설명하기 위해 다중 피크를 요구하였다. 모든 이들 설계는 세특시맙 경쇄에서 당화 부위를 도입하였다. 일부 경우에서, 종 사이에서 낮은 질량 분리 (즉 50 Da 미만 차이)로 인해 (모든 종의 5% 미만을 포함하는) 일부 작은 종 사이에서 식별하기가 가능하지 않았음을 주목한다. 더욱이, 목적 이중특이적 종, H1-L1\_H2-L2는 일반적으로 오류쌍형성 유형: H1-L2\_H2-L1로부터 LC/MS의 기반으로 실험적으로 식별될 수 없다. 이와 같이, 이중특이적 함량이 표에서 보고된 경우, 이러한 유형의 오류쌍형성 종을 함유하지 않음이 완전히 제외될 수 없다. 그러나, 종 예컨대 H1-L2\_H1-L2 및 H2-L1\_H2-L1 뿐만 아니라 H1-L2 및 H2-L1 하프 항체에 대하여 관측된 아주 낮은 함량은 이중특이적 종의 임의의 오염이 발생하면 단지 작음을 나타낸다.

[0348] LC-MS 데이터는 표 29a, 29b 및 29c에 나타낸다. 비교하기 위해, 야생형 데이터는 또한 표 33a, 33b 및 33c에 나타내고 "SMCA 고유 식별자" 칼럼 뿐만 아니라 "클러스터" 칼럼에서 "NA"로 표시된다. 모든 3개의 이중특이적

야생형 시스템은 한쪽으로 쏠린 편중을 나타내어 이로써 1개의 경계는 모든 중쇄에 대한 결합을 주도하였다 (참조 표 33 및 도 9). 더욱이, 적어도 트라스투주맵/세특시맵 시스템에서, 태그 배치는 또한 H1L1 및 H2L2 쌍형성 상에서 유의미한 영향을 갖는 것처럼 보인다. 따라서, 목적 이중특이적 중 대 야생형의 백분율 및 이동가능성에 관한 설계의 효과를 평가하기 위해, 동일한 H1:H2:L1:L2 DNA 비에서 상응하는 야생형 이중특이적 작제물에 대한 비교는 하기에서 수행 및 보고되었다: "야생형에 대해 (모든 H1 종에 걸쳐) % H1L1 쌍형성의 변화", "야생형에 대해 (모든 H2 종에 걸쳐) % H2L2 쌍형성의 변화" 및 "야생형에 대해 H1:H2:L1:L2의 % 변화" (실물 크기의 항체 중 단독 고려) 칼림 (참조 표 29). (모든 H1 종에 걸쳐) % H1L1 쌍형성 또는 (모든 H2 종에 걸쳐) % H2L2 쌍형성의 평가를 위하여, 모든 종이 Fab 영역에서 쌍형성을 위하여 평가됨을 주목한다. 상응하는 야생형 이중특이적 작제물이 SMCA에 의해 평가되지 않는 경우, 유사한 야생형 작제물과 비교하였다. 추정치는 보고된 값 옆에 "\*\*\*"으로 표시된다. 비교를 위하여 선택된 유사한 야생형 작제물은 하기와 같이 선택되었다. 이동가능성을 평가하기 위해, 각 야생형 작제물은 최고 "% H1L1 및 % H2L2 쌍형성 (모든 종에 걸쳐)"를 나타내는 (상이한 비에서 수행된) SMCA 실험으로 나타내었다. 목적 이중특이적 중 대 야생형의 백분율에 관한 설계의 효과를 평가하기 위해, 각 야생형 작제물은 H1:H2:L1:L2 (실체 크기의 항체 중 단독 고려)의 최고 %를 나타내는 (상이한 비에서 수행된) SMCA 실험으로 나타내었다. 모든 경우에 대하여, 이중특이적 시스템 내에서 모든 야생형 작제물 이외에, 중앙 값은 그 다음 비교를 위하여 야생형 값으로서 선택되었다.

[0349] 각 설계에 대하여, 이동가능성은 WT에 대해 모든 종을 거쳐 전체 H:L 쌍형성에서, 구체적으로 % H1L1/모든 H1 종 및/또는 % H2L2/모든 H2 종에서 증가 주목에 의해 평가되었다. 또한, 목적 이중특이적 중의 백분율에 관한 효과는 또한 평가되었고, 단지 비교로 실물 크기의 항체 종을 중점으로, 하프 항체로서, 존재한다면, 분취형 SEC에 의해 또는 추가 H1:H2:L1:L2 DNA 적정을 통해 제거/최소화될 수 있다. 표 30 a, b 및 c는 분취형 SEC는 하프 Ab 종의 제거/최소화에서 유효할 수 있음을 보여준다. 표 32 a, b 및 c는 하프 Ab 종의 백분율이 다양한 DNA 적정 비를 이용하는 형질감염 동안 또한 가공될 수 있음을 보여준다.

[0350] D3H44/세특시맵 시스템 (표 29a)에 대하여, 한 설계 (9327-6054\_2)을 제외한 모두는 야생형에 대해 모든 종을 거쳐 H1L1 쌍형성에 의해 평가될 때 이동하였다. 대다수의 설계 (9327-6054\_2 및 9134-9521\_2 제외)은 또한 전체 Ab 종만을 고려하는 경우 목적 이중특이적 항체의 증가된 백분율을 나타내었다. 더욱이, 이동하지 않았던 한 설계를 제외하고 (9327-6054\_2), 설계는 야생형에 대하여 관측된 1차 오류쌍형성 항체 중 (H1H2L2L2)을 감소시켰다. 또한, 다른 배향으로 9327-6054\_2 및 상응하는 설계 9327-6054\_1을 제외하고, 설계는 모든 배향으로 이동하였고, 대다수의 설계는 모든 배향에서 유사한 유효한 H:L 쌍형성을 보여주었다.

[0351] D3H44/트라스투주맵 시스템 (표 29b)에 대하여, 모든 설계는 야생형에 대하여 모든 종을 거쳐 H1L1 쌍형성에 의해 평가될 때 이동하였다. 또한, 모든 설계는 (전체 Ab 종 단독 고려 경우) 목적 이중특이적 항체의 증가된 백분율을 나타내었다. 더욱이, 대부분의 설계는 야생형에 대하여 관측된 1차 오류쌍형성 항체 중 (H1H2L2L2)을 감소시켰다. 그러나, 발현의 부족으로 인해, 9611-9077\_1 (표 28c)에 대하여 데이터가 보고되지 않았음을 주목한다.

[0352] 트라스투주맵/세특시맵 시스템 (표 29c)에 관하여, 49 설계 중에서 적어도 35는 모든 H2 종을 거쳐 H2L2 쌍형성에 의해 평가될 때 이동가능성을 보여주었다 ("야생형에 대해 (모든 H2 종에 걸쳐) % H2L2 쌍형성의 변화" 칼림에서 양성 값). 이동하는 것처럼 보이지 않았던 설계는 하기를 포함하지만: 9279-9518\_2, 3522\_2, 9815-9825\_2, 9327-6054\_2, 9118-6098\_2, 9748-9338\_2, 9692-9846\_2, 9587-9735\_2, 9814-9828\_2, 3519\_2, 9986-9978\_2, 9168-9342\_2 및 9066-9335\_1 ("야생형에 대해 (모든 H2 종에 걸쳐) % H2L2 쌍형성의 변화" 칼림에서 음성 값); 그러나, 다른 배향으로 설계는 이동가능성을 나타내지 않았다 (9279-9518\_1이 샘플의 부족으로 인해 시험되지 않았음을 주목한다). 이동가능성을 나타내었던 모든 설계는 야생형 실험에서 관측되었던 1차 오류쌍형성 항체 중 (H1H2L1L1)의 감소된 백분율을 나타내었다. 또한, 이동된 설계 중에서, 단지 2 설계 (9134-9521\_1 및 9279-9518\_2)은, 야생형과 비교된, 단지 전체 항체 종을 고려한 경우 목적 이중특이적 Ab의 감소된 백분율을 보여주었다.

[0353] 일반적으로, 더 약한 경쟁 항체의 H:L 쌍형성을 증가한 대부분의 설계는 목적 이중특이적 항체 (실물 크기의 항체 단독 고려)의 증가된 백분율을 초래하였다. 배향에 관하여, "\_1" 배향에서 대부분의 설계는 "\_2" 배향과 비교된 H:L 쌍형성과 비교하는 유사한 또는 더 나은 이동가능성을 나타내었다 (트라스투주맵/세특시맵 시스템에서 주로 관측되는 것은 예외). 더욱이, 표 35a는 모든 3 시험된 이중특이적 시스템 (D3H44/세특시맵, D3H44/트라스투주맵, 및 트라스투주맵/세특시맵)을 거쳐 모든 배향으로 이동한 설계를 열거한다. 표 35b는 모든 3 이중특이적 시스템 (D3H44/세특시맵, D3H44/트라스투주맵, 및 트라스투주맵/세특시맵)을 거쳐 한 배향으로 이동한 그리고 단 하나의 이중특이적 시스템에 대하여 다른 배향으로 이동한 설계를 열거한다. 또한, 명시된 배향으로, 동

일한 돌연변이는 모든 3 이중특이적 시스템에서 중쇄 및 더 약한 경쟁 동원 경쇄상에서 존재하고, 그리고 경쇄 이용은 적어도 10% 초과이다.

- [0354] 클러스터의 이동가능성 및 성능에 관하여, D3H44/트라스투주맙 이중특이적 시스템에 대하여, 모든 클러스터내의 모든 구성원은 이동가능성 (참조 도 11a)을 나타내었고 목적 이중특이적 항체 (실물 크기의 항체 단독 고려)의 백분율을 증가시켰다 (참조 도 11b). D3H44/세특시맙 이중특이적 시스템에 대하여, 모든 클러스터는 이동가능성을 보여주었고, 모든 H1 종에 걸쳐 감소된 H1L1 쌍형성을 보여준 클러스터 3 내의 단 하나의 구성원은 야생형과 비교하였다 (참조 도 11c). 또한, 모든 클러스터는 야생형 (실물 크기의 항체 단독 고려)에 대해 목적 이중특이적 항체의 백분율에서 증가를 나타내는 구성원을 포함하였지만; 그러나 3 클러스터 (클러스터 1, 3 및 4)는 또한 야생형 (실물 크기의 항체 단독 고려)에 대해 목적 이중특이적 항체의 백분율에서 감소를 보여준 구성원을 포함한다 (참조 도 11d). 트라스투주맙/세특시맙 이중특이적 시스템에 관하여, 모든 클러스터는 설계 이동가능성을 나타내는 변이체를 포함하지만; 그러나, 단지 몇몇 클러스터 (1, 5, 7, 8, 10, 11)는 모든 각 구성원이 이동가능성을 나타내는 변이체를 포함한다 (참조 도 11e). 또한, 모든 클러스터는 야생형 (실물 크기의 항체 단독 고려)에 대하여 목적 이중특이적 항체의 증가된 백분율을 나타내는 구성을 포함한다 (참조 도 11f). 모든 구성원이 이동가능성을 보여주는 클러스터에 대하여, 클러스터 5, 7, 8, 10 및 11 내의 모든 구성원은 또한 야생형 (실물 크기의 항체 단독 고려)에 대하여 목적 이중특이적 항체의 백분율에서 증가를 보여주었다.
- [0355] 전반적으로, 모든 3 이중특이적 시스템을 함께 고려하는 경우, 클러스터 1, 5, 7, 8, 10, 및 11 내의 모든 구성원은 이동가능성을 나타내었고 (참조 도 11g); 클러스터 5, 7, 8, 10, 및 11은 모든 구성원이 야생형 (실물 크기의 항체 단독 고려)에 대하여 목적 이중특이적 항체의 백분율에서 증가를 나타내었다 (참조 도 11h).
- [0356] 전반적으로, 더 약한 경쟁 항체의 H:L 쌍형성을 증가시킨 대부분의 설계는 목적 이중특이적 항체 (실물 크기의 항체 단독 고려)의 증가된 백분율을 초래하였다. 배향에 관하여, "\_1" 배향으로 대부분의 설계는 "\_2" 배향과 비교된 H:L 쌍형성과 비교하는 유사한 또는 더 나은 이동가능성을 나타내었다 (트라스투주맙/세특시맙 시스템에서 주로 관측되는 것은 예외).
- [0357] **실시예 10: 선택된 SMCA 이중특이적 이중이량체 항체의 분취형 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 및 생체물리학적 특성규명을 위한 친계 Mabs.**
- [0358] SMCA 샘플의 서브셋은 추가의 생체물리학적 특성규명을 위하여 선택되었다. 대부분의 이들 SMCA 샘플은 전형적으로 높은 쌍형성 (H1L1+H2L2/모든 종 칼럼에서 ~80% 초과 쌍형성) 및 하프 항체 종의 낮은 양 (모든 하프 항체 종을 고려하여 ~30% 미만)을 나타내었다. 분취형 SEC는 하기와 같이 수행되었다. 이중이량체 항체 샘플은 Pharmacia (GE Healthcare) AKTA 정화기 시스템상에 실장된 Superdex 200 10/300 GL (GE Healthcare) 칼럼을 이용하여 분리되었다. PBS (Hyclone DPBS/변형된, 무 칼슘, 무 마그네슘, Cat no SH-300028.02)내 이중이량체 항체 샘플 (0.3-0.5 ml)은 PBS로 충전된 0.5ml 루프에 수작업으로 로딩되었다. 샘플은 그 다음 칼럼상에 자동으로 주사되었고 1 CV 용출 용적으로 0.5ml/min에서 분해되었다. 단백질 용출은 OD<sub>280</sub>에서 모니터링되었고 0.5 ml 분획에 수집되었다. 각 SMCA 샘플에 대하여, 주요 피크를 포함하는 분획은 풀링되었고 추가로 생체물리학적으로 특성화되었다.
- [0359] **실시예 11: 분취형 크기 배제 크로마토그래피 이후 항체 형식에서 이중특이적 이중이량체의 우선적 쌍형성의 평가**
- [0360] 분취형 SEC 이후, 선택된 샘플은 실시예 9에 기재된 바와 같이 LC-MS 방법을 이용하는 이중특이적 이중이량체 항체의 우선적 쌍형성에 대하여 분석되었다. 모든 이들 샘플은 목적 이중특이적 항체 종의 백분율에서 풍부함 뿐만 아니라 하프 항체 종의 백분율의 감소를 보여준다 (표 29 및 30).
- [0361] **실시예 12: SMCA 이중특이적 이중이량체 항체의 열적 안정성.**
- [0362] 분취형 SEC 이후, 선택된 SMCA 이중특이적 이중이량체 항체의 열적 안정성은 친계 D3H44 및 트라스투주맙 단클론성 항체 뿐만 아니라 세특시맙 1 아암된 항체의 것과 비교되었고 측정되었다. 일반적으로, 1-아암된 항체는 1개의 전장 중쇄, Fab 영역이 부족한 (및 C233S 치환을 편입하는) 1개의 절단된 중쇄 및 실시예 9에 기재된 바와 같이 달성된 중쇄 이중이량체화를 갖는 1개의 경쇄로 구성된 작제물을 언급한다.
- [0363] 열적 안정성의 측정
- [0364] 선택된 이중특이적 이중이량체 항체 및 야생형 대조군의 열적 안정성은 하기와 같이 시차 주사 열량측정 (DSC)

를 이용하여 측정되었다. 분취형 SEC 처리 이후, 주로 PBS내 0.2 mg/ml 또는 0.4 mg/mL의 농도에서 400  $\mu$ L 샘플은 VP-모세관 DSC (GE Healthcare)이 있는 DSC 분석에 사용되었다. 각 DSC 작동 시작에서, 5 버퍼 바탕 주사는 기준선을 안정화하기 위해 수행되었고, 버퍼 주사는 참조용 각 샘플 주사 전에 위치되었다. 각 샘플은 낮은 피드백, 8 초 필터, 5 분 preTstat, 및 70 psi 질소 압력으로 60 $^{\circ}$ C/hr 속도로 20 내지 100 $^{\circ}$ C에서 스캐닝되었다. 수득한 온도기록도는 Origin 7 소프트웨어를 이용하여 참조 및 분석되었다.

[0365] 결과는 표 31a, b 및 c에서 보여준다. 야생형에 대하여 표에서 보고된 Fab Tm 값은 D3H44 (79  $^{\circ}$ C) 및 트라스투주맙 (81  $^{\circ}$ C)을 위한 동형이량체 항체에 대하여 그리고 세톡시맙 (72  $^{\circ}$ C)을 위한 1-아암된 항체에 대하여 수득되었다. WT D3H44/세톡시맙 및 트라스투주맙/세톡시맙 이종이량체 항체에 대하여, Fab Tms에 상응하는 단지 2 피크가 관측된다. 상이한 피크는 (세톡시맙 Fab로 중첩으로 인해) CH2 또는 (D3H44 및 트라스투주맙 Fab의 Tm 값으로 중첩으로 인해) CH3에 대하여 관측되지 않는다. WT D3H44/트라스투주맙 이종이량체 항체에 대하여, D3H44 및 트라스투주맙으로부터 2개 Fab의 Tm 값이 유사함에 따라, 81  $^{\circ}$ C에서 피크는 유사하게 모든 Fab에 상응하면서, 대략 72  $^{\circ}$ C에서 피크는 유사하게 CH2에 상응한다.

[0366] 표 31a, b 및 c에서, 모든 Fab에 상응하는 단지 피크(들)의 Tm 값(들)은 다르게 명시되지 않는 한 보고되었다. 또한 일부 이종이량체 샘플에 대하여, 단백질 농도는 기준선에서 증가된 노이즈를 리드하는 낮은 (0.4 mg/mL 미만)임을 주목한다. 그 결과, D3H44/트라스투주맙 시스템에서, 일부 샘플은 낮은 피크 세기를 갖는 DSC 곡선을 수득하였고, 이로써 CH2 피크와 가능하게는 탈안정화된 Fab 사이에서 식별하는 것은 어려웠다. 이들 경우에, 70 내지 72  $^{\circ}$ C에서 Tm 값은 또한 보고된다 (표 31a). 전반적으로, 대부분의 이종이량체 항체는 상응하는 야생형 분자와 유사한 열적 안정성 (3  $^{\circ}$ C 이하)을 나타낸다. 더욱이, 대부분의 이종이량체 항체는 CH2 또는 CH3 피크의 유의미한 탈안정화를 제안하기 위해 추가의 피크를 나타내지 않는다. 한 예외는, CH2 탈안정화에 기인될 수 있는, 60  $^{\circ}$ C에서 추가의 피크를 나타내는 트라스투주맙/세톡시맙 시스템으로부터 가공된 이종이량체 항체 9611-9077\_2를 포함한다.

[0367] **실시예 13: 이중특이적 이종이량체 항체의 항원 친화도 측정**

[0368] 관련된 항원을 결합하기 위한 이중특이적 항체의 능력은 아미노산 치환이 항원 결합에 관한 임의의 효과를 갖는 지를 결정하기 위해 평가되었다. 항원 결합 친화도는 하기와 같이 SPR에 의해 결정되었다.

[0369] SPR 바이오센서 검정

[0370] EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 하이드로클로라이드; NHS: N-하이드록시석신이미드; SPR: 표면 플라즈몬 공명; EDTA : 에틸렌디아민테트라아세트산; TF: 조직 인자; EGFR ECD: 표피 성장 인자 수용체 세포의 도메인; Her2 ECD: 인간 상피성 성장 인자 수용체 2 세포의 도메인.

[0371] SPR 공급. 시리즈 S 센서 칩 CM5, Biacore 아민 커플링 키트 (NHS, EDC 및 1 M 에탄올아민), 및 10mM 아세트산나트륨 버퍼는 GE Healthcare Life Science (Mississauga, ON)로부터 구매되었다. 재조합 Her2 세포의 도메인 (ECD) 단백질은 eBioscience (San Diego, CA)로부터 구매되었다. 1% Tween20 (PBST)을 갖는 PBS 작동 완충제는 Teknova Inc. (Hollister, CA)로부터 구매되었다. 염소 다클론성 항-인간 Fc 항체는 Jackson Immuno Research Laboratories Inc. (West Grove, PA)로부터 구매되었다. EDTA는 Bioshop (Burlington, ON)로부터 구매되었다.

[0372] 모든 표면 플라즈몬 공명 검정은 25 $^{\circ}$ C의 온도에서 (3.4 mM 최종 농도까지 부가된 0.5 M EDTA 모액을 갖는) PBST 작동 완충제와 Biacore T200 표면 플라즈몬 공명 기기 (GE Healthcare Life Science, (Mississauga, ON))를 이용하여 수행되었다. 항-인간 Fc 포착 표면은 표적 2000 공명 단위 (RUs)로 설정된 Biacore T200 대조 소프트웨어에서 고정화 위치드하에서 디폴트 파라미터를 이용하는 시리즈 S 센서 칩 CM5를 이용하여 생성되었다. Her2 ECD, TF 또는 EGFR ECD 항원 표적에 결합을 위하여 항체 변이체의 스크리닝은 2 단계로 발생하였다: 항-인간 Fc 항체 유동 세포 표면상에 항체 변이체의 간접적 포착 그 다음 단일 사이클 동력학 방법론을 이용하는 동력학 분석용 정제된 항원의 5 농도의 주사. 포착용 변이체 또는 대조군은 10  $\mu$ L/min의 유속으로 60 s 동안 개별적 유동 세포에 걸쳐 1  $\mu$ g/mL로 주사되었다. 일반적으로, 이는 항-인간 Fc 표면에 대략 50 내지 100 RUs의 포착을 초래하였다. 제1 유동 세포는 블랭크 대조군으로서 사용하기 위해 비워졌다. 이러한 포착 단계는 즉시 EGFR ECD에 대하여 300 s, Her2 ECD에 대하여 1800 s, 및 TF에 대하여 3600 s의 해리 상으로 180 s 동안 100  $\mu$ L/min으로 모든 4개의 유동 세포에 걸쳐 순차적으로 주사된 항원의 5 농도 (TF 또는 EGFR ECD 항원에 대하여 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.63 nM 및 0.31 nM, 또는 Her2 ECD 항원에 대하여 40 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 및 2.5 nM)를 따랐다. 포착된 항체 표면은 30  $\mu$ L/min으로 120s 동안 10 mM 글리신 pH 1.5에 의해 재생되어 다음 주사 사

이클을 위하여 제조하였다. 적어도 2 모의-버퍼 주사는 참조용으로 사용되는 각 분석물 주사에 대하여 수행되었다. 수득한 단일 사이클 동력학 센서그램은 Biacore T200 BiaEvaluation 소프트웨어를 이용하여 분석되었고 1:1 결합 모델에 맞춰졌다.

[0373] 이종이량체 항체의 항원 친화도는 각 야생형 대조군을 참조로 평가되었다: D3H44, 트라스투주맙 OAA 및 세특시맙 OAA에 대하여 Mab. 항원 친화도는 또한 야생형 이중특이적 항체에 대하여 수득되었지만; 그러나, WT 이중특이성의 SPR 포착은 불균질일 수 있고 (예를 들어 오류쌍형성 이종이량체의 포착 포함), 그렇게 함으로써 KD 결정을 방해할 수 있다 (참조 표 31a 및 c). D3H44/세특시맙 시스템에서 측정된 항원 결합을 갖는 이종이량체 항체에 대하여, 항원 친화도는 상응하는 WT 대조군과 유사하였다 (참조 표 31b). 모든 D3H44/트라스투주맙 및 트라스투주맙/세특시맙 시스템에서 측정된 항원 결합을 갖는 대부분의 이종이량체 항체에 대하여, 항원 친화도는 상응하는 WT 대조군과 유사하였다 (참조 표 31a 및 c). 예외는 Her2 결합을 나타내지 않았던 11개의 가공된 항체를 포함한다. 모든 D3H44/트라스투주맙 및 트라스투주맙/세특시맙 시스템에서, her2 결합은 6개의 가공된 이종이량체 항체, 9049-9759\_1 및 9682-9740\_1 및 3522\_1에 대하여 관측되지 않았다. 더욱이, 트라스투주맙/세특시맙 시스템에 대하여, 5개의 추가 가공된 항체, 9696-9848\_1, 9561-9095\_2, 9611-9077\_2, 9286-9402\_2 및 9060-9756\_2는 또한 Her2에 대한 결합이 부족하였다. 이들 11개의 가공된 항체 중 10개는 H 쇠 (L143E\_K145T) 및 L 쇠 (Q124R\_T178R)상에서 불변 영역 돌연변이를 공유하였다. 다른 가공된 항체 9286-9402\_2는 H 쇠 (L143E\_K145T)상에서 동일한 불변 영역 돌연변이 및 L 쇠 (Q124K 및 S176R)상에서 유사한 돌연변이를 공유하였다.

[0374] **실시예 14: 가공된 이종이량체 항체 뿐만 아니라 야생형 이종이량체 및 동형이량체 항체의 초고성능 액체 크로마토그래피 크기 배제 크로마토그래피 (UPLC-SEC) 프로파일**

[0375] 가공된 이종이량체 항체 뿐만 아니라 대조군 야생형 이중특이적 및 동형이량체 항체의 분취형 SEC 이후, UPLC-SEC는 30°C까지 설정된 및 PDA 검출기를 갖춘 Waters Acquity UPLC 시스템상에 실장된 Waters BEH200 SEC 칼럼 (2.5 mL, 4.6 x 150 mm, 스테인레스강, 1.7 µm 입자)을 이용하여 수행되었다. 실시 시간은 0.4 ml/min으로 PBS 및 0.02% 폴리소르베이트 20 또는 20 mM NaPO4, 50 mM KCl, 0.02% 폴리소르베이트 20, 10% 아세트오니트릴, pH 7의 작동 완충제를 갖는 2.8 mL의 주사 당 총 용적 및 7 분으로 이루어졌다. 용출은 210-400 nm 범위에서 UV 흡광도로 모니터링하였고, 그리고 크로마토그램은 280 nm에서 추출되었다. 피크 통합은 Empower 3 소프트웨어를 이용하여 수행되었다.

[0376] 도 10은 가공된 이종이량체 항체 뿐만 아니라 대표적 WT 이종이량체 항체를 대표하기 위해 UPLC-SEC 프로파일을 보여준다. 대개의 경우, 가공된 이종이량체 항체는, D3H44/트라스투주맙, D3H44/세특시맙, 및 트라스투주맙/세특시맙, 각각에 대하여, 99.18 %, 98.70 % 및 98.77 %의 모노머의 평균 백분율로, 상응하는 WT 이종이량체 항체와 유사한 UPLC-SEC 프로파일을 나타내었다 (참조 표 31a, 31b 및 31c).

[0377] 본 발명이 바람직한 구현에 및 다양한 대안적 구현예를 참조로 특히 보여주고 기재되는 한편, 형태의 다양한 변화 및 세부사항이 본 발명의 취지 및 범위로부터 이탈 없이 그안에서 제조될 수 있음은 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0378] 본원에 개시된 모든 참조문헌, 발행된 특허, 특허 공개, 및 서열 수탁 번호는 이로써 그 전체가 참고로, 다목적으로 편입된다.

표 목차

표 1. Fab 모델에 대한 주요 기준

표 2. D3H44 (카파 경쇄를 함유하는 전형적인 Fab) 내의 중쇄 및 경쇄의 계면에서의 빈발 아미노산 위치

표 3A. D3H44, 트라스투주맵, 및 세록시맵의 중쇄 아미노산 서열의 카트 넘버링

표 3B. D3H44, 트라스투주맵, 및 세록시맵의 경쇄 아미노산 서열의 카트 넘버링

표 3C. D3H44, 트라스투주맵, 및 세록시맵의 아미노산 및 DNA 서열

표 4: H1이 우선적으로 L1과 쌍을 이룰 경우, 1개 연역글로불린 중쇄 및/또는 2개의 연역글로불린 경쇄에 대한 변형을 갖는 LLCa 설계

표 5. 설계 라이브러리

표 6. 코어 설계

표 7. 조합 설계의 예시

표 8. 변형된/최적화된 설계의 예시

표 9. 최적화된 설계를 포함하는 조합 설계의 예시

표 10. 독립적 설계를 포함하는 조합 설계의 예시

표 11. 경쇄 경쟁 검정 및 검증에 사용된 H1:L1:L2 DNA 비율

표 12. H1L1 Fab 이종이량체의 DSF 값을 감소시킴으로써, 배열된 LLCa 설계의 LLCa 성능, 안정성, 및 항원 결합 평가

표 13a. 86:14의 올바른 쌍형성 : 오유쌍형성 Fab 이종이량체의 LLCa 평균 성능 기준을 만족한 설계의 LLCa 성능

표 13b. 86:14의 올바른 쌍형성 : 오유쌍형성 Fab 이종이량체의 LLCa 평균 성능 기준을 만족하는 설계의 안정성 및 항원 결합 평가

표 14a. 86:14의 올바른 쌍형성 : 오유쌍형성 Fab 이종이량체의 LLCa 평균 성능 기준 미만으로 수행된 설계의 LLCa 성능

표 14b. 86:14의 올바른 쌍형성 : 오유쌍형성 Fab 이종이량체의 LLCa 평균 성능 기준 미만으로 수행된 설계의 안정성 및 항원 결합 평가

표 15. 대표 설계를 포함하는 클러스터 1 설계

표 16. 대표 설계를 포함하는 클러스터 2 설계

표 17. 대표 설계를 포함하는 클러스터 3 설계

표 18. 대표 설계를 포함하는 클러스터 4 설계

표 19. 대표 설계를 포함하는 클러스터 5 설계

표 20. 대표 설계를 포함하는 클러스터 6 설계

표 21. 대표 설계를 포함하는 클러스터 7 설계

표 22. 대표 설계를 포함하는 클러스터 8 설계

표 23. 대표 설계를 포함하는 클러스터 9 설계

표 24. 대표 설계를 포함하는 클러스터 10 설계

표 25. 대표 설계를 포함하는 클러스터 11 설계

표 26. 대표 설계를 포함하는 클러스터 12 설계

표 27. 대표 설계를 포함하는 클러스터 13 설계

표 28a. 트라스투주맵/세록시맵 이종특이적 시스템에 대한 SMCA 고유 식별자

표 28b. D3H44/세록시맵 이종특이적 시스템에 대한 SMCA 고유 식별자

표 28c. D3H44/트라스투주맵 이종특이적 시스템에 대한 SMCA 고유 식별자

표 29a. D3H44(H1L1)/세록시맵(H2L2) 이종특이적 시스템 유래의 이종이량체 항체에 대한 LC-MS 쌍형성 데이터 및 후-pA 수율 (mg/L)

표 29b. D3H44(H1L1)/트라스투주맵(H2L2) 이종특이적 시스템 유래의 이종이량체 항체에 대한 LC-MS 쌍형성 데이터 및 후-pA 수율 (mg/L)

표 29c. 트라스투주맵(H1L1)/세록시맵(H2L2) 이종특이적 시스템 유래의 이종이량체 항체에 대한 LC-MS 쌍형성 데이터 및 후-pA 수율 (mg/L)

표 30a. 분취 SEC 후 D3H44(H1L1)/세록시맵(H2L2) 이종특이적 시스템 유래의 이종이량체 항체의 LC-MS 쌍형성

표 30b. 분취 SEC 후 D3H44(H1L1)/트라스투주맵(H2L2) 이종특이적 시스템 유래의 이종이량체 항체의 LC-MS 쌍형성

표 30c. 분취 SEC 후 트라스투주맵(H1L1)/세록시맵(H2L2) 이종특이적 시스템 유래의 이종이량체 항체의 LC-MS 쌍형성

표 31a. D3H44/트라스투주맵 시스템 유래의 선택된 설계의 생물리학적 특성화 (항원 결합, 열 안정성, UPLC-SEC)

표 31b. D3H44/세록시맵 시스템 유래의 선택된 설계의 생물리학적 특성화 (항원 결합, 열 안정성, UPLC-SEC)

표 31c. 트라스투주맵/세록시맵 시스템 유래의 선택된 설계의 생물리학적 특성화 (항원 결합, 열 안정성, UPLC-SEC)

표 32a. 야생형 D3H44/트라스투주맵 시스템의 LC-MS에 의하여 측정된, 항체 중의 백분율 상에서의 DNA 적정 비율의 효과 H1 및 L1은 각각, D3H44 중쇄 및 경쇄를 지칭한다. H2 및 L2는 각각, 트라스투주맵 중쇄 및 경쇄를 지칭한다.

표 32b. 야생형 D3H44/세록시맵 시스템의 LC-MS에 의하여 측정된, 항체 중의 백분율 상에서의 DNA 적정 비율의 효과 H1 및 L1은 각각, D3H44 중쇄 및 경쇄를 지칭한다. H2 및 L2는 각각, 세록시맵 중쇄 및 경쇄를 지칭한다.

[0379]

표 32c. 야생형 트라스투주맵/세록시맵 시스템의 LC-MS에 의하여 측정된, 항체 중의 백분율 상에서의 DNA 적정 비율의 효과 H1 및 L1은 각각, 트라스투주맵 중쇄 및 경쇄를 지칭한다. H2 및 L2는 각각, 세록시맵 중쇄 및 경쇄를 지칭한다.

표 33a. D3H44(H1L1)/세록시맵(H2L2) 이종특이적 시스템의 야생형 항체 작제물에 대한 LC-MS 쌍형성

표 33b. D3H44(H1L1)/트라스투주맵(H2L2) 이종특이적 시스템의 야생형 항체 작제물에 대한 LC-MS 쌍형성

표 33c. 트라스투주맵(H1L1)/세록시맵(H2L2) 이종특이적 시스템의 야생형 항체 작제물에 대한 LC-MS 쌍형성

표 34. Fab 이종이량체에서의 안정화 돌연변이

표 35a 이종특이적 시스템 (D3H44/세록시맵, D3H44/트라스투주맵, 및 트라스투주맵/세록시맵) 3개 모두를 걸친 돌 모두의 배향에서의 이동가능성을 나타내는 설계

표 35b. 이종특이적 시스템 (D3H44/세록시맵, D3H44/트라스투주맵, 및 트라스투주맵/세록시맵) 3개 모두를 걸친 하나의 배향에서의 이동가능성을 나타내고, 오직 하나의 이종특이적 시스템에 대한 다른 배향에 이동되고, 한편 또한 적어도 10%의 경쇄 이용 기준을 만족하는, 설계

[0380]

표 1: Fab 모델에 대한 주요 기준

분류	중요도
인간 또는 인간화된 IgG1/κ 통상적으로 사용된 V <sub>H</sub> 및 V <sub>L</sub> 하위그룹을 가짐 생식선에 근접한 프레임워크 Fab에 대한 관찰된 평균치에 근접한 V <sub>H</sub> : V <sub>L</sub> 도메인간 패킹 각도	유사도
아포- 및 복합체화된 Fab에 대해 이용가능한 구조 결합 항원에 대해 관찰된 큰 주요 구조 변화는 없음	설계
항원 결합은 용이하게 검정 가능함	검정

[0381]

표 2: D3H44 (카파 경쇄를 함유하는 전형적인 Fab) 내의 중쇄 및 경쇄의 계면에서의 빈발 아미노산 위치

중쇄*	경쇄*
V37	Y36
Q39	Q38
L45	P44
W47	L89
F100	F98
W103	F116
L124	F118
A139	V133
F174	L135

\*카뱃 넘버링

[0382]

표 3A. D3H44, 트라스투주암, 및 세록시암의 중쇄 아미노산 서열의 카바트 넘버링

카바트 넘버링	표 3A		
	D3H44	트라스투주암	세록시암
1	E	E	Q
2	V	V	V
3	Q	Q	Q
4	L	L	L
5	V	V	K
6	E	E	Q
7	S	S	S
8	G	G	G
9	G	G	P
10	G	G	G
11	L	L	L
12	V	V	V
13	Q	Q	Q
14	P	P	P
15	G	G	S
16	G	G	Q
17	S	S	S
18	L	L	L
19	R	R	S
20	L	L	I
21	S	S	T
22	C	C	C

카바트 넘버링	표 3A		
	D3H44	트라스투주암	세록시암
23	A	A	T
24	A	A	V
25	S	S	S
26	G	G	G
27	F	F	F
28	N	N	S
29	I	I	L
32	K	K	T
33	E	D	N
34	Y	T	Y
35	Y	Y	G
35A	M	I	V
35B	H	H	H
36	W	W	W
37	V	V	V
38	R	R	R
39	Q	Q	Q
40	A	A	S
41	P	P	P
42	G	G	G
43	K	K	K
44	G	G	G

[0383]

카트 번호	표 3A		
	중재 기원		
	D3H44	트리스투주만	세탁시만
67	A	F	L
68	T	T	S
69	I	I	I
70	S	S	N
71	A	A	K
72	D	D	D
73	N	T	N
74	S	S	S
75	K	K	K
76	N	N	S
77	T	T	Q
78	A	A	Y
79	Y	Y	F
80	L	L	F
81	Q	Q	K
82	M	M	M
82A	N	N	N
82B	S	S	S
82C	L	L	L
83	R	R	Q
84	A	A	S
85	E	E	N
86	D	D	D

카트 번호	표 3A		
	중재 기원		
	D3H44	트리스투주만	세탁시만
45	L	L	L
46	E	E	E
47	W	W	W
48	V	V	L
49	G	A	G
50	L	R	V
51	I	I	I
52	D	Y	W
52A	P	P	-
53	E	T	S
54	Q	N	G
55	G	G	G
56	N	Y	N
57	T	T	T
58	I	R	D
59	Y	Y	Y
60	D	A	N
61	P	D	T
62	K	S	P
63	F	V	F
64	Q	K	T
65	D	G	S
66	R	R	R

[0384]

카테고리 번호	표 3A		
	중재 기일		
	D3H44	트라스투주만	세특시만
107	T	T	T
108	L	L	L
109	V	V	V
110	T	T	T
111	V	V	V
112	S	S	S
113	S	S	A
114	A	A	A
115	S	S	S
116	T	T	T
117	K	K	K
118	G	G	G
119	P	P	P
120	S	S	S
121	V	V	V
122	F	F	F
123	P	P	P
124	L	L	L
125	A	A	A
126	P	P	P
127	S	S	S
128	S	S	S
129	K	K	K

카테고리 번호	표 3A		
	중재 기일		
	D3H44	트라스투주만	세특시만
87	T	T	T
88	A	A	A
89	V	V	I
90	Y	Y	Y
91	Y	Y	Y
92	C	C	C
93	A	S	A
94	R	R	R
95	D	W	A
96	T	G	L
97	A	G	T
98	A	D	Y
99	Y	G	Y
100	F	F	D
100A		Y	Y
100B		A	E
100C		M	F
101	D	D	A
102	Y	Y	Y
103	W	W	W
104	G	G	G
105	Q	Q	Q
106	G	G	G

[0385]

기법 번호	표 3A				
	중재 기원				
	D3H44	트라스투주만	세독시만	트라스투주만	세독시만
130	S	S	S	S	S
133	T	T	T	T	T
134	S	S	S	S	S
135	G	G	G	G	G
136	G	G	G	G	G
137	T	T	T	T	T
138	A	A	A	A	A
139	A	A	A	A	A
140	L	L	L	L	L
141	G	G	G	G	G
142	C	C	C	C	C
143	L	L	L	L	L
144	V	V	V	V	V
145	K	K	K	K	K
146	D	D	D	D	D
147	Y	Y	Y	Y	Y
148	F	F	F	F	F
149	P	P	P	P	P
150	E	E	E	E	E
151	P	P	P	P	P
152	V	V	V	V	V
153	T	T	T	T	T
154	V	V	V	V	V

기법 번호	표 3A				
	중재 기원				
	D3H44	트라스투주만	세독시만	트라스투주만	세독시만
156	S	S	S	S	S
157	W	W	W	W	W
162	N	N	N	N	N
163	S	S	S	S	S
164	G	G	G	G	G
165	A	A	A	A	A
166	L	L	L	L	L
167	T	T	T	T	T
168	S	S	S	S	S
169	G	G	G	G	G
171	V	V	V	V	V
172	H	H	H	H	H
173	T	T	T	T	T
174	F	F	F	F	F
175	P	P	P	P	P
176	A	A	A	A	A
177	V	V	V	V	V
178	L	L	L	L	L
179	Q	Q	Q	Q	Q
180	S	S	S	S	S
182	S	S	S	S	S
183	G	G	G	G	G
184	L	L	L	L	L

[0386]

표 3A			
카넷 넘버링	중세 기원		
	D3H44	트라스투주망	세룩시망
185	Y	Y	Y
186	S	S	S
187	L	L	L
188	S	S	S
189	S	S	S
190	V	V	V
191	V	V	V
192	T	T	T
193	V	V	V
194	P	P	P
195	S	S	S
196	S	S	S
197	S	S	S
198	L	L	L
199	G	G	G
200	T	T	T
203	Q	Q	Q
205	T	T	T
206	Y	Y	Y
207	I	I	I
208	C	C	C
209	N	N	N
210	V	V	V

표 3A			
카넷 넘버링	중세 기원		
	D3H44	트라스투주망	세룩시망
211	N	N	N
212	H	H	H
213	K	K	K
214	P	P	P
215	S	S	S
216	N	N	N
217	T	T	T
218	K	K	K
219	V	V	V
220	D	D	D
221	K	K	K
222	K	K	K
223	V	V	V
226	E	E	E
227	P	P	P
228	K	K	K
232	S	S	S
233	C	C	C
234	D	D	D
235	K	K	K
236	T	T	T
237	H	H	H
238	T	T	T

[0387]

카넷 번호	표 3A		
	중재 기원		
	D3H44	트리스투주만	세특시만
239	C	C	C
240	P	P	P
241	P	P	P
242	C	C	C
243	P	P	P
244	A	A	A
245	P	P	P
246	E	E	E
247	L	L	L
248	L	L	L
249	G	G	G
250	G	G	G
251	P	P	P
252	S	S	S
253	V	V	V
254	F	F	F
255	L	L	L
256	F	F	F
257	P	P	P
258	P	P	P
259	K	K	K
260	P	P	P
261	K	K	K

카넷 번호	표 3A		
	중재 기원		
	D3H44	트리스투주만	세특시만
262	D	D	D
263	T	T	T
264	L	L	L
265	M	M	M
266	I	I	I
267	S	S	S
268	R	R	R
269	T	T	T
270	P	P	P
271	E	E	E
272	V	V	V
273	T	T	T
274	C	C	C
275	V	V	V
276	V	V	V
277	V	V	V
278	D	D	D
279	V	V	V
280	S	S	S
281	H	H	H
282	E	E	E
283	D	D	D
284	P	P	P

[0388]

키트 넘버링	표 3A			
	중색 기원			
	D3H44	트리스투주만	세톡시만	
285	E	E	E	E
286	V	V	V	V
287	K	K	K	K
288	F	F	F	F
289	N	N	N	N
290	W	W	W	W
291	Y	Y	Y	Y
292	V	V	V	V
295	D	D	D	D
296	G	G	G	G
299	V	V	V	V
300	E	E	E	E
301	V	V	V	V
302	H	H	H	H
303	N	N	N	N
304	A	A	A	A
305	K	K	K	K
306	T	T	T	T
307	K	K	K	K
308	P	P	P	P
309	R	R	R	R
310	E	E	E	E
311	E	E	E	E

키트 넘버링	표 3A			
	중색 기원			
	D3H44	트리스투주만	세톡시만	
312	Q	Q	Q	Q
313	Y	Y	Y	Y
314	N	N	N	N
317	S	S	S	S
318	T	T	T	T
319	Y	Y	Y	Y
320	R	R	R	R
321	V	V	V	V
322	V	V	V	V
323	S	S	S	S
324	V	V	V	V
325	L	L	L	L
326	T	T	T	T
327	V	V	V	V
328	L	L	L	L
329	H	H	H	H
330	Q	Q	Q	Q
331	D	D	D	D
332	W	W	W	W
333	L	L	L	L
334	N	N	N	N
335	G	G	G	G
336	K	K	K	K

[0389]

기왓 넘버링	표 3A			
	중채 기원			세특시만
	D3H44	트라스투주만	세특시만	
337	E	E	E	E
338	Y	Y	Y	Y
339	K	K	K	K
340	C	C	C	C
341	K	K	K	K
342	V	V	V	V
343	S	S	S	S
344	N	N	N	N
345	K	K	K	K
346	A	A	A	A
347	L	L	L	L
348	P	P	P	P
349	A	A	A	A
350	P	P	P	P
351	I	I	I	I
352	E	E	E	E
353	K	K	K	K
354	T	T	T	T
355	I	I	I	I
357	S	S	S	S
358	K	K	K	K
359	A	A	A	A
360	K	K	K	K

기왓 넘버링	표 3A			
	중채 기원			세특시만
	D3H44	트라스투주만	세특시만	
361	G	G	G	G
363	Q	Q	Q	Q
364	P	P	P	P
365	R	R	R	R
366	E	E	E	E
367	P	P	P	P
368	Q	Q	Q	Q
369	V	V	V	V
370	Y	Y	Y	Y
371	T	T	T	T
372	L	L	L	L
373	P	P	P	P
374	P	P	P	P
375	S	S	S	S
376	R	R	R	R
377	D	D	D	D
378	E	E	E	E
381	L	L	L	L
382	T	T	T	T
383	K	K	K	K
384	N	N	N	N
385	Q	Q	Q	Q
386	V	V	V	V

[0390]

기장 번호	표 3A			
	중재 기원			
	D3H44	트라스투주만	세톡시만	
415	P	P	P	P
416	E	E	E	E
417	N	N	N	N
418	N	N	N	N
419	Y	Y	Y	Y
420	K	K	K	K
421	T	T	T	T
422	T	T	T	T
423	P	P	P	P
424	P	P	P	P
425	V	V	V	V
426	L	L	L	L
427	D	D	D	D
428	S	S	S	S
430	D	D	D	D
433	G	G	G	G
434	S	S	S	S
435	F	F	F	F
436	F	F	F	F
437	L	L	L	L
438	Y	Y	Y	Y
439	S	S	S	S
440	K	K	K	K

기장 번호	표 3A			
	중재 기원			
	D3H44	트라스투주만	세톡시만	
387	S	S	S	S
388	L	L	L	L
389	T	T	T	T
390	C	C	C	C
391	L	L	L	L
392	V	V	V	V
393	K	K	K	K
394	G	G	G	G
395	F	F	F	F
396	Y	Y	Y	Y
397	P	P	P	P
398	S	S	S	S
399	D	D	D	D
400	I	I	I	I
401	A	A	A	A
402	V	V	V	V
405	E	E	E	E
406	W	W	W	W
407	E	E	E	E
408	S	S	S	S
410	N	N	N	N
411	G	G	G	G
414	Q	Q	Q	Q

[0391]

키랏 넘버링	표 3A			
	중쇄 기원			
	D3H44	트라스투주만	세록시암	
441	L	L	L	L
442	T	T	T	T
443	V	V	V	V
444	D	D	D	D
445	K	K	K	K
446	S	S	S	S
447	R	R	R	R
448	W	W	W	W
449	Q	Q	Q	Q
450	Q	Q	Q	Q
451	G	G	G	G
452	N	N	N	N
453	V	V	V	V
454	F	F	F	F
455	S	S	S	S
456	C	C	C	C
457	S	S	S	S
458	V	V	V	V
459	M	M	M	M
460	H	H	H	H
461	E	E	E	E
462	A	A	A	A
463	L	L	L	L

키랏 넘버링	표 3A			
	중쇄 기원			
	D3H44	트라스투주만	세록시암	
464	H	H	H	H
465	N	N	N	N
466	H	H	H	H
467	Y	Y	Y	Y
468	T	T	T	T
469	Q	Q	Q	Q
470	K	K	K	K
471	S	S	S	S
472	L	L	L	L
473	S	S	S	S
474	L	L	L	L
475	S	S	S	S
476	P	P	P	P
477	G	G	G	G

가변 영역: HFR1: 1-30, CDR-H1: 31-35, HFR2: 36-49,  
CDR-H2: 50-55, HFR3: 66-94, CDR-H3: 95-102, HFR4: 103-113  
(참조: Molecular Immunology, Volume 45, Issue 14, August  
2008, Pages 3832-3839).

[0392]

표 3B. D3H44, 트라스투주만, 및 세록시만의 경제 아미노산 계열의 카펫 넘버링

표 3B				
카펫 넘버링	경제 기원			
	D3H44	트라스투주만	세록시만	
1	D	D	D	D
2	I	I	I	I
3	Q	Q	L	L
4	M	M	L	L
5	T	T	T	T
6	Q	Q	Q	Q
7	S	S	S	S
8	P	P	P	P
9	S	S	V	V
10	S	S	I	I
11	L	L	L	L
12	S	S	S	S
13	A	A	V	V
14	S	S	S	S
15	V	V	P	P
16	G	G	G	G
17	D	D	E	E
18	R	R	R	R
19	V	V	V	V
20	T	T	S	S
21	I	I	I	F

표 3B				
카펫 넘버링	경제 기원			
	D3H44	트라스투주만	세록시만	
22	T	T	S	S
23	C	C	C	C
24	R	R	R	R
25	A	A	A	A
26	S	S	S	S
27	R	Q	Q	Q
28	D	D	S	S
29	I	V	I	I
30	K	N	G	G
31	S	T	T	T
32	V	A	N	N
33	L	V	I	I
34	N	A	H	H
35	W	W	W	W
36	Y	Y	Y	Y
37	Q	Q	Q	Q
38	Q	Q	Q	Q
39	K	K	R	R
40	P	P	T	T
41	G	G	N	N
42	K	K	G	G

카테고리 번호	표 3B		
	경매 기원		
	D3H44	트라스투주만	세록시만
43	A	A	S
44	P	P	P
45	K	K	R
46	V	L	L
47	L	L	L
48	I	I	I
49	Y	Y	K
50	Y	S	Y
51	A	A	A
52	T	S	S
53	S	F	E
54	L	L	S
55	A	Y	I
56	E	S	S
57	G	G	G
58	V	V	I
59	P	P	P
60	S	S	S
61	R	R	R
62	F	F	F
63	S	S	S
64	G	G	G
65	S	S	S

카테고리 번호	표 3B		
	경매 기원		
	D3H44	트라스투주만	세록시만
66	G	R	G
67	S	S	S
68	G	G	G
69	T	T	T
70	D	D	D
71	Y	F	F
72	T	T	T
73	L	L	L
74	T	T	S
75	I	I	I
76	S	S	N
77	S	S	S
78	L	L	V
79	Q	Q	E
80	P	P	S
81	E	E	E
82	D	D	D
83	F	F	I
84	A	A	A
85	T	T	D
86	Y	Y	Y
87	Y	Y	Y
88	C	C	C

[0394]

기법 번호	표 3B			
	경색 기원			
	D3H44	트라스투주만	세록시만	
112	A	A	A	A
113	P	P	P	P
114	S	S	S	S
115	V	V	V	V
116	F	F	F	F
117	I	I	I	I
118	F	F	F	F
119	P	P	P	P
120	P	P	P	P
121	S	S	S	S
122	D	D	D	D
123	E	E	E	E
124	Q	Q	Q	Q
125	L	L	L	L
126	K	K	K	K
127	S	S	S	S
128	G	G	G	G
129	T	T	T	T
130	A	A	A	A
131	S	S	S	S
132	V	V	V	V
133	V	V	V	V
134	C	C	C	C

기법 번호	표 3B			
	경색 기원			
	D3H44	트라스투주만	세록시만	
89	L	Q	Q	Q
90	Q	Q	Q	Q
91	H	H	H	H
92	G	Y	N	N
93	E	T	N	N
94	S	T	W	W
95	P	P	P	P
96	W	P	T	T
97	T	T	T	T
98	F	F	F	F
99	G	G	G	G
100	Q	Q	A	A
101	G	G	G	G
102	T	T	T	T
103	K	K	K	K
104	V	V	L	L
105	E	E	E	E
106	I	I	L	L
107	K	K	K	K
108	R	R	R	R
109	T	T	T	T
110	V	V	V	V
111	A	A	A	A

[0395]

기गत 넘버링	표 3B			
	03H44	경색 기원		세특시만
		트리스투주만	트리스투주만	
135	L	L	L	L
136	L	L	L	L
137	N	N	N	N
138	N	N	N	N
139	F	F	F	F
140	Y	Y	Y	Y
141	P	P	P	P
142	R	R	R	R
143	E	E	E	E
144	A	A	A	A
145	K	K	K	K
146	V	V	V	V
147	Q	Q	Q	Q
148	W	W	W	W
149	K	K	K	K
150	V	V	V	V
151	D	D	D	D
152	N	N	N	N
153	A	A	A	A
154	L	L	L	L
155	Q	Q	Q	Q
156	S	S	S	S
157	G	G	G	G

기गत 넘버링	표 3B			
	03H44	경색 기원		세특시만
		트리스투주만	트리스투주만	
158	N	N	N	N
159	S	S	S	S
160	Q	Q	Q	Q
161	E	E	E	E
162	S	S	S	S
163	V	V	V	V
164	T	T	T	T
165	E	E	E	E
166	Q	Q	Q	Q
167	D	D	D	D
168	S	S	S	S
169	K	K	K	K
170	D	D	D	D
171	S	S	S	S
172	T	T	T	T
173	Y	Y	Y	Y
174	S	S	S	S
175	L	L	L	L
176	S	S	S	S
177	S	S	S	S
178	T	T	T	T
179	L	L	L	L
180	T	T	T	T

[0396]

기법 번호	표 3B		
	경쇄 기원		
	D3H44	트리스투주막	세록시만
204	P	P	P
205	V	V	V
206	T	T	T
207	K	K	K
208	S	S	S
209	F	F	F
210	N	N	N
211	R	R	R
212	G	G	G
213	E	E	E
214	C	C	C

가변 영역: LFR1; 1-23, CDR-L1; 24-34, LFR2; 35-49, CDR-L2; 50-56, LFR3; 57-88, CDR-L3; 89-97, LFR4; 98-110 [참조: Molecular Immunology, Volume 45, issue 14, August 2008, Pages 3832-3839].

기법 번호	표 3B		
	경쇄 기원		
	D3H44	트리스투주막	세록시만
181	L	L	L
182	S	S	S
183	K	K	K
184	A	A	A
185	D	D	D
186	Y	Y	Y
187	E	E	E
188	K	K	K
189	H	H	H
190	K	K	K
191	V	V	V
192	Y	Y	Y
193	A	A	A
194	C	C	C
195	E	E	E
196	V	V	V
197	T	T	T
198	H	H	H
199	Q	Q	Q
200	G	G	G
201	L	L	L
202	S	S	S
203	S	S	S

[0397]



		<p>8</p> <p>트라스투주임_경쇄</p>
<p>ATAAGACCACACCTGCCTCCCTGTCAGCTCCAGAACTCCAGAGGACCTAGCGGTGTTCTGTTTCCTCCCTAA GCCAAAGACACTCTGATGATTTCCAGGATCCCGAGGTGACCTGGTGGTGGACGTGTCTLACGAGGACC CCGAAGTGAAGTTCAACTGTAGCTGGATGGCTGGGATGGGAATGCATTAATGCTAAGCAAAACCAAGAGAGAAACA GTCAAACCTCCACTATCCGTGGTGGATGGCTGGTCCAGCGCTGGTCCAGCGACTGGCAAGAGAGAGGATATA AGTGCAAAGTCAAGTAAAGGCTCTCTCCAAATCGAANAACCTATCTTAAGGCAAGGCCAGGCCAGCCAAAG GAGCCCAAGGTGACACTGCACTGCAAGCAGAGAGAACTGACCAAGAAACCAAGAGGTGTTCTGACATGTCTGTT GAAAGGCTTCTATCTTAGTATGCTGAG CACCTCCAGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTCTCTGATGTTCCAAAGCTGACAGTGGATAAATCTCGATGGCAGC AGGGAAAGGTGTTAGTGTTCAGTGTGATGATGAGGCCCTGCAACATCTTACACTCAGAGAAAGGCTGTCCCTGT CTCCGGC</p>	<p>GACTCCAGATGACCCAGCTCCCTCCCTGCTGATCTGTGATCTGTAGSAGAGAGAGTCCCATCACTTGTGCGGGG AGTCAGAGGTTAAGCCGCTGTAGCTTGGTATCAGCAAGAAACCAAGGAAAGCCCTTAAGCTCTCTGATCTTATCT GCATCTTTTGTACAGTGGGTTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGTCTGAGGACAGATTTACTCTCACCATCA GCAGTCTCAACTGAGATTTGCAACTTACTACTGCAACAGCATTAACACTACCCACCTACTTCCGCAAGG GACCAAGTGGAGATCAAAAGTCTGGTCTGCACTCTGCTTCACTTCCCTGCTTCACTGACAGAGGCAAGTGGAG ATCTGGAACTGCTGTTGTGGCTGCTGAACTTCTCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGAGTGGAG TAAAGCCCTCCAACTGGGTAACTCCCAAGAGAGTGTCAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GACCACTCTGACCTGAGCAAG CTGAGCTCCGCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</p>	<p>9</p> <p>세록시만_중쇄</p>
<p>GAGGCTTAGCTGACCAACTATGGGCTGCAATGGGTGCGCCAGAGCCCGGCAAGGCTTGGACATTAAGTGGCTGGG CGTGAATGGAGCGGCGCAACCGGATTAACAACCCGTTTALCAGCCGCTTGAGCAATTAACAAGATAACAG CAAAAGCCAGGTGTTTTAAATGACAGCCTGACAGCAACATACCTGCTTATTAATGCTGGCAGCGGCT GACTATTAGATTATGAAATTTGGTATGGGCAAGGCACTGAGTGGAGGCGGCGGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GCCGAGGCTTTCCGCTGGCGGAGCAGCAAAAGCACCGGCGGACCGGCGGCTGACGCGGCGGCTGATACCTTC GAAAGATTTTCCGGAACCGGAG CGGCGGTGCTGCAAGAGCGGCTGTATAGCTGAGCAGGCTGGTACCTGCGGAGCAGAGCTGGGCTGGGCT CCAGACTATTTGCAAGGTGAACCAAAAGCAGCAACCAAAAGTGGATAAAGAGTGGAGAGAGAGAGAGAGAG GCATATAAACCCTATCTGCCCCGCTGGAGCTGCTGGAGGCGGCGGAGGATTAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG CGAAACCGAAAGTACCCTGTATGATGAGCGCACCCGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GATCCGGAAGTGAATTAAGTGTGGTGGAG AAGAGTAAACAGCACTATCGGCTGGTGGAG TATAATGCAAGTGAAGCAACAAAGGCTGCCCCGCTGGAGCTGCTGGAGGCGGCGGAGGATTAAGAGAGAGAGAG CGCGGAACCGGAGGTATACCTGCGAG CTGGTGAAGGCTTTATCCGAGAGATTTGGGTGGATGGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG AACACCCCGGCTGGATAGGATGGAGCTTTTCTGTATAGCAAGTGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GCAGCAGGCAAGCTGTTTAGCTGAGGCTGATGAG GCTGAGCCCCGGC</p>	<p>CAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCGGCTGGGCTGGTGCAGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GAGGCTTAGCTGACCAACTATGGGCTGCAATGGGTGCGCCAGAGCCCGGCAAGGCTTGGACATTAAGTGGCTGGG CGTGAATGGAGCGGCGCAACCGGATTAACAACCCGTTTALCAGCCGCTTGAGCAATTAACAAGATAACAG CAAAAGCCAGGTGTTTTAAATGACAGCCTGACAGCAACATACCTGCTTATTAATGCTGGCAGCGGCT GACTATTAGATTATGAAATTTGGTATGGGCAAGGCACTGAGTGGAGGCGGCGGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GCCGAGGCTTTCCGCTGGCGGAGCAGCAAAAGCACCGGCGGACCGGCGGCTGACGCGGCGGCTGATACCTTC GAAAGATTTTCCGGAACCGGAG CGGCGGTGCTGCAAGAGCGGCTGTATAGCTGAGCAGGCTGGTACCTGCGGAGCAGAGCTGGGCTGGGCT CCAGACTATTTGCAAGGTGAACCAAAAGCAGCAACCAAAAGTGGATAAAGAGTGGAGAGAGAGAGAGAGAG GCATATAAACCCTATCTGCCCCGCTGGAGCTGCTGGAGGCGGCGGAGGATTAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG CGAAACCGAAAGTACCCTGTATGATGAGCGCACCCGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GATCCGGAAGTGAATTAAGTGTGGTGGAG AAGAGTAAACAGCACTATCGGCTGGTGGAG TATAATGCAAGTGAAGCAACAAAGGCTGCCCCGCTGGAGCTGCTGGAGGCGGCGGAGGATTAAGAGAGAGAGAG CGCGGAACCGGAGGTATACCTGCGAG CTGGTGAAGGCTTTATCCGAGAGATTTGGGTGGATGGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG AACACCCCGGCTGGATAGGATGGAGCTTTTCTGTATAGCAAGTGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG GCAGCAGGCAAGCTGTTTAGCTGAGGCTGATGAG GCTGAGCCCCGGC</p>	<p>10</p> <p>세록시만_경쇄</p>

11	D3H44. 중쇄	<p>GGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGAAAGTGGCCCTCTCTCTCTCACTTTCCCTAGTGAAGAGAGCTG          AAAAGCGGCACAGCTCCGTGGTCTGTCTGTAATAACTTTTACCAAGAGAGGGCAAGGTGTAGTGGAAAGT          CGATTAATGGCCCTGAGTCAAGGGAAAGCTCAGAGATCCGTGACTGAAAGGACTCTAAGAGTAGTACTTATTCAC          TGAAGCTCAACTCTGACCTGTCCAAAGCTGATTACGAAAGGCACAAAGTGTATGCAATGCGAAGTCAACCATCAGG          GGCTGTAGTCCCTGTACAAAGAGCTTAAACCGGGGAGAGTGT</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGAGAGAGTGTGTGAGCCAGAGGGGTCACTGAGACTGAGCTGAGCTGGCCCTT          CCGCTTCAACATAAAGAGTACTATGCACTGGGTGAGGGAGGCACTGGCAAGGACTGGAGTGGGTGGG          ACTGATCGACCCAGAACAGSGGAAACACTTACGACCCCTAAAGTTTCAGGATAGGGCAACCATTTCTGCGACAA          CAGTAAAAATACAGCTTATCTGCAGATGAAACAGCCTGAGGGCTGAAAGATACTGCAAGTGTACTATTGGCAGGGG          ACAACCGCAGCTACTCTCGATTATTGGGAGCAGGGCACCCTGGTCAAGTGAAGTCCGCACTAACTAAGGAGCC          AGCTGTTCCTCCCT          TACTTCCAGAGCCGCTCACAGTGAAGCTGGAACTCCGSGGSCCTGACACGAGAGTCCATACATTTCTCTCTGTG          CTGCAAGTCAAGCGGGCTGTACT          ATCTGCAAGSTGAATCALAAGCCCTCAAAATACAAAAGTGCACAAAGAGTGGAAACCAAAGAGCTGTGATAAAAC          ACATACTTGGCCACCTGTCT          AGACACCTGTGATTTCCCGCACACAGAGTCACTTGGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT          CAAAGTTCAACTGT          CCACATATAGAGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGTCTGT          GTGAGTAAAGGGCCCTGCGCTCTAATCGAAGAAACAAATTAGCAAGGCAAAAGCCAGCCAGCTCGAGAACCA          GGTGTACACTTGGCTCCATCTGGGAGAGCTGAAGCAAGCCAGTCAAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT          CTATCCCAAGCTATGCTGT          GCTGGACTCTGATGGCAATTTCT          GTTCAGCTGTTCAGTGTGACGAGAGCCCTGCACAACTTACACCAAGAGAGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT          GACTCCAGATGACAGTCCCT          TCCAGAGATTAAGTCTTACTGAACTGTGTATCAAGAGGCTGCAAGGCAAGCCAAAGCTGAGTGTGTGTGTGT          GCTCCAGTCTGGGTGAAGGAGTSCCTTACAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAG          TCTAGTGTGAGCTGTGAGGATTTCT          GGGACCAAAGTGGAGATCAAGAGAGAGTGGCCCTCATCCCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT          AAATCAGGAACTGCAAGCTGT          CGTAAAGCTCTGAGAGTGGCAATTCAGAGAGAGCTGTGACAGAGAGAGCTGCAAGAGAGTCTCTCTCTCTCT          TGTCAAGCACCTGACACTGTCTAAGAGCTGTATAGAGAGCACAAGTGTATGTCATGCSAAGTCAACCATCAG          GGCTGTCT</p>
12	D3H44. 경쇄	<p>GACTCCAGATGACAGTCCCT          TCCAGAGATTAAGTCTTACTGAACTGTGTATCAAGAGGCTGCAAGGCAAGCCAAAGCTGAGTGTGTGTGTGT          GCTCCAGTCTGGGTGAAGGAGTSCCTTACAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAG          TCTAGTGTGAGCTGTGAGGATTTCT          GGGACCAAAGTGGAGATCAAGAGAGAGTGGCCCTCATCCCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT          AAATCAGGAACTGCAAGCTGT          CGTAAAGCTCTGAGAGTGGCAATTCAGAGAGAGCTGTGACAGAGAGAGCTGCAAGAGAGTCTCTCTCTCTCT          TGTCAAGCACCTGACACTGTCTAAGAGCTGTATAGAGAGCACAAGTGTATGTCATGCSAAGTCAACCATCAG          GGCTGTCT</p>

[0400]

표 4. H1이 우선적으로 L1과 쌍을 이룰 경우, 1개 면역글로불린 중쇄 및/또는 2개의 면역글로불린 경쇄에 대한 변형을 갖는 LLCA 설계

세트 #**	H1 돌연변이*	L1 돌연변이*	L2 돌연변이*
9567	L124W_L143F	V133A	V133W_S176T_T178L
9087	L124A_L143F	V133W_S176T_T178L	V133A
9570	L124W_L143F	V133G	V133W_S176T_T178L
9089	L124A_L143F	V133W_S176T_T178L	V133G
9569	L124W_L143F	V133A_S176T_T178L	V133W_S176T_T178L
9088	L124A_L143F	V133W_S176T_T178L	V133A_S176T_T178L
9566	L124W_L143F	V133A	V133W
9085	L124A_L143F	V133W	V133A
9568	L124W_L143F	V133A_S176T_T178L	V133W
9086	L124A_L143F	V133W	V133A_S176T_T178L
9572	L124W_L143F_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9096	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E	S131K_V133A_S176T_T178L
9571	L124W_L143F_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9092	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	S131K_V133A_S176T_T178L
9564	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9562	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9561	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_V133A_S176T_T178R	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9095	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E	Q124R_V133A_S176T_T178R
9560	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_V133A_S176T_T178R	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9091	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	Q124R_V133A_S176T_T178R
9559	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124K_V133A_S176T_T178R	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9094	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E	Q124K_V133A_S176T_T178R
9558	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124K_V133A_S176T_T178R	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9090	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	Q124K_V133A_S176T_T178R
9099	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E	S131K_V133A_S176T_T178L
9098	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	S131K_V133A_S176T_T178L
9110	L124E	V133G_S176R	V133G_S176D_T178Y
9341	L124R	V133G_S176D_T178Y	V133G_S176R
9104	L124E	S131T_V133G_S176R_T178Y	V133G_S176D
9336	L124R	V133G_S176D	S131T_V133G_S176R_T178Y
9105	L124E	S131T_V133G_S176R_T178Y	V133G_S176D_T178Y
9340	L124R	V133G_S176D_T178Y	S131T_V133G_S176R_T178Y
9106	L124E	V133G_S176K	V133G_S176D
9337	L124R	V133G_S176D	V133G_S176K
9107	L124E	V133G_S176K	V133G_S176D_T178D
9339	L124R	V133G_S176D_T178D	V133G_S176K
9109	L124E	V133G_S176R	S131E_V133G_S176D
9332	L124R	S131E_V133G_S176D	V133G_S176R
9108	L124E	V133G_S176K	S131E_V133G_S176D
9330	L124R	S131E_V133G_S176D	V133G_S176K
9326	L124E_L143F	V133G_S176R	V133G_S176D
6048	L124R	V133G_S176D	V133G_S176R
9327	L124E_L143F	V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
6054	L124R	V133G_S176D_T178D	V133G_S176R
9328	L124E_L143F	V133G_S176R	S131E_V133G_S176D
9113	L124E_A125S_K228D	S121K_V133G_S176R	V133G_S176D
9342	L124R_A125R	V133G_S176D	S121K_V133G_S176R
9114	L124E_A125S_K228D	S121K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9344	L124R_A125R	V133G_S176D_T178D	S121K_V133G_S176R
9168	L124E_K228D	S121K_V133G_S176R	V133G_S176D
9169	L124E_K228D	S121K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9119	L124E_H172R	V133G_S176R	V133G_N137K_S174R_S176D
9375	L124R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D	V133G_S176R
9118	L124E_H172R	V133G_S176R	V133G_S174R_S176D
6098	L124R_H172T	V133G_S174R_S176D	V133G_S176R
9117	L124E_H172R	V133G_S176K	V133G_N137K_S174R_S176D
9374	L124R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D	V133G_S176K
9120	L124E_H172T	V133G_N137K_S174R_S176R	V133G_S176D
9370	L124R_H172R	V133G_S176D	V133G_N137K_S174R_S176R
9122	L124E_H172T	V133G_S174R_S176R	V133G_S176D
9371	L124R_H172R	V133G_S176D	V133G_S174R_S176R

[0401]

9121	L124E_H172T	V133G_N137K_S174R_S176R	V133G_S176D_T178D
9373	L124R_H172R	V133G_S176D_T178D	V133G_N137K_S174R_S176R
9111	L124E_A125S_H172R_K228D	S121K_V133G_S176R	V133G_N137K_S174R_S176D
9347	L124R_A125R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D	S121K_V133G_S176R
9112	L124E_A125S_H172T_K228D	S121K_V133G_N137K_S174R_S176R	V133G_S176D
9346	L124R_A125R_H172R	V133G_S176D	S121K_V133G_N137K_S174R_S176R
9115	L124E_A139W	F116A_V133G_L135A_S176R	V133G_L135W_S176D
9348	L124R_A139G_V190A	V133G_L135W_S176D	F116A_V133G_L135A_S176R
9116	L124E_A139W	F116A_V133G_L135V_S176R	V133G_L135W_S176D
9349	L124R_A139G_V190A	V133G_L135W_S176D	F116A_V133G_L135V_S176R
9140	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D_T180E
9481	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	S131K_V133G_S176R
9146	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T180E
9498	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	S131K_V133G_S176R
9134	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9466	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D	S131K_V133G_S176R
9136	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9459	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	S131K_V133G_S176R
9158	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D_T180E
9483	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	S131R_V133G_S176R
9164	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	V133G_S176D_T180E
9500	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	S131R_V133G_S176R
9150	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9468	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D	S131R_V133G_S176R
9152	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9460	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	S131R_V133G_S176R
9536	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	S131K_V133G_S176R
9553	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E	S131K_V133G_S176R
9521	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D	S131K_V133G_S176R
9513	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	S131K_V133G_S176R
9538	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	S131R_V133G_S176R
9555	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E	S131R_V133G_S176R
9523	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D	S131R_V133G_S176R
9515	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	S131R_V133G_S176R
9127	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D_T180E
9131	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T180E
9123	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9125	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9296	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9505	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9308	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T180E
9547	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9300	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D_T180E
9528	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9294	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D
9519	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D	Q124K_V133G_S176R_T178K
9304	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E_T180E
9542	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9314	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9509	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9323	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T180E
9550	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9317	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178D_T180E
9532	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9312	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178D
9520	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D	Q124K_V133G_S176R_T178R
9320	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178E_T180E
9543	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9281	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9503	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9290	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T180E
9546	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9284	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D_T180E
9526	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9279	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9518	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D	Q124K_V133G_S176R
9287	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E_T180E

[0402]

9541	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R
9451	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9492	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9473	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9464	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D	Q124K_V133G_S176R_T178K
9487	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9455	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9495	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9477	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9465	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D	Q124K_V133G_S176R_T178R
9488	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9449	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9491	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9471	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9463	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D	Q124K_V133G_S176R
9486	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R
9264	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9267	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178D_T180E
9250	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9253	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D_T180E
9257	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9260	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D_T180E
9214	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9223	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9217	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D_T180E
9226	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178D_T180E
9220	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T180E
9229	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T180E
9234	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9516	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	V133G_S176R_T178K
9243	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T180E
9556	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E	V133G_S176R_T178K
9237	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D_T180E
9539	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	V133G_S176R_T178K
9232	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D
9524	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D	V133G_S176R_T178K
9240	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E_T180E
9544	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176R_T178K
9461	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	V133G_S176R_T178K
9501	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176R_T178K
9484	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	V133G_S176R_T178K
9469	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D	V133G_S176R_T178K
9489	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176R_T178K
9176	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9185	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9179	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D_T180E
9188	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178D_T180E
9182	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T180E
9191	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T180E
9196	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9205	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T180E
9199	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D_T180E
9194	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178D
9202	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E_T180E
9273	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T178E
9398	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9271	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9376	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9275	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T178E_T180E
9419	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9277	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T180E
9428	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9302	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E
9406	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9298	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9384	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9421	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K

[0403]

9436	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9319	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178E
9410	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9316	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9388	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9422	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9440	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178R
9286	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E
9402	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	Q124K_V133G_S176R
9283	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9380	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R
9420	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R
9432	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9248	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T178E
9247	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9249	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T180E
9262	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E
9259	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9263	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T180E
9269	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178E
9266	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9270	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T180E
9255	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E
9252	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9256	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T180E
9209	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T178E
9208	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9210	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T180E
9219	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E
9216	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9228	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178E
9225	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9212	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E
9211	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9213	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T180E
9239	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E
9417	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	V133G_S176R_T178K
9236	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9395	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176R_T178K
9426	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176R_T178K
9447	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176R_T178K
9171	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T178E
9170	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9172	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	V133G_S176D_T180E
9181	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E
9178	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9190	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	V133G_S176D_T178E
9187	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9174	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E
9173	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9175	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	V133G_S176D_T180E
9201	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	V133G_S176D_T178E
9198	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9355	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9350	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9359	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9363	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_Q160K_S176R
9356	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9351	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9360	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9365	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R_T178K
9364	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	Q124K_V133G_S176R
9368	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176R_T178K
9142	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E
9414	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	S131K_V133G_S176R
9138	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9392	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	S131K_V133G_S176R

[0404]

9144	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E_T180E
9423	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	S131K_V133G_S176R
9444	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	S131K_V133G_S176R
9160	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E
9416	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	S131R_V133G_S176R
9154	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9394	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	S131R_V133G_S176R
9162	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E_T180E
9425	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	S131R_V133G_S176R
9446	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	S131R_V133G_S176R
9156	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	V133G_Q160E_S176D_T180E
9397	L124R_Q179K	V133G_Q160E_S176D_T180E	S131R_V133G_S176R
9129	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E
9126	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9130	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	V133G_S176D_T178E_T180E
9357	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E	S131K_V133G_S176R
9352	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	S131K_V133G_S176R
9361	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	S131K_V133G_S176R
9366	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	S131K_V133G_S176R
9358	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E	S131R_V133G_S176R
9353	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	S131R_V133G_S176R
9362	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	S131R_V133G_S176R
9367	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	S131R_V133G_S176R
9354	L124R_D146N_Q179K	V133G_Q160E_S176D_T180E	S131R_V133G_S176R
9814	Q39E_K145T_Q179E	Q38R_S131K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9828	Q39R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	Q38R_S131K
9817	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9822	Q39R_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
9820	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9827	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
9815	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q38E_V133G_S176D
9825	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D	Q38R_V133G_S176R
9746	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9905	S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	P44F_S131K
9751	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9065	D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	P44F_Q124R_Q160K_T178R
9754	L45P_L143E_K145T_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9760	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	P44F_Q124R_Q160K_T178R
9747	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	V133G_S176D
9334	L124R	V133G_S176D	P44F_V133G_S176R
9748	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9338	L124R	V133G_S176D_T178D	P44F_V133G_S176R
9813	Q39E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_S131K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9824	Q39R_H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	Q38R_S131K
9818	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9821	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
9819	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9823	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
9816	Q39E_L124E_H172R	Q38R_V133G_S176R	Q38E_V133G_S176D
9826	Q39R_L124R_H172R	Q38E_V133G_S176D	Q38R_V133G_S176R
9745	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9075	H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	P44F_S131K
9752	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9064	D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	P44F_Q124R_Q160K_T178R
9753	L45P_L143E_K145T_H172R_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9074	H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E	P44F_Q124R_Q160K_T178R
9749	L45P_L124E_H172R	P44F_V133G_S176R	V133G_S176D
9369	L124R_H172R	V133G_S176D	P44F_V133G_S176R
9750	L45P_L124E_H172R	P44F_V133G_S176R	V133G_S176D_T178D
9372	L124R_H172R	V133G_S176D_T178D	P44F_V133G_S176R
9079	K145T_Q179E	S131K	Q124E_Q160E_T180E
9878	S186R	Q124E_Q160E_T180E	S131K
9840	S186K	Q124E_Q160E_T180E	S131K
9082	K145T_Q179E	S131K	Q124E_T180E
9900	S186R	Q124E_T180E	S131K
9862	S186K	Q124E_T180E	S131K

[0405]

9772	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	S131K
9796	Q179K	Q124E_T180E	S131K
9590	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9871	S186R	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9833	S186K	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9606	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_T180E
9893	S186R	Q124E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9855	S186K	Q124E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9763	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9789	Q179K	Q124E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9651	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9654	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_T180E
9620	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9623	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_T180E
9663	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9876	S186R	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_T178R
9838	S186K	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_T178R
9679	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_T180E
9898	S186R	Q124E_T180E	Q124R_T178R
9860	S186K	Q124E_T180E	Q124R_T178R
9769	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_T178R
9794	Q179K	Q124E_T180E	Q124R_T178R
9632	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9635	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178R	Q124E_T180E
9657	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178K	Q124E_Q160E_T180E
9874	S186R	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_T178K
9836	S186K	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_T178K
9660	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178K	Q124E_T180E
9896	S186R	Q124E_T180E	Q124R_T178K
9858	S186K	Q124E_T180E	Q124R_T178K
9767	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_T178K
9792	Q179K	Q124E_T180E	Q124R_T178K
9626	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	Q124E_Q160E_T180E
9629	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	Q124E_T180E
9645	L143E_K145T_Q179E	Q124K_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9869	S186R	Q124E_Q160E_T180E	Q124K_T178R
9831	S186K	Q124E_Q160E_T180E	Q124K_T178R
9648	L143E_K145T_Q179E	Q124K_T178R	Q124E_T180E
9891	S186R	Q124E_T180E	Q124K_T178R
9853	S186K	Q124E_T180E	Q124K_T178R
9761	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124K_T178R
9787	Q179K	Q124E_T180E	Q124K_T178R
9614	L143E_K145T_Q179D	Q124K_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9617	L143E_K145T_Q179D	Q124K_T178R	Q124E_T180E
9684	L143E_K145T_Q179E	T178R	Q124E_T180E
9901	S186R	Q124E_T180E	T178R
9863	S186K	Q124E_T180E	T178R
9683	L143E_K145T_Q179E	T178R	Q124E_Q160E_T180E
9773	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	T178R
9797	Q179K	Q124E_T180E	T178R
9638	L143E_K145T_Q179D	T178R	Q124E_Q160E_T180E
9879	S186R	Q124E_Q160E_T180E	T178R
9841	S186K	Q124E_Q160E_T180E	T178R
9641	L143E_K145T_Q179D	T178R	Q124E_T180E
9579	L143D_K145T_Q179E	T178R	Q124E_T180E
9575	L143D_K145T_Q179E	T178R	Q124E_Q160E_T180E
9598	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_T178E
9887	S186R	Q124E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9849	S186K	Q124E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9783	Q179K	Q124E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9809	Q179R	Q124E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9602	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_T178E_T180E
9889	S186R	Q124E_T178E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9851	S186K	Q124E_T178E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9785	Q179K	Q124E_T178E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9811	Q179R	Q124E_T178E_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9594	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_Q160E_T178E

[0406]

9867	S186R	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9829	S186K	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9757	Q179K	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9801	Q179R	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_Q160K_T178R
9671	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_T178E
9888	S186R	Q124E_T178E	Q124R_T178R
9850	S186K	Q124E_T178E	Q124R_T178R
9784	Q179K	Q124E_T178E	Q124R_T178R
9810	Q179R	Q124E_T178E	Q124R_T178R
9675	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_T178E_T180E
9890	S186R	Q124E_T178E_T180E	Q124R_T178R
9852	S186K	Q124E_T178E_T180E	Q124R_T178R
9786	Q179K	Q124E_T178E_T180E	Q124R_T178R
9812	Q179R	Q124E_T178E_T180E	Q124R_T178R
9667	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_Q160E_T178E
9868	S186R	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_T178R
9830	S186K	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_T178R
9758	Q179K	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_T178R
9802	Q179R	Q124E_Q160E_T178E	Q124R_T178R
9708	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_S131T_T178F_T180E
9843	S186K	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9712	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9845	S186K	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9777	Q179K	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9779	Q179K	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9803	Q179R	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9805	Q179R	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9861	S186R	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9883	S186R	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9688	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q124E_S131T_T178F_T180E
9844	S186K	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_T178R
9692	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9846	S186K	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_T178R
9778	Q179K	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_T178R
9780	Q179K	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_T178R
9804	Q179R	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_T178R
9806	Q179R	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_T178R
9882	S186R	Q124E_S131T_T178F_T180E	Q124R_T178R
9884	S186R	Q124E_S131T_T178Y_T180E	Q124R_T178R
9723	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133W_T180E
9102	L124A_S186K	Q124E_V133W_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9100	L124A_Q179K	Q124E_V133W_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9725	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133Y_T180E
9573	L143A_Q179K	Q124E_V133Y_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9700	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q124E_V133W_T180E
9103	L124A_S186K	Q124E_V133W_T180E	Q124R_T178R
9101	L124A_Q179K	Q124E_V133W_T180E	Q124R_T178R
9702	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q124E_V133Y_T180E
9574	L143A_Q179K	Q124E_V133Y_T180E	Q124R_T178R
9716	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_S176L_T180E
9885	S186R	Q124E_S176L_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9847	S186K	Q124E_S176L_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9781	Q179K	Q124E_S176L_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9807	Q179R	Q124E_S176L_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9696	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q124E_S176L_T180E
9886	S186R	Q124E_S176L_T180E	Q124R_T178R
9848	S186K	Q124E_S176L_T180E	Q124R_T178R
9782	Q179K	Q124E_S176L_T180E	Q124R_T178R
9808	Q179R	Q124E_S176L_T180E	Q124R_T178R
9986	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S131E
9981	S186R	S131E	Q124R_Q160K_T178R
9978	S186K	S131E	Q124R_Q160K_T178R
9979	Q179K	S131E	Q124R_Q160K_T178R
9980	Q179R	S131E	Q124R_Q160K_T178R
9987	L143E_K145T	Q124R_T178R	S131E
9985	S186R	S131E	Q124R_T178R
9982	S186K	S131E	Q124R_T178R

[0407]

9983	Q179K	S131E	Q124R_T178R
9984	Q179R	S131E	Q124R_T178R
9988	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R	S131E
9989	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S131E
9611	L143E_K145T_H172R	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E
9077	H172T_Q179K	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E	Q124R_Q160K_T178R
9510	L143E_K145T_H172R	Q124R	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E
9076	H172T_Q179K	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E	Q124R
9612	L143E_K145T_H172R_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E
9078	H172T_Q179K	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E	Q124R_T178R
9060	A139W_L143E_K145T_Q179E	F116A_Q124R_L135V_T178R	Q124E_L135W_Q160E_T180E
9054	A139G_Q179K_V190A	Q124E_L135W_Q160E_T180E	F116A_Q124R_L135V_T178R
9058	A139W_L143E_K145T_Q179E	F116A_Q124R_L135V	Q124E_L135W_Q160E_T180E
9053	A139G_Q179K_V190A	Q124E_L135W_Q160E_T180E	F116A_Q124R_L135V
9756	Q179K	Q124E_L135W_Q160E_T180E	F116A_Q124R_L135V_T178R
9755	Q179K	Q124E_L135W_Q160E_T180E	F116A_Q124R_L135V
9585	L143E_K145T	Q124R	Q124E_V133D
9734	L143K_D146G	Q124E_V133D	Q124R
9587	L143E_K145T	Q124R	Q124E_V133E
9735	L143R	Q124E_V133E	Q124R
9726	L143K	Q124E_V133D	Q124R
9609	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133E
9737	L143R	Q124E_V133E	Q124R_Q160K_T178R
9593	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133D
9728	L143K	Q124E_V133D	Q124R_Q160K_T178R
9682	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_V133E
9740	L143R	Q124E_V133E	Q124R_T178R
9666	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q124E_V133D
9731	L143K	Q124E_V133D	Q124R_T178R
9705	L143E_K145T_S188L	Q124R	Q124E_V133E
9703	L143E_K145T_S188L	Q124R	Q124E_V133D
9706	L143E_K145T_S188L	Q124R	Q124E_V133E_S176L
9743	L143R	Q124E_V133E_S176L	Q124R
9704	L143E_K145T_S188L	Q124R	Q124E_V133D_S176L
9732	L143K	Q124E_V133D_S176L	Q124R
9721	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133E
9707	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133D
9722	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133E_S176L
9744	L143R	Q124E_V133E_S176L	Q124R_Q160K_T178R
9720	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133D_S176L
9733	L143K	Q124E_V133D_S176L	Q124R_Q160K_T178R
9687	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133E
9644	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q124E_V133D
9588	L143E_K145T	Q124R	Q124E_V133E_Q160F
9741	L143R	Q124E_V133E_Q160F	Q124R
9589	L143E_K145T	Q124R	Q124E_V133E_Q160M
9742	L143R	Q124E_V133E_Q160M	Q124R
9911	S188L	WT	S176L
9906	S188G	S176L	WT
9907	S188L	WT	S131T_S176F_T178F
9071	F174V	S131T_S176F_T178F	WT
9909	S188L	WT	S131T_S176F_T178Y
9073	F174V	S131T_S176F_T178Y	WT
9068	F174G	S131T_S176F_T178F	WT
9070	F174G	S131T_S176F_T178Y	WT
9916	S188L_V190Y	V133S	L135W_S176L
9057	A139G_V190A	L135W_S176L	V133S
9912	S188L_V190F	WT	L135W_S176L
9055	A139G_V190A	L135W_S176L	WT
9914	S188L_V190F	WT	S131T_S176F_T178F
9917	S188L_V190Y	V133S	S131T_L135F_S176F_T178F
9052	A139G_F174V_V190A	S131T_L135F_S176F_T178F	V133S
9913	S188L_V190F	WT	S131T_L135F_S176F_T178F
9050	A139G_F174V_V190A	S131T_L135F_S176F_T178F	WT
9062	A139W_S188L	F116A_L135V	L135W_S176L
9056	A139G_V190A	L135W_S176L	F116A_L135V
9063	A139W_S188L	F116A_L135V	S131T_L135F_S176F_T178F

[0408]

9051	A139G_F174V_V190A	S131T_L135F_S176F_T178F	F116A_L135V
9041	A139C	F116C	WT
9045	WT	WT	F116C
9043	F122C	S121C	WT
9047	WT	WT	S121C
9042	F122C	Q124C	WT
9046	WT	WT	Q124C
9044	F175C	S162C	WT
9048	WT	WT	S162C
9049	A139C_L143E_K145T_Q179E	F116C_Q124R_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9759	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	F116C_Q124R_T178R
9067	F122C_L143E_K145T_Q179E	S121C_Q124R_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9771	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	S121C_Q124R_T178R
9066	F122C_L124E	Q124C_V133G_S176R	V133G_S176D
9335	L124R	V133G_S176D	Q124C_V133G_S176R
9613	L143E_K145T_P175C_Q179E	Q124R_S162C_T178R	Q124E_Q160E_T180E
9766	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124R_S162C_T178R

[0409]

\* 카랫 넘버링: WT는 아미노산 돌연변이가 없는 야생형 면역글로불린쇄를 지칭한다.  
 \*\*H1, L1, 및 L2 돌연변이의 각 고유 세트 (LCCA 포맷)은 세트 번호, 또는 '고유 식별자'로 할당된다.

표 5. 설계 마이그레이

고유 식별자 (세팅#1121,1, 상용 또는 LOA, 설명이 수용될 경우)	H1_동연면이*	H2_동연면이*	H3_동연면이*	H4_동연면이*	H5_동연면이*	설계 유형
9567-9087	L124W_L143F	L124A_L143F	V133A	L124A_L143F	V133W_S176T_T178L	회직화
9570-9089	L124W_L143F	L124A_L143F	V133G	L124A_L143F	V133W_S176T_T178L	회직화
9569-9088	L124W_L143F	L124A_L143F	V133A	L124A_L143F	V133W_S176T_T178L	회직화
9565-9085	L124W_L143F	L124A_L143F	V133A	L124A_L143F	V133W	회직화
9568-9086	L124W_L143F	L124A_L143F	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E	조합/회직화
9572-9086	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9571-9082	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9564-9086	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9562-9092	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9561-9095	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9560-9091	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9559-9094	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9558-9090	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9564-9099	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9562-9098	L124W_L143E_Q145T_Q179E	L124A_L143E_Q145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	조합/회직화
9110-9341	L124E	L124A	V133G_S176K	L124A_Q179K	V133G_S176D_T178Y	회직화
9104-9336	L124E	L124A	S131T_V133G_S176K_T178Y	L124A	V133G_S176D_T178Y	회직화
9105-9340	L124E	L124A	S131T_V133G_S176K_T178Y	L124A	V133G_S176D_T178Y	회직화
9107-9339	L124E	L124A	V133G_S176K	L124A	V133G_S176D_T178D	회직화
9109-9332	L124E	L124A	V133G_S176R	L124A	S131E_V133G_S176D	회직화
9108-9330	L124E	L124A	V133G_S176K	L124A	S131E_V133G_S176D	회직화
9326-6048	L124E_L149F	L124A	V133G_S176R	L124A	V133G_S176D	회직화
9327-6054	L124E_L149F	L124A	V133G_S176R	L124A	V133G_S176D_T178D	회직화
9328-9332	L124E_L149F	L124A	V133G_S176R	L124A	S131E_V133G_S176D	회직화
9113-9342	L124E_A125S_K228D	L124A_A125R	S121K_V133G_S176R	L124A_A125R	V133G_S176D	조합
9114-9344	L124E_A125S_K228D	L124A_A125R	S121K_V133G_S176R	L124A_A125R	V133G_S176D	조합
9168-9342	L124E_K228D	L124A_K228D	S121K_V133G_S176R	L124A_K228D	V133G_S176D	조합
9169-9344	L124E_H172R	L124A_H172R	S121K_V133G_S176R	L124A_H172T	V133G_S176D_T178D	조합
9119-9375	L124E_H172R	L124A_H172R	V133G_S176R	L124A_H172T	V133G_S174R_S176D	조합
9118-6098	L124E_H172R	L124A_H172R	V133G_S176R	L124A_H172T	V133G_S174R_S176D	조합
9117-9374	L124E_H172R	L124A_H172R	V133G_S176K	L124A_H172T	V133G_S174R_S176D	조합
9120-9370	L124E_H172T	L124A_H172T	V133G_M137K_S174R_S176R	L124A_H172T	V133G_S176D	조합
9122-9371	L124E_H172T	L124A_H172T	V133G_S174R_S176R	L124A_H172H	V133G_S176D	조합
9121-9373	L124E_H172T	L124A_H172T	V133G_M137K_S174R_S176R	L124A_H172R	V133G_S176D_T178D	조합

[0411]

9111-9347	L124E_A1255_H172R_K228D	S121K_V133G_S176R	L124H_A125R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D	조합
9112-9348	L124E_A1255_H172I_K228D	S121K_V133G_S176R	L124H_A125R_H172R	V133G_S176D	조합
9113-9349	L124E_A1390W	F116A_V133G_L135A_S175R	L124H_A139G_H180A	V133G_L135W_S176D	조합
9140-9481	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9145-9486	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9136-9519	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9138-9483	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124H_A186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9168-9500	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9150-9468	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9152-9469	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124H_A186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9146-9553	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합
9134-9521	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합
9136-9513	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9158-9538	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9164-9555	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합
9150-9523	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D	조합
9152-9515	L124E_K145M_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9127-9481	L124E_K145M_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T180E	조합/식적화
9131-9486	L124E_K145M_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T180E	조합/식적화
9123-9466	L124E_K145M_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9127-9536	L124E_K145M_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합/식적화
9131-9533	L124E_K145M_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합/식적화
9122-9521	L124E_K145W_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D	조합/식적화
9125-9513	L124E_K145W_O179E	S131K_V133G_S176R	L124H_A186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9295-9505	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_A186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9205-9547	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합
9201-9528	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9294-9519	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D	조합
9304-9542	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_A186R	V133G_S176D_T178E_T180E	조합
9314-9509	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124H_A186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9323-9550	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합
9317-9532	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9317-9520	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178E	조합
9320-9543	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178E_T180E	조합
9281-9503	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124H_A186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9293-9546	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T180E	조합
9284-9526	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9279-9518	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124H_A186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합

[0412]

9287-9541	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E	조합
9289-9461	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9309-9492	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	조합
9320-9473	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9294-9464	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9304-9467	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9314-9455	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9323-9495	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9317-9477	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9312-9465	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9320-9488	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9281-9449	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9290-9491	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E	조합
9284-9471	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9279-9463	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9287-9486	L124E_L43E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합
9264-9509	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9267-9532	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9260-9503	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9253-9526	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9257-9525	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9260-9528	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9264-9455	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9267-9477	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9250-9449	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9253-9471	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9257-9451	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9260-9473	L124E_L43E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9214-9505	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9273-9509	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9217-9528	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9226-9532	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9220-9547	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9229-9550	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9234-9516	L124E_L43D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9243-9556	L124E_L43D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9237-9559	L124E_L43D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9232-9524	L124E_L43D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9240-9544	L124E_L43D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9214-9451	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합
9223-9455	L124E_L43D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/조합

[0413]

9217-9473	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9226-9477	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9226-9492	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9226-9495	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9234-9461	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9243-9501	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9237-9484	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9237-9469	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9240-9489	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9176-9505	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9185-9529	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9179-9528	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9188-9532	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9182-9547	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9191-9550	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9186-9516	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9205-9556	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9189-9539	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9194-9524	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9176-9451	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9185-9455	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9179-9473	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9188-9477	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9182-9492	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9191-9466	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9186-9461	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9205-9501	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9198-9484	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9194-9469	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9202-9489	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124H_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E	조합/식적화
9273-9398	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9271-9376	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9275-9419	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9277-9428	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9307-9406	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9298-9384	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9304-9421	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9308-9438	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9319-9410	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화
9316-9388	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124H_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식적화

[0414]

9209-9422	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176D, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9213-9402	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9286-9402	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9283-9380	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9287-9420	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9290-9432	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9248-9388	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9247-9378	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9249-9428	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9262-9408	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9259-9384	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9263-9438	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9269-9410	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9266-9388	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9270-9440	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9255-9402	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9252-9380	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9256-9432	L124E, L143E, K145M	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9209-9398	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9208-9376	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9210-9428	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9219-9408	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9216-9384	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9270-9436	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9228-9410	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9225-9388	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9229-9440	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9212-9402	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9211-9380	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9213-9432	L124E, L143D, K145T	Q124K, V133G, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9239-9417	L124E, L143D, K145T	V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9236-9395	L124E, L143D, K145T	V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9240-9426	L124E, L143D, K145T	V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9243-9447	L124E, L143D, K145T	V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9171-9398	L124E, L143D, K145M	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9170-9376	L124E, L143D, K145M	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9172-9428	L124E, L143D, K145M	Q124K, V133G, Q160K, S176E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9181-9408	L124E, L143D, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화
9178-9384	L124E, L143D, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	Q124E, V133G, S176D, T178E, T180E	조합/설치화
9182-9438	L124E, L143D, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T180E	조합/설치화
9190-9410	L124E, L143D, K145M	Q124K, V133G, S176E, T178E	L124F, Q179K	V133G, S176D, T178E	조합/설치화

[0415]

9187-9388	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9191-9440	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9194-9402	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9173-9360	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9175-9432	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9201-9417	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9198-9395	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9202-9428	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9205-9447	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9273-9355	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9271-9350	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9275-9359	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9272-9363	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9302-9356	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9296-9351	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9304-9360	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9308-9365	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9290-9364	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9243-9368	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9142-9414	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9138-9392	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9144-9423	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9146-9444	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9160-9416	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9154-9394	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9162-9425	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9164-9446	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9156-9397	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_Q160E_S176D_T180E	주말/שיבת
9129-9414	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9126-9392	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9130-9423	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9131-9444	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9142-9357	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9138-9352	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9144-9361	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9146-9366	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9160-9358	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T178E	주말/שיבת
9154-9353	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9162-9362	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E	주말/שיבת
9164-9367	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_S176D_T180E	주말/שיבת
9156-9354	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q146N_Q179K	V133G_Q160E_S176D_T180E	주말/שיבת

9814-9828	Q39E K145T Q179E	Q38R S131K	Q38R S186R	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9817-9827	Q39E L143E K145T Q179E	Q38R Q124E Q160K T178R	Q38R D146G Q179K	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9818-9827	Q39E L143E K145T Q179E	Q38R Q124E Q160K T178R	Q38R Q179K	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9815-9825	Q39E L124E	Q38E V133G S176R	Q38R H172R	Q38E V133G S176G	조합
974E-9805	Q45P K145T Q179E	P44E S131K	S186G	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9751-9805	Q45P L143E K145T	P44F Q124R Q160K T178R	D146G Q179K	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9754-9760	Q45P L143E K145T Q179E	P44F Q124R Q160K T178R	Q179K	Q124E Q160E T180E	조합
9747-9734	Q45P L124E	P44F V133G S176R	L124R	V133G S176D	조합
9748-9738	Q45P L124E	P44F V133G S176R	L124R	V133G S176D T178D	조합
9813-9824	Q39E K145T H172R Q179E	Q38R S131K	Q38R H172R S186R	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9818-9821	Q39E L143E K145T H172R	Q38R Q124R Q160K T178R	Q38R D146G H172R Q179K	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9819-9823	Q39E L143E K145T H172R Q179E	Q38R Q124R Q160K T178R	Q38R H172R Q179K	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9816-9826	Q39E L124E H172R	Q38R V133G S176R	Q38R L124R H172R	Q38E V133G S176D	조합
9745-9075	Q45P K145T H172R Q179E	P44F S131K	H172R S186R	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9752-9064	Q45P L143E K145T H172R	P44F Q124R Q160K T178R	D146G H172R Q179K	Q38E Q124E Q160E T180E	조합
9753-9074	Q45P L143E K145T H172R Q179E	P44F Q124R Q160K T178R	H172R Q179K	Q124E Q160E T180E	조합
9749-9769	Q45P L124E H172R	P44F V133G S176R	L124R H172R	V133G S176D	조합
9750-9372	Q45P L124E H172R	P44F V133G S176R	L124R H172R	V133G S176D T178D	조합
9079-9878	K145T Q179E	S131K	S186R	Q124E Q160E T180E	회적화
9079-9840	K145T Q179E	S131K	S186G	Q124E Q160E T180E	회적화
9082-9800	K145T Q179E	S131K	S186K	Q124E T180E	회적화
9082-9862	K145T Q179E	S131K	S186K	Q124E T180E	회적화
9076-9772	K145T Q179E	S131K	Q179K	Q124E Q160E T180E	조합/회적화
9082-9796	K145T Q179E	S131K	Q179K	Q124E T180E	조합/회적화
9590-9871	L143E K145T	Q124R Q160K T178R	S186R	Q124E Q160E T180E	회적화
9590-9833	L143E K145T	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E Q160E T180E	회적화
9606-9855	L143E K145T	Q124R Q160K T178R	S186R	Q124E T180E	회적화
9590-9763	L143E K145T	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E T180E	회적화
9605-9789	L143E K145T	Q124R Q160K T178R	Q179K	Q124E Q160E T180E	조합/회적화
9511-9871	L143E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	S186R	Q124E Q160E T180E	회적화
9651-9833	L143E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E Q160E T180E	회적화
9654-9893	L143E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E Q160E T180E	회적화
9654-9655	L143E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E T180E	회적화
9651-9763	L143E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	Q179K	Q124E Q160E T180E	조합/회적화
9654-9789	L143E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	Q179K	Q124E T180E	조합/회적화
9620-9871	L143E K145T Q179D	Q124R Q160K T178R	S186R	Q124E Q160E T180E	회적화
9620-9833	L143E K145T Q179D	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E Q160E T180E	회적화
9623-9883	L143E K145T Q179D	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E T180E	회적화
9623-9855	L143E K145T Q179D	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E T180E	회적화
9620-9763	L143E K145T Q179D	Q124R Q160K T178R	Q179K	Q124E Q160E T180E	조합/회적화

9623-9789	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9653-9876	L143E_K145T_Q179E	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9653-9876	L143E_K145T_Q179E	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9673-9898	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9673-9898	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9663-9769	L143E_K145T_Q179E	Q124E_Q160E_T180E	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	중합/식각화
9679-9794	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9632-9838	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9635-9898	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9635-9898	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9632-9769	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	중합/식각화
9635-9794	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9657-9836	L143E_K145T_Q179E	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9660-9858	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9657-9767	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9660-9792	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9626-9874	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9626-9874	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9673-9898	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9627-9858	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9626-9767	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	중합/식각화
9629-9792	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9645-9869	L143E_K145T_Q179E	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9645-9831	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9646-9891	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9646-9853	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9646-9787	L143E_K145T_Q179E	Q124E_Q160E_T180E	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	중합/식각화
9646-9787	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9614-9869	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9614-9831	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	S186K	Q124E_Q160E_T180E	중합화
9617-9891	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9617-9653	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9614-9761	L143E_K145T_Q179D	Q124E_Q160E_T180E	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	중합/식각화
9617-9787	L143E_K145T_Q179D	Q124E_T180E	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화
9684-9801	L143E_K145T_Q179E	Q124E_T180E	S186K	Q124E_T180E	중합화
9684-9853	L143E_K145T_Q179E	T178R	S186K	T178R	중합화
9683-9773	L143E_K145T_Q179E	T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	중합/식각화
9684-9797	L143E_K145T_Q179E	T178R	Q179K	Q124E_T180E	중합/식각화

[0417]

9638-9879	L143E_K145T_Q179D	T178R	S186R	Q124E_Q160E_T180E	회직화
9638-9881	L143E_K145T_Q179D	T178R	S186K	Q124E_Q160E_T180E	회직화
9641-9901	L143E_K145T_Q179D	T178R	S186K	Q124E_T180E	회직화
9641-9863	L143E_K145T_Q179D	T178R	S186K	Q124E_T180E	회직화
9638-9773	L143E_K145T_Q179D	T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	조합/회직화
9641-9797	L143E_K145T_Q179D	T178R	Q179K	Q124E_T180E	조합/회직화
9579-9901	L143D_K145T_Q179E	T178R	S186R	Q124E_T180E	회직화
9579-9863	L143D_K145T_Q179E	T178R	S186K	Q124E_T180E	회직화
9575-9879	L143E_K145T_Q179E	T178R	S186K	Q124E_Q160E_T180E	회직화
9579-9901	L143D_K145T_Q179E	T178R	S186K	Q124E_T180E	회직화
9579-9883	L143D_K145T_Q179E	T178R	S186K	Q124E_T180E	회직화
9579-9773	L143D_K145T_Q179E	T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	조합/회직화
9596-9887	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T180E	회직화
9596-9849	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T180E	회직화
9598-9783	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T180E	조합/회직화
9598-9809	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T180E	조합/회직화
9602-9889	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186R	Q124E_T180E_T180E	회직화
9602-9851	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T180E_T180E	회직화
9602-9785	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T180E_T180E	조합/회직화
9602-9811	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_T180E_T180E	조합/회직화
9594-9867	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186R	Q124E_Q160E_T178E	회직화
9594-9829	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_Q160E_T178E	회직화
9594-9757	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T178E	조합/회직화
9594-9801	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_Q160E_T178E	조합/회직화
9671-9888	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186R	Q124E_T178E	회직화
9671-9850	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T178E	회직화
9671-9810	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_T178E	조합/회직화
9671-9840	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_T178E	조합/회직화
9675-9890	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T178E_T180E	회직화
9675-9786	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T178E_T180E	회직화
9675-9812	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_T178E_T180E	조합
9667-9868	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186R	Q124E_Q160E_T178E	회직화
9667-9830	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_Q160E_T178E	회직화
9667-9765	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T178E	조합
9667-9802	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_Q160E_T178E	조합
9708-9943	L143E_K145T_S186I	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178E_T180E	회직화
9712-9845	L143E_K145T_S186I	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178E_T180E	회직화
9708-9777	L143E_K145T_S186I	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_S131T_T178E_T180E	조합/회직화

[0418]

9712-9779	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	Q179K	Q124E S131T T178V T180E	조합/세적화
9708-9803	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	Q179R	Q124E S131T T178V T180E	조합/세적화
9712-9805	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	Q179R	Q124E S131T T178V T180E	조합/세적화
9708-9881	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	S186R	Q124E S131T T178V T180E	세적화
9712-9883	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	S186R	Q124E S131T T178V T180E	세적화
9696-9884	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	S186K	Q124E S131T T178V T180E	세적화
9692-9848	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	S186K	Q124E S131T T178V T180E	세적화
9688-9782	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	Q179K	Q124E S131T T178V T180E	조합/세적화
9692-9780	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	Q179K	Q124E S131T T178V T180E	조합/세적화
9692-9805	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	Q179R	Q124E S131T T178V T180E	조합/세적화
9685-9882	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	S186R	Q124E S131T T178V T180E	세적화
9692-9884	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	S186R	Q124E S131T T178V T180E	세적화
9723-9102	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	L34A S186K	Q124E V133W T180E	조합/세적화
9723-9100	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	L34A Q179K	Q124E V133W T180E	조합/세적화
9725-9573	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	L34A S186K	Q124E V133W T180E	조합/세적화
9700-9103	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	L34A S186K	Q124E V133W T180E	조합/세적화
9700-9101	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	L34A Q179K	Q124E V133W T180E	조합/세적화
9702-9574	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	L34A Q179K	Q124E V133W T180E	조합/세적화
9715-9885	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	S186R	Q124E S176I T180E	세적화
9715-9847	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	S186K	Q124E S176I T180E	세적화
9715-9781	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	Q179K	Q124E S176I T180E	조합/세적화
9715-9807	L43E K145T S188L	Q124R Q160K T178R	Q179R	Q124E S176I T180E	조합/세적화
9696-9886	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	S186R	Q124E S176I T180E	세적화
9696-9848	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	S186K	Q124E S176I T180E	세적화
9696-9782	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	Q179K	Q124E S176I T180E	조합/세적화
9696-9808	L43E K145T Q179E S188L	Q124R T178R	Q179R	Q124E S176I T180E	조합/세적화
9885-9981	L43E K145T	Q124R Q160K T178R	S186R	S131E	세적화
9885-9978	L43E K145T	Q124R Q160K T178R	S186K	S131E	세적화
9885-9979	L43E K145T	Q124R Q160K T178R	Q179K	S131E	세적화
9885-9980	L43E K145T	Q124R Q160K T178R	Q179R	S131E	세적화
9887-9985	L43E K145T	Q124R T178R	S186R	S131E	세적화
9887-9983	L43E K145T	Q124R T178R	S186K	S131E	세적화
9887-9984	L43E K145T	Q124R T178R	Q179K	S131E	세적화
9887-9984	L43E K145T	Q124R T178R	Q179R	S131E	세적화
9888-9981	L43E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	S186R	S131E	세적화
9888-9978	L43E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	S186K	S131E	세적화
9888-9979	L43E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	Q179K	S131E	세적화
9888-9980	L43E K145T Q179E	Q124R Q160K T178R	Q179R	S131E	세적화
9889-9985	L43E K145T Q179E	Q124R T178R	S186R	S131E	세적화
9889-9983	L43E K145T Q179E	Q124R T178R	S186K	S131E	세적화

9889-9883	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	S131E	회직화
9889-9884	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179R	S131E	회직화
9611-9077	L143E_K145T_H172R	Q124R_Q160K_T178R	H172T_Q179K	Q124E_N132K_Q160E_S174R_T180E	조합/회직화
9610-9076	L143E_K145T_H172R	Q124R	H172T_Q179K	Q124E_N132K_Q160E_S174R_T180E	조합
9612-9078	L143E_K145T_H172R_Q179E	Q124R_T178R	H172T_Q179K	Q124E_N132K_Q160E_S174R_T180E	조합
9069-9054	A139W_L143E_K145T_Q179E	F110A_Q124R_L135V_T178R	A139C_Q179K_V190A	Q124E_L135W_Q160E_T180E	조합
9058-9053	A139W_L143E_K145T_Q179E	F110A_Q124R_L135V	A139C_Q179K_V190A	Q124E_L135W_Q160E_T180E	조합
9060-9756	A139W_L143E_K145T_Q179E	F116A_Q124R_L135V_T178R	Q179K	Q124E_L135W_Q160E_T180E	조합
9058-9755	A139W_L143E_K145T_Q179E	F116A_Q124R_L135V	Q179K	Q124E_L135W_Q160E_T180E	조합
9065-9734	L143E_K145T	Q124R	L143K_D146G	Q124E_V133D	회직화
9587-9735	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E	회직화
9585-9726	L143E_K145T	Q124R	L143K	Q124E_V133D	회직화
9609-9737	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	L143R	Q124E_V133E	회직화
9593-9728	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	L143K	Q124E_V133D	회직화
9682-9740	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	L143K	Q124E_V133E	회직화
9666-9731	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	L143K	Q124E_V133D	회합/회직화
9705-9735	L143E_K145T_S188L	Q124R	L143R	Q124E_V133E	회합/회직화
9703-9726	L143E_K145T_S188L	Q124R	L143K	Q124E_V133D	회직화
9706-9743	L143E_K145T_S188L	Q124R	L143R	Q124E_V133E_S176L	회직화
9704-9732	L143E_K145T_S188L	Q124R	L143K	Q124E_V133D_S176L	회직화
9721-9737	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143K	Q124E_V133E	회직화
9707-9728	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143K	Q124E_V133D	회직화
9722-9744	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143R	Q124E_V133E_S176L	회직화
9720-9733	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143R	Q124E_V133D_S176L	회직화
9607-9737	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143R	Q124E_V133E	회직화
9644-9728	L143E_K145T_Q179D_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143K	Q124E_V133D	회직화
9588-9741	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E_Q160F	회직화
9589-9742	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E_Q160M	회직화
9911-9905	S188L	WT	S188G	S176L	회직화
9907-9071	S188L	WT	F174V	S131T_S176F_T178F	회직화
9909-9073	S188L	WT	F174V	S131T_S176F_T178F	회직화
9907-9068	S188L	WT	F174G	S131T_S176F_T178F	회직화
9909-9070	S188L	WT	F174G	S131T_S176F_T178F	회직화
9916-9057	S188L_V190Y	V133S	A139C_V190A	L135W_S176L	회직화
9912-9055	S188L_V190F	WT	A139C_V190A	L135W_S176L	회합/회직화
9914-9071	S188L_V190F	WT	F174V	S131T_S176F_T178F	회직화
9914-9068	S188L_V190F	WT	F174G	S131T_S176F_T178F	회직화
9917-9052	S188L_V190Y	V133S	A139C_F174V_V190A	S131T_L135F_S176F_T178F	회합/회직화
9913-9050	S188L_V190F	WT	A139C_F174V_V190A	S131T_L135F_S176F_T178F	회합/회직화
9062-9056	A139W_S188L	F116A_L135V	A139C_V190A	L135W_S176L	회합/회직화
9063-9051	A139W_S188L	F116A_L135V	A139C_F174V_V190A	S131T_L135F_S176F_T178F	회합/회직화

[0420]

9041-9045	A139C_C2335	F116C_C2145	WT	WT	WT	WT	WT
9043-9047	F122C_C2335	S121C_C145	WT	WT	WT	WT	WT
9042-9046	F122C_C2335	O124C_C145	WT	WT	WT	WT	WT
9044-9048	P175C_C2335	S165C_C145	WT	WT	WT	WT	WT
9049-9759	A139C_L143E_K145T_Q179E	S116C_Q124R_T178R	Q179K	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124E_Q160E_T180E	조합/식지하
9067-9771	P222C_L143E_K145T_Q179E	S122C_Q124R_T178R	Q179K	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124E_Q160E_T180E	조합/식지하
9068-9355	F222C_L124E	Q124C_V133G_S176R	L124R	L124R	V133G_S176D	V133G_S176D	조합/식지하
9073-9766	L24E_K145T_P175C_Q179E	Q124R_S162C_T178R	Q179K	Q179K	Q124E_Q160E_T180E	Q124E_Q160E_T180E	조합/식지하
9037-9566	L124A	V133W	L124W_L143F	L124W_L143F	V133A	V133A	조합/식지하
9064-9751	D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	L34P_L143E_K145T	L34P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	조합
9005-9752	D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	L45P_L143E_K145T_H172R	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	조합
9074-9754	H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E	L45P_L143E_K145T_Q179E	L45P_L143E_K145T_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	조합
9075-9746	H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	L45P_L143E_K145T_Q179E	L45P_L143E_K145T_Q179E	P44F_S131K	P44F_S131K	조합
9098-9571	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	L124W_L143F_K145T_Q179E	L124W_L143F_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	S131K_V133A_S176T_T178L	조합/식지하
9099-9572	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E	L124W_L143F_K145T_Q179E	L124W_L143F_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	S131K_V133A_S176T_T178L	조합/식지하
9125-9459	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9126-9352	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9129-9357	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E	V133G_S176D_T178E	조합/식지하
9130-9361	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9131-9365	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9170-9360	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9175-9364	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9175-9491	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9175-9546	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9178-9351	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9205-9368	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9208-9350	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9213-9364	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9213-9491	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9213-9546	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9216-9351	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9216-9351	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9256-9364	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9256-9491	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9256-9546	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T180E	V133G_S176D_T180E	조합/식지하
9259-9351	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9263-9492	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9263-9547	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9270-9495	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9270-9550	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9270-9550	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124E_S186K	L124E_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E	V133G_S176D_T178E_T180E	조합/식지하
9749-9334	L45P_L124E_H172R	P44F_V133G_S176R	L124R	L124R	V133G_S176D	V133G_S176D	조합

[0421]

[0422]

9750-9338	L45P_L124E_H172R	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176G_T178D	조합
9747-9369	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D	조합
9748-9372	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R_H172R	V133G_S176G_T178D	조합
9683-9841	L143E_K145T_Q179E	T178R	S186C	Q124E_Q160E_T180E	폐지화
9683-9879	L143E_K145T_Q179E	T178R	S186R	Q124E_Q160E_T180E	폐지화
9703-9734	L143E_K145T_S188L	Q124R	L143K_D146G	Q124E_V133D	조합
9745-9605	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9753-9760	L45P_L143E_K145T_H172R_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_S186R	Q124E_Q160E_T180E	조합
9614-9624	Q39E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_S131K	Q39R_H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9815-9825	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R_H172R	Q38E_V133G_S176D	조합
9816-9825	Q39E_L124E_H172R	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D	조합
9817-9823	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9817-9823	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9818-9822	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9818-9833	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9818-9837	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9819-9821	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9819-9822	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9819-9827	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9820-9821	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
9820-9823	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	조합
10549-10545	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S	조합
10549-10545	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S	조합
10546-10550	D146G_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	조합
10546-10552	D146G_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	조합
10547-10549	H172R_S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	조합
10547-10551	H172R_S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	조합
10548-10550	D146G_H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	조합
10548-10552	D146G_H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	조합
3522	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_Q179K	Q124E_Q160E_T180E	조합
3519	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	H172R_S186R	Q124E_Q160E_T180E	조합

\* 카넷 넘버링: WT는 이미노신 동력변이가 없는 안정형 단핵로분리체를 지칭한다  
 \*\* -규식 식별자는 SMCA 형식으론만 시범일 이름 출가에 대한, 단위 식별자 또는 2개의 구성적 LOCA에 대한 고유 식별자로 구성된다.

표 6. 포어 설계

고유 식별자 (세트#H1L1L2 - 세트#H2L2L1)**	H1-동면언어*	L1-동면언어*	H2-동면언어*	L2-동면언어*
9567-9087 9570-9089	L124W_L143F	V133[AG]	L124A_L143F	V133W
9569-9088 9566-9085				
9572-9096 9571-9092	L124W_L143[EE]_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178[EE]_T180E
9564-9096 9562-9092				
9566-9099 9565-9098	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124[RR]_V133A_S176T_T178R	L124A_L143E_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178[EE]_T180E
9561-9095 9559-9091				
9559-9094 9558-9090				
9110-9341 9104-9336				
9105-9340 9105-9337				
9107-9339 9109-9332	L124E	V133G_S176[RR]	L124R	V133G_S176D
9108-9330 9326-6048				
9327-6054 9328-9332				
9113-9342 9114-9344	L124E_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R	V133G_S176D
9168-9342 9169-9344	L124E_H172R	V133G_S176R	L124R_H172T	V133G_S174R_S176D
9119-9375 9118-6098	L124E_H172R	V133G_S176K	L124R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D
9117-9374				
9120-9370 9122-9371	L124E_H172T	V133G_S174R_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D
9121-9373	L124E_A125S_H172R_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D
9111-9347	L124E_A125S_H172T_K228D	S121K_V133G_N137K_S174R_S176R	L124R_A125R_H172R	V133G_S176D
9112-9346	L124E_A139W	F116A_V133G_L135[A_V]_S176R	L124R_A139G_V190A	V133G_L135W_S176D
9115-9348 9116-9349				
9146-9498 9164-9500	L124E_K145[TM]_Q179E	S131[RR]_V133G_S176R	L124R_S186[RR]	V133G_S176D_T180E
9146-9553 9164-9555				
9131-9498 9131-9553				
9134-9466 9150-9468				
9134-9521 9150-9523	L124E_K145[TM]_Q179E	S131[RR]_V133G_S176R	L124R_S186[RR]	V133G_S176D_T180E
9123-9466 9123-9521				
9140-9483 9140-9536				
9158-9489 9158-9538	L124E_K145[TM]_Q179E	S131[RR]_V133G_S176R	L124R_S186[RR]	V133G_S176D_T180E
9127-9481 9127-9536				
9136-9459 9152-9460				
9136-9513 9152-9515				
9125-9513				
9308-9547 9323-9550	L124E_K145[TM]_Q179E	S131[RR]_V133G_S176R	L124R_S186[RR]	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9290-9546 9308-9492				
9323-9495 9290-9491				
9220-9547 9229-9550	L124E_L143[EE]_K145[TM]	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186[RR]	V133G_S176D_T180E

[0424]

9220-9492 9229-9495 9182-9547 9191-9550 9182-9492 9191-9495 9294-9519 9312-9520 9279-9518 9294-9484 9112-9465 9279-9493 9296-9505 9300-9528	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176R	L124R, S186[RK]	V133G, S176D, T178D
9304-9542 9314-9509 9317-9532 9320-9543 9281-9503 9284-9526 9287-9541 9296-9451 9300-9473 9304-9487 9314-9455 9317-9477 9320-9488 9281-9449 9284-9471 9287-9486 9264-9509 9267-9332 9250-9503 9253-9326 9257-9505 9260-9328 9264-9435 9267-9477 9250-9449 9253-9471 9257-9451 9260-9473 9214-9505 9223-9509 9214-9451 9223-9455 9217-9473 9226-9477 9217-9473 9226-9477 9176-9505 9185-9509 9179-9528 9188-9532 9176-9451 9185-9455 9179-9473 9188-9477 9273-9398 9271-9376 9275-9419 9402-9406 9298-9384 9304-9421 9319-9410 9316-9388 9320-9422 9286-9402 9283-9380 9287-9420 9248-9398 9247-9376 9262-9406 9259-9384 9269-9410 9266-9388 9255-9402 9252-9380 9209-9398 9208-9376 9219-9406 9216-9384 9228-9410 9225-9388 9212-9402 9211-9380	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176R	L124R, S186[RK]	V133G, S176D, T178D, T180E
	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176R	L124R, S186[RK]	V133G, S176D, T178D, T180E
	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176R	L124R, S186[RK]	V133G, S176D, T178D, T180E

[0425]

9171-9398 9170-9376					
9181-9406 9178-9384					
9190-9410 9187-9388					
9174-9402 9173-9380					
9273-9355 9271-9350					
9275-9359 9302-9356					
9298-9351 9304-9360					
9277-9428 9308-9436					
9323-9440 9290-9432					
9249-9428 9263-9436					
9270-9440 9256-9432					
9210-9428 9220-9436					
9229-9440 9213-9432					
9172-9428 9182-9436					
9191-9440 9175-9432					
9277-9363 9308-9365					
9290-9364					
9243-9556 9234-9516	L124E_L143[ED]_K145[TM]	Q124K_V133G_S176R		L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9237-9539 9240-9544					
9243-9501 9271-9484					
9240-9489 9205-9356					
9199-9539 9202-9544					
9196-9461 9205-9501					
9199-9484 9202-9489					
9232-9524 9234-9461	L124E_L143D_K145[MT]	V133G_S176R_T178K		L124R_S186[KR]	V133G_S176D_T180E
9232-9469 9196-9516					
9194-9524 9194-9469					
9239-9417 9236-9395	L124E_L143D_K145[MT]	V133G_S176R_T178K		L124R_S186[KR]	V133G_S176D_T178D
9240-9426 9201-9417					
9198-9395 9202-9426	L124E_L143D_K145[TM]	V133G_S176R_T178K		L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9243-9467 9235-9447					
9249-9368	L124E_L143D_K145[TM]	V133G_S176R_T178K		L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9142-9414 9138-9392					
9144-9423 9160-9416					
9154-9394 9162-9425					
9129-9414 9126-9392					
9130-9423 9142-9357					
9138-9352 9144-9361					
9160-9358 9154-9353					
9162-9362					
9146-9444 9164-9446	L124E_K145[TM]_Q179E	S131[KR]_V133G_S176R		L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9156-9397 9131-9444					
9146-9366 9164-9367	L124E_K145[TM]_Q179E	S131[KR]_V133G_S176R		L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E



9675-9890 9675-9852					
9688-9844 9692-9846					
9688-9882 9693-9884					
9696-9885 9696-9848					
9671-9888 9671-9850	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	5185[RK]	Q124E_T178E	
9657-9868 9667-9830					
9590-9763 9606-9789					
9651-9763 9654-9789					
9620-9763 9623-9789					
9602-9785 9708-9777					
9712-9779 9723-9100					
9725-9573 9716-9781					
9611-9077	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T180E	
9708-9803 9712-9805	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_S131T_T178FY_T180E	
9653-9763 9672-9794					
9632-9769 9653-9794					
9645-9761 9648-9787					
9614-9761 9617-9787					
9683-9773 9684-9797					
9638-9773 9641-9797					
9575-9773 9579-9797					
9675-9786 9688-9778					
9692-9780 9700-9101					
9702-9574 9696-9782	L143[DE]_K145T_Q179[DE]	T179R	Q179K	Q124E_T180E	
9657-9767 9660-9792					
9626-9767 9629-9792	L143E_K145T_Q179[DE]	Q124R_T178K	Q179K	Q124E_T180E	
9598-9783 9598-9809					
9594-9757 9594-9801					
9607-9811	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179[RK]	Q124E_T178E	
9671-9784 9671-9810					
9667-9802	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179[RK]	Q124E_T178E	
9688-9804	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_S131T_T178F_T180E	
9692-9805	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_S131T_T178V_T180E	
9723-9102	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L124R_S186K	Q124E_V133W_T160E	
9706-9103	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	L124R_S186K	Q124E_V133W_T180E	
9696-9808	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_S176E_T180E	
9716-9807	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_S176E_T180E	
9866-9881 9886-9978					
9887-9885 9887-9982					
9888-9881 9888-9978					
9889-9885 9889-9982	L143E_K145T	Q124R_T178R	5185[RK]	5131E	

[0427]

[0428]

9986-9979-9986-9980	L143E_K145T	Q124E_T178R	Q179[KR]	S131E
9987-9983-9987-9984	L143E_K145T_H172R	Q124R	H172T_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_N137K_S174R
9989-9983-9989-9984	L143E_K145T_H172R	Q124R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E_L135W
9980-9054-9058-9053	A139W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_F116A_L135V		
9980-9756-9058-9755				
9587-9735-9609-9737	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E
9682-9740-9705-9735				
9706-9743-9721-9737				
9722-9744-9687-9737				
9589-9741-9589-9742	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E
9585-9734-9585-9726				
9593-9728-9666-9731				
9703-9726-9704-9732				
9707-9728-9726-9733				
9644-9728	L143E_K145T	Q124R	L143K	Q124E_V133D
9911-9906	S188L	WT	S188G	S176L
9907-9071-9909-9073	S188L	WT	F174V	S131T_S176F_T178[FY]
9917-9952	S188L	WT	F174G	S131T_S176F_T178[FY]
9907-9068-9909-9070	S188L	WT	F174G	S131T_S176F_T178[FY]
9916-9057	S188L_V190V	V133S	A139C_V190A	L135W_S176L
9912-9055	S188L_V190F	WT	A139C_V190A	L135W_S176L
9914-9071-9914-9068	S188L_V190F	WT	F174[GSV]	S131T_S176F_T178F
9913-9050	A139W_S188L	F116A_L135V	A139C_V190A	L135W_S176L
9062-9056	A139W_S188L	F116A_L135V	A139C_V190A	L135W_S176L
9063-9051	A139W_S188L	F116A_L135V	A139C_V190A	L135W_S176L
9041-9045-9049-9759	A139C	F116C	A139G_F174V_V190A	S131T_L135F_S176F_T178F
9043-9047-9067-9771	F122C	F116C	WT	WT
9042-9046-9066-9335	F122C	S121C	WT	WT
9044-9048-9613-9766	P175C	Q124C	WT	WT
		S162C	WT	WT

\* 카렛 넘버링: WT는 아미노산 돌연변이가 없는 야생형 변이클로닝본 체를 지칭한다

\*\* 고유 식별자는 2개의 구성체 LOCA에 대한 고유 식별자로 구성된다

표 7. 조합 설계의 예시

고유 식별자 (세트#H1/L1/L2- 세트#H2/L2/L1) <small>(SET#H1/L1/L2/SET#H2/L2/L1)</small>	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*	정규화 중앙값 H1 (L1-H1)	정규화 중앙값 H2 (L2-H2)
98935-98275 (상기 표 5로부터)	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D		
51-52 (하기에서의 표 14로부터: PCT/CA2013/050914)	Q39E	Q38R	Q39R	Q38E	76.24	70.30
263-264 (하기에서의 표 15로부터: PCT/CA2013/050914)	L124E	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D	88.12	84.16

\*카랫 넘버링.

[0429]

표 8. 변형된/최적화된 설계의 예시

고유 식별자 (세트#H1L1L2 - 세트#H2L1L1)	H1_물언번호*	L1_물언번호*	H2_물언번호*	L2_물언번호*	정규화 중앙값 H1 (L1:H1:L2)	정규화 중앙값 H2- (L2:H2:L1)
9119-9341 (상기 표 5로부터)	L124E	V133G_S176R	L124R	V133G_S176S_T178Y		
263-264 (하기에서의 표 15로부터: PCT/CA2013/050314)	L124E	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D	88:12	84:16

\*카펫 넘버링

[0430]

표 9. 최적화된 설계를 포함하는 조합 설계의 예시

고유 식별자 (세트#H1L1L2 - 세트#H2L2L1)	H1_동연변이*	L1_동연변이*	H2_동연변이*	L2_동연변이*	정규화 종양값 H1 [114E_12]	정규화 종양값 H2- [242E_13]
933-4-9859 (상기 표 5 유래의 최적의 설계를 포함하는 조합)	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E		
263-264 (하기에서의 표 15로부터: PCT/CA2013/050914)	L124E	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D	88:12	84:16
265-266 (하기에서의 표 15로부터: PCT/CA2013/050914)	L143E_K145T	Q124K_T178R	S186R	Q124E	90:13	96:6

[0431]

표 10. 독립적 설계를 포함하는 조합 설계의 예시

고유 식별자 (세트 #H1:L1:L2 - 세트 #A:B:C)	H1_돌연변이*	L1_돌연변이*	H2_돌연변이*	L2_돌연변이*	정규화 증인값 #H1:H1:1	정규화 증인값 #L2:L2:1
9066-3335 (상기 표 5 무리의 독립적인 설계를 포함하는 조합)	F122C_L124E	Q124C_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D		
535-536 (상기 표 5와 독립적인 설계)	F122C	Q124C	WT	WT		
263-264 (상기에서의 표 15로부터: PCT/CA2013/050934)	L124E	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D	88:12	84:16

\*카탈 넘버링. WT는 아미노산 돌연변이가 없는 야생형 면역글로블린 색을 지칭한다.

[0432]

표 11. 경쇄 경쇄 고정 및 고정에서 사용된 H1:L1:L2 DNA 비율

H1:L1:L2 비율	실험	형질감염에 사용된 DNA 양 (ng)			^추가 DNA	
		H1	L1	L2	AKTdd pTT22	ssDNA
1:0.75:2.25	경쇄 고정 스크리닝	333	250	749	300	368
1:0.75:2.25	경쇄 고정 해결	333	250	749	300	368
1:0.3:2.7	경쇄 고정 검출	333	100	899	300	368

^추가 DNA; AKTdd pTT22는 구성적으로 활성 단백질 키나아제를 B 돌연변이체 (우세 양성 AKT 돌연변이체)를 함유하는 벡터를 지칭함;

ssDNA는 언어 정자 DNA를 지칭함

[0433]

표 12. H1L1 Fab 이중이량체의 DSF 값을 감소시킴으로써, 배열된 LCCA 설계의 LCCA 성능, 안정성, 및 항원 결합 평가

열 #	세트 #	h1l1 Fab 이중이량체의 DSF 값 (°C)	야생형과 비교한, h1l1 Fab 이중이량체의 DSF 값의 변화	h1l1 Fab 이중이량체의 KD (nM)	h1l1 Fab 이중이량체에 대한 KD 값의 범위 (nM)	야생형과 비교한, h1l1 Fab 이중이량체의 KD의 중앙값 변화 (-log(KD_실제) - log(KD_wt))	1:1의 L1:L2 DNA 비율로 정규화된 LCCA 성능 중앙값 (비율)**	1:1의 L1:L2 DNA 비율에서의 LCCA 성능 범위 (최대:최소)**	1:1의 L1:L2 DNA 비율로 정규화된 LCCA 성능 중앙값 (비율)**
1	6113	83.1	2.1	0.12	0	0.11	64:36	1.4	ND
2	9780	83	2	0.16+	0.00+	-0.01+	93:7	1	ND
3	9779	83	2	0.16+	0.00+	-0.01+	95:5	2.1	ND
4	9845	82.7	1.7	0.13+	0.00+	0.09+	94:6	12.8	89:11
5	9846	82.7	1.7	0.13+	0.00+	0.09+	95:5	2	89:11
6	9805	82.6	1.6	0.13+	0.00+	0.07+	95:5	2.3	ND
7	9806	82.6	1.6	0.13+	0.00+	0.07+	94:6	0.9	91:9
8	6163	82.5	1.5	0.15	0	0.02	75:25	7.4	ND
9	6024	82.50*	1.30*	0.15*	0.00*	0.02*	50:50	0.9	ND
10	9906	82.5	1.5	0.11+	0.00+	0.14+	22:78	6.3	ND
11	9068	82.5	1.5	0.13	0	0.07	63:37	9.5	61:39
12	9070	82.5	1.5	0.16	0	0	67:33	3.3	ND
13	9074	82.5	1.5	0.16	0	-0.01	97:3	1.4	99:1
14	9570	82.4	1.4	0.23	0	-0.17	64:36	3.2	ND
15	9883	82.3	1.3	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	88:12	2.5	ND
16	9884	82.3	1.3	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	88:12	6.3	ND
17	9844	82.3	1.3	0.17+	0.00+	-0.03+	96:4	1.1	ND
18	9843	82.3	1.3	0.17+	0.00+	-0.03+	96:4	1.5	ND
19	9073	82.3	1.3	0.14	0	0.04	63:37	1.9	ND
20	9803	82.2	1.2	0.11+	0.00+	0.14+	96:4	0.6	ND
21	9804	82.2	1.2	0.11+	0.00+	0.14+	96:4	0.5	ND
22	9782	82.2	1.2	0.08+	0.00+	0.28+	96:4	5.6	ND
23	9781	82.2	1.2	0.08+	0.00+	0.28+	97:3	5.2	ND
24	9610	82.1	1.1	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	99:1	1.8	98:2
25	6042	82.1	1.1	0.11	0	0.14	66:34	5.3	ND
26	9914	82	1	0.15+	0.00+	0.01+	61:39	13.2	72:28
27	9569	82	1	0.3	0	-0.28	70:30	0	ND
28	9568	82	1	0.3	0	-0.28	61:39	1.4	ND
29	9807	81.8	0.8	0.17+	0.00+	-0.02+	98:2	5.6	ND
30	9808	81.8	0.8	0.17+	0.00+	-0.02+	93:7	12.7	85:15
31	9794	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.16+	96:4	0.9	ND
32	9796	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.16+	98:2	10.8	88:12
33	9797	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.16+	96:4	2.9	ND
34	9792	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.16+	96:4	1	ND
35	9567	81.8	0.8	0.25	0	-0.21	58:42	1.9	ND
36	9881	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.15+	90:10	0.9	ND
37	9882	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.15+	90:10	3.2	ND
38	9611	81.8	0.8	0.12+	0.00+	0.12+	99:1	4.6	99:1
39	9789	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.16+	96:4	1.1	ND
40	9787	81.8	0.8	0.11+	0.00+	0.16+	96:4	1.4	87:13
41	9566	81.8	0.8	0.25	0	-0.21	56:44	3.6	ND
42	9692	81.6	0.6	0.34	0	-0.34	83:17	5.2	79:21
43	9696	81.6	0.6	0.34	0	-0.34	87:13	18.1	90:10
44	6017	81.6	0.6	0.14	0	0.06	47:53	7.1	ND
45	9705	81.6	0.6	0.21	0	-0.12	69:31	0	ND
46	9688	81.6	0.6	0.34	0	-0.34	77:23	0.6	ND

[0434]

47	9706	81.6	0.6	0.21	0	-0.12	69:31	0.2	ND
48	9704	81.6	0.6	0.21	0	-0.12	74:26	0.1	ND
49	9703	81.60*	0.40*	0.21*	0.00*	-0.12*	84:16	14.8	79:21
50	9702	81.6	0.6	0.34	0	-0.34	71:29	5	ND
51	9700	81.6	0.6	0.34	0	-0.34	75:25	3.1	ND
52	9346	81.6	0.6	0.2	0	-0.11	95:5	1.9	ND
53	9612	81.5	0.5	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	99:1	2.7	99:1
54	9057	81.5	0.5	0.16	0	-0.02	43:57	22.8	ND
55	9056	81.5	0.5	0.16	0	-0.02	32:68	6.8	72:28
56	9055	81.5	0.5	0.16	0	-0.02	40:60	15	ND
57	9731	81.5	0.5	0.28	0	-0.26	92:8	3.9	92:8
58	9071	81.5	0.5	0.21	0	-0.12	56:44	14	85:15
59	9104	81.40*	0.30*	0.16*	0.00*	-0.01*	90:10	1.8	ND
60	9885	81.4	0.4	0.18+	0.00+	-0.06+	95:5	2.3	ND
61	9886	81.4	0.4	0.18+	0.00+	-0.06+	93:7	4.3	ND
62	10551	81.4	0.4	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	94:6	1.1	92:8
63	5998	81.4	0.4	0.14	0	0.06	71:29	5	ND
64	6036	81.4	0.4	0.17	0	-0.03	59:41	0.1	ND
65	9745	81.4	0.4	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	95:5	0.1	ND
66	9769	81.3	0.3	0.32	0	-0.31	88:12	10.6	90:10
67	9767	81.3	0.3	0.32	0	-0.31	89:11	14.7	93:7
68	9763	81.3	0.3	0.32	0	-0.31	87:13	2.4	88:12
69	9759	81.3	0.3	0.32	0	-0.31	94:6	0	ND
70	9813	81.3	0.3	0.18+	0.00+	-0.05+	93:7	3.6	89:11
71	9099	81.3	0.3	0.19	0	-0.09	97:3	11.1	92:8
72	9052	81.3	0.3	0.14	0	0.06	74:26	36.9	89:11
73	9051	81.3	0.3	0.14	0	0.06	51:49	3.9	60:40
74	9050	81.3	0.3	0.14	0	0.06	53:47	6	ND
75	9761	81.3	0.3	0.32	0	-0.31	92:8	5.9	90:10
76	9760	81.3	0.3	0.32	0	-0.31	97:3	2.8	95:5
77	9062	81.3	0.3	0.17	0	-0.02	66:34	7	75:25
78	9063	81.3	0.3	0.17	0	-0.02	59:41	6.1	55:45
79	9687	81.3	0.3	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	89:11	5.4	87:13
80	9732	81.3	0.3	0.28	0	-0.25	90:10	5.7	ND
81	9733	81.3	0.3	0.28	0	-0.25	94:6	8.2	91:9
82	9848	81.3	0.3	0.15+	0.00+	0.03+	96:4	11.8	91:9
83	9847	81.3	0.3	0.15+	0.00+	0.03+	97:3	3.3	ND
84	9773	81.3	0.3	0.32	0	-0.31	78:22	5	ND
85	9066	81.2	0.2	0.17	0	-0.04	93:7	2.7	96:4
86	9118	81.20*	0.00*	0.01	0	-0.28	95:5	1.9	ND
87	9119	81.2	0.2	0.17	0	-0.03	97:3	1.7	97:3
88	9741	81.1	0.1	0.07+	0.00+	0.34+	83:17	0.1	ND
89	9101	81	0	0.12	0	0.1	95:5	0.2	ND
90	9100	81	0	0.12	0	0.1	93:7	1.2	ND
91	9635	81.00*	-0.20*	0.14*	0.00*	0.04*	76:24	28.6	ND
92	9632	81	0	0.14+	0.00+	0.04+	87:13	14.8	82:18
93	9045	81	0	0.14+	0.11+	0.00+	65:35	4.8	52:48
94	9046	81	0	0.14+	0.11+	0.00+	55:45	11.4	55:45
95	9047	81	0	0.14+	0.11+	0.00+	38:62	5.2	ND
96	9048	81	0	0.14+	0.11+	0.00+	63:37	9.3	79:21
97	9786	81	0	0.13	0.05	0.1	92:8	6.7	91:9
98	9785	81	0	0.13	0.05	0.1	94:6	0.1	ND
99	9911	81	0	0.09+	0.00+	0.27+	93:7	1.5	ND
100	9571	81	0	0.26	0	-0.21	70:30	10.7	ND
101	9572	81	0	0.26	0	-0.21	69:31	8.7	ND

[0435]

102	9371	81	0	0.22	0	-0.14	93:7	2	ND
103	9370	81	0	0.22	0	-0.14	92:8	0.5	ND
104	9909	81	0	0.09+	0.00+	0.27+	61:39	0	ND
105	9907	81	0	0.09+	0.00+	0.27+	63:37	0	ND
106	9060	81	0	0.14	0	0.04	98:2	2.7	97:3
107	9369	81	0	0.22	0	-0.14	84:16	56.1	ND
108	5957	81	0	0.14+	0.11+	0.00+	71:29	4.4	ND
109	9082	80.9	-0.1	0.16	0.02	-0.01	42:58	22.9	75:25
110	6136	80.9	-0.1	0.16	0.02	-0.01	52:48	2.2	ND
111	6138	80.9	-0.1	0.16	0.02	-0.01	56:44	5.7	ND
112	6666	80.9	-0.1	0.16	0.02	-0.01	60:40	2.6	ND
113	9079	80.90*	-0.30*	0.16*	0.02*	-0.01*	73:27	3.7	ND
114	9078	80.9	-0.1	0.15	0	0.01	92:8	3.7	85:15
115	9077	80.9	-0.1	0.15	0	0.01	91:9	2.1	80:20
116	9076	80.9	-0.1	0.15	0	0.01	77:23	5.2	82:18
117	9858	80.8	-0.2	0.06+	0.00+	0.46+	97:3	0.8	ND
118	9853	80.8	-0.2	0.06+	0.00+	0.46+	98:2	2.6	95:5
119	2951	80.8	-0.2	0.13	0	0.08	66:34	8.7	ND
120	6164	80.8	-0.2	0.17	0	-0.04	43:57	18.5	ND
121	9721	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	51:49	7.5	ND
122	9720	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	77:23	6.9	76:24
123	9723	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	60:40	10.2	ND
124	9722	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	74:26	6.4	86:14
125	9725	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	56:44	7.5	ND
126	9855	80.8	-0.2	0.06+	0.00+	0.46+	97:3	0.7	ND
127	9812	80.8	-0.2	0.16+	0.00+	-0.01+	94:6	5.3	90:10
128	9811	80.8	-0.2	0.16+	0.00+	-0.01+	93:7	6.3	92:8
129	9862	80.8	-0.2	0.06+	0.00+	0.46+	98:2	8.1	93:7
130	9863	80.8	-0.2	0.06+	0.00+	0.46+	96:4	3.9	ND
131	9860	80.8	-0.2	0.06+	0.00+	0.46+	94:6	10.8	89:11
132	9589	80.8	-0.2	0.28	0	-0.25	85:15	1.9	ND
133	9716	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	57:43	0	ND
134	9712	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	74:26	13.9	84:16
135	9574	80.8	-0.2	0.27	0	-0.23	96:4	1.2	ND
136	9573	80.8	-0.2	0.27	0	-0.23	96:4	0.8	ND
137	9587	80.8	-0.2	0.28	0	-0.25	91:9	6.3	88:12
138	5933	80.8	-0.2	0.15	0	0.03	62:38	2.1	ND
139	9898	80.8	-0.2	0.07+	0.00+	0.36+	96:4	0.3	ND
140	9708	80.8	-0.2	0.24	0	-0.19	59:41	11.3	ND
141	9893	80.8	-0.2	0.07+	0.00+	0.36+	98:2	2.3	ND
142	9891	80.8	-0.2	0.07+	0.00+	0.36+	97:3	0.5	ND
143	9896	80.8	-0.2	0.07+	0.00+	0.36+	97:3	1.6	ND
144	9058	80.8	-0.2	0.12	0	0.12	97:3	2	95:5
145	9588	80.8	-0.2	0.28	0	-0.25	85:15	0	ND
146	9585	80.80*	-0.40*	0.28*	0.00*	-0.25*	67:33	2	ND
147	9336	80.8	-0.2	0.2	0	-0.1	86:14	1.9	ND
148	9337	80.8	-0.2	0.2	0	-0.1	83:17	2.5	ND
149	9334	80.8	-0.2	0.2	0	-0.1	97:3	2.4	95:5
150	9335	80.8	-0.2	0.2	0	-0.1	92:8	2.8	95:5
151	6048	80.8	-0.2	0.2	0	-0.1	88:12	4	ND
152	9901	80.8	-0.2	0.07+	0.00+	0.36+	96:4	1	ND
153	9900	80.8	-0.2	0.07+	0.00+	0.36+	96:4	2.7	ND
154	9707	80.80*	-0.40*	0.24*	0.00*	-0.19*	90:10	0	ND
155	9117	80.8	-0.2	0.17	0	-0.03	97:3	1.2	ND
156	9742	80.8	-0.2	0.25	0	-0.21	88:12	2.4	ND
157	9644	80.8	-0.2	0.13+	0.00+	0.09+	85:15	9.7	ND
158	9809	80.7	-0.3	0.14+	0.00+	0.04+	97:3	0.3	ND
159	9810	80.7	-0.3	0.14+	0.00+	0.04+	97:3	4.9	85:15
160	9054	80.7	-0.3	0.14	0	0.05	87:13	5	86:14
161	9053	80.7	-0.3	0.14	0	0.05	85:15	7.6	91:9
162	9559	80.6	-0.4	0.27	0	-0.24	96:4	1.4	ND
163	9098	80.6	-0.4	0.17	0	-0.03	97:3	2.3	ND
164	9626	80.6	-0.4	0.12+	0.00+	0.12+	89:11	5.8	78:22

[0436]

165	9629	80.60*	-0.60*	0.12*	0.00*	0.12*	84:16	2.6	ND
166	9111	80.6	-0.4	0.13	0	0.09	91:9	4.3	98:2
167	9558	80.6	-0.4	0.27	0	-0.24	89:11	2.4	92:8
168	6112	80.50*	-0.70*	0.13*	0.00*	0.10*	13:87	9.2	ND
169	2950	80.5	-0.5	0.13	0	0.1	62:38	4.4	ND
170	9831	80.5	-0.5	0.13+	0.00+	0.09+	83:17	0	ND
171	9833	80.5	-0.5	0.13+	0.00+	0.09+	81:19	0	ND
172	9841	80.5	-0.5	0.13+	0.00+	0.09+	91:9	2	87:13
173	10549	80.5	-0.5	0.35	0	-0.35	96:4	2.9	93:7
174	9784	80.5	-0.5	0.14+	0.00+	0.05+	96:4	9.4	89:11
175	9783	80.5	-0.5	0.14+	0.00+	0.05+	96:4	1.4	ND
176	9657	80.50*	-0.70*	0.19*	0.00*	-0.08*	83:17	33.4	ND
177	9753	80.5	-0.5	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	89:11	4.9	77:23
178	9660	80.5	-0.5	0.19+	0.00+	-0.08+	84:16	4.8	ND
179	9836	80.5	-0.5	0.13+	0.00+	0.09+	92:8	5	89:11
180	9838	80.5	-0.5	0.13+	0.00+	0.09+	94:6	3.5	94:6
181	9987	80.5	-0.5	0.11+	0.00+	0.15+	46:54	0	ND
182	9740	80.5	-0.5	0.2	0	-0.09	95:5	3.3	89:11
183	9746	80.5	-0.5	0.35	0	-0.35	94:6	0.1	ND
184	9342	80.5	-0.5	0.34	0	-0.34	97:3	3.1	96:4
185	9737	80.5	-0.5	0.2	0	-0.09	96:4	10	93:7
186	9735	80.5	-0.5	0.2	0	-0.09	96:4	21.1	74:26
187	7046	80.50*	-0.70*	0.17*	0.00*	-0.04*	91:9	4.3	ND
188	9801	80.4	-0.6	0.11+	0.00+	0.16+	97:3	1.4	ND
189	9802	80.4	-0.6	0.11+	0.00+	0.16+	95:5	10.8	86:14
190	9667	80.4	-0.6	0.27	0	-0.23	91:9	8.6	90:10
191	9869	80.4	-0.6	0.05	0	0.51	82:18	7.5	ND
192	9654	80.4	-0.6	0.15+	0.00+	0.02+	73:27	38.5	ND
193	9651	80.40*	-0.80*	0.15*	0.00*	0.02*	84:16	24.7	ND
194	9755	80.4	-0.6	0.28	0	-0.26	77:23	3.2	80:20
195	9756	80.4	-0.6	0.28	0	-0.26	88:12	0.9	87:13
196	9620	80.4	-0.6	0.06+	0.00+	0.39+	84:16	10.3	88:12
197	9623	80.40*	-0.80*	0.06*	0.00*	0.39*	69:31	30.5	ND
198	9871	80.4	-0.6	0.05	0	0.51	80:20	0	ND
199	9874	80.4	-0.6	0.05	0	0.51	83:17	6.3	89:11
200	9876	80.4	-0.6	0.05	0	0.51	81:19	17.1	86:14
201	9879	80.4	-0.6	0.05	0	0.51	72:28	5.7	ND
202	9663	80.40*	-0.80*	0.27*	0.00*	-0.23*	91:9	13.6	78:22
203	9666	80.40*	-0.80*	0.27*	0.00*	-0.23*	92:8	5.1	88:12
204	9682	80.4	-0.6	0.27	0	-0.23	93:7	1.3	92:8
205	9679	80.4	-0.6	0.27	0	-0.23	85:15	5.6	83:17
206	9671	80.4	-0.6	0.27	0	-0.23	86:14	2.5	85:15
207	9675	80.4	-0.6	0.27	0	-0.23	92:8	15.4	92:8
208	9140	80.30*	-0.90*	0.16*	0.00*	0.00*	95:5	3.4	ND
209	10552	80.3	-0.7	0.29	0	-0.27	99:1	0.1	99:1
210	9547	80.3	-0.7	0.24	0	-0.18	92:8	0	ND
211	9546	80.3	-0.7	0.24	0	-0.18	87:13	14.2	85:15
212	9144	80.30*	-0.90*	0.16*	0.00*	0.00*	95:5	2.6	ND
213	9146	80.30*	-0.90*	0.16*	0.00*	0.00*	96:4	3.1	96:4
214	9142	80.30*	-0.90*	0.16*	0.00*	0.00*	97:3	3.4	97:3
215	9758	80.3	-0.7	0.29	0	-0.27	95:5	17.8	84:16
216	9614	80.3	-0.7	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	86:14	6.2	86:14
217	9757	80.3	-0.7	0.29	0	-0.27	98:2	3.9	ND
218	9134	80.3	-0.7	0.16	0	0	94:6	6.7	ND
219	9136	80.30*	-0.90*	0.16*	0.00*	0.00*	96:4	2.2	ND
220	9374	80.3	-0.7	0.23	0	-0.16	77:23	34.8	ND
221	9375	80.3	-0.7	0.23	0	-0.16	76:24	23.2	75:25
222	6135	80.3	-0.7	0.13	0	0.07	87:13	0.3	ND
223	9752	80.3	-0.7	0.29	0	-0.27	95:5	3	ND

[0437]

224	9138	80.30*	-0.90*	0.16*	0.00*	0.00*	95:5	4.6	ND
225	9347	80.3	-0.7	0.23	0	-0.16	89:11	1.8	94:6
226	9617	80.30*	-0.90*	ND	ND	ND	85:15	3.3	89:11
227	9556	80.3	-0.7	0.24	0	-0.18	93:7	0	ND
228	9555	80.3	-0.7	0.24	0	-0.18	92:8	13.4	92:8
229	9553	80.3	-0.7	0.24	0	-0.18	93:7	2.7	88:12
230	9550	80.3	-0.7	0.24	0	-0.18	89:11	19.8	ND
231	9917	80.2	-0.8	0.10+	0.00+	0.20+	58:42	21.2	62:38
232	5995	80.2	-0.8	0.14	0	0.04	49:51	11.6	ND
233	9561	80.2	-0.8	0.21	0	-0.13	97:3	0.3	ND
234	9560	80.2	-0.8	0.21	0	-0.13	91:9	1.3	89:11
235	6098	80.2	-0.8	0	0	0.34	87:13	3.1	ND
236	9641	80.10*	-1.10*	0.11*	0.00*	0.17*	65:35	3.3	ND
237	9432	80.1	-0.9	0.28	0	-0.26	91:9	2.8	82:18
238	9436	80.1	-0.9	0.28	0	-0.26	96:4	0	ND
239	6043	80.1	-0.9	0.13	0	0.07	39:61	6.8	ND
240	6037	80.1	-0.9	0.13	0	0.07	41:59	0.8	ND
241	9440	80.1	-0.9	0.28	0	-0.26	95:5	0	ND
242	9444	80.1	-0.9	0.28	0	-0.26	67:33	66.2	ND
243	9446	80.1	-0.9	0.28	0	-0.26	83:17	24.8	ND
244	9447	80.1	-0.9	0.28	0	-0.26	85:15	23.8	ND
245	9638	80.1	-0.9	0.11+	0.00+	0.17+	76:24	16.7	ND
246	9102	80	-1	0.15	0	0.02	93:7	1.5	ND
247	9978	80	-1	0.14+	0.00+	0.05+	99:1	0.6	ND
248	9579	80.00*	-1.20*	0.28*	0.00*	-0.25*	79:21	14.5	ND
249	9575	80	-1	0.28	0	-0.25	89:11	1.4	89:11
250	9982	80	-1	0.14+	0.00+	0.05+	98:2	0.3	ND
251	6137	80	-1	0.16	0	0	92:8	6.5	ND
252	9122	80	-1	0.13	0	0.1	81:19	8	ND
253	6665	80	-1	0.17	0	-0.04	86:14	4	ND
254	5997	80	-1	0.08	0	0.29	47:53	9.1	ND
255	9743	80	-1	0.28	0	-0.25	86:14	1.4	ND
256	9744	80	-1	0.28	0	-0.25	94:6	15.2	79:21
257	9103	80	-1	0.15	0	0.02	95:5	0.7	ND
258	9486	80	-1	0.23	0	-0.17	92:8	0	ND
259	9487	80	-1	0.23	0	-0.17	93:7	2.9	ND
260	9488	80	-1	0.23	0	-0.17	91:9	1.3	ND
261	9489	80	-1	0.23	0	-0.17	88:12	10.8	ND
262	9109	79.9	-1.1	0.16	0	-0.01	85:15	0.6	ND
263	9645	79.90*	-1.30*	0.14*	0.00*	0.05*	88:12	4	88:12
264	9648	79.9	-1.1	0.14+	0.00+	0.05+	70:30	34.2	ND
265	9888	79.9	-1.1	0.14+	0.00+	0.06+	96:4	4.3	82:18
266	9887	79.9	-1.1	0.14+	0.00+	0.06+	96:4	1.1	ND
267	6054	79.9	-1.1	0.24	0	-0.18	67:33	1.8	ND
268	9092	79.9	-1.1	0.16	0	-0.02	97:3	2	ND
269	9091	79.9	-1.1	0.16	0	-0.02	94:6	3.6	96:4
270	9090	79.9	-1.1	0.16	0	-0.02	95:5	9.9	94:6
271	9338	79.9	-1.1	0.24	0	-0.18	89:11	3.4	ND
272	9339	79.9	-1.1	0.24	0	-0.18	58:42	5.5	72:28
273	9116	79.9	-1.1	0.16	0	-0.02	87:13	0	ND
274	9609	79.80*	-1.40*	ND	ND	ND	79:21	9.1	87:13
275	9606	79.80*	-1.40*	ND	ND	ND	59:41	14.3	ND
276	9602	79.80*	-1.40*	ND	ND	ND	82:18	10.2	81:19
277	9107	79.8	-1.2	0.16	0	-0.01	99:1	6.7	98:2
278	9106	79.8	-1.2	0.16	0	-0.01	90:10	0.5	ND
279	9108	79.80*	-1.40*	0.16*	0.00*	-0.01*	93:7	1.3	ND
280	9850	79.8	-1.2	0.15+	0.00+	0.01+	96:4	10.5	96:4
281	9981	79.8	-1.2	0.12+	0.00+	0.10+	96:4	1.7	ND
282	9495	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	93:7	0.1	ND
283	9492	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	76:24	62.6	ND
284	9491	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	70:30	58.7	ND
285	9498	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	79:21	52.3	ND
286	9889	79.8	-1.2	0.05+	0.00+	0.49+	94:6	8.4	87:13

[0438]

287	9593	79.8	-1.2	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	73:27	4.7	ND
288	9590	79.8	-1.2	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	72:28	6.7	ND
289	9594	79.80*	-1.40*	ND	ND	ND	59:41	22.4	ND
290	9598	79.80*	-1.40*	ND	ND	ND	59:41	26	ND
291	9867	79.8	-1.2	0.14+	0.00+	0.06+	95:5	2.1	ND
292	9868	79.8	-1.2	0.14+	0.00+	0.06+	94:6	10.4	87:13
293	9501	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	92:8	0	ND
294	9500	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	89:11	10.2	ND
295	9849	79.8	-1.2	0.15+	0.00+	0.01+	98:2	2.8	ND
296	9392	79.8	-1.2	0.22	0	-0.15	93:7	2.9	ND
297	9394	79.8	-1.2	0.22	0	-0.15	92:8	13.9	91:9
298	9395	79.8	-1.2	0.22	0	-0.15	93:7	1.3	ND
299	9096	79.8	-1.2	0.17	0	-0.04	96:4	4.5	94:6
300	9095	79.8	-1.2	0.17	0	-0.04	94:6	1.2	96:4
301	9094	79.8	-1.2	0.17	0	-0.04	94:6	10	93:7
302	9986	79.80*	-1.40*	ND	ND	ND	47:53	0	ND
303	9376	79.8	-1.2	0.22	0	-0.15	92:8	0.3	ND
304	9471	79.8	-1.2	0.18	0	-0.07	90:10	0	ND
305	9473	79.8	-1.2	0.18	0	-0.07	93:7	0	ND
306	9890	79.8	-1.2	0.05+	0.00+	0.49+	93:7	14.2	82:18
307	9754	79.8	-1.2	0.3	0	-0.28	86:14	13.3	82:18
308	9380	79.8	-1.2	0.22	0	-0.15	92:8	0.7	84:16
309	9384	79.8	-1.2	0.22	0	-0.15	92:8	0	ND
310	9980	79.8	-1.2	0.16+	0.00+	0.00+	97:3	0.1	ND
311	9985	79.8	-1.2	0.12+	0.00+	0.10+	95:5	2.3	ND
312	9984	79.8	-1.2	0.16+	0.00+	0.00+	97:3	0.5	ND
313	9327	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	99:1	0.5	ND
314	9326	79.8	-1.2	0.24	0	-0.19	94:6	0	ND
315	9328	79.80*	-1.40*	0.24*	0.00*	-0.19*	93:7	0	ND
316	9484	79.8	-1.2	0.18	0	-0.07	92:8	0	ND
317	9481	79.8	-1.2	0.18	0	-0.07	91:9	4.5	ND
318	9483	79.8	-1.2	0.18	0	-0.07	90:10	7.4	ND
319	9388	79.8	-1.2	0.22	0	-0.15	92:8	0	ND
320	9451	79.7	-1.3	0.26	0	-0.23	93:7	0	ND
321	9459	79.7	-1.3	0.26	0	-0.23	92:8	1.2	ND
322	9541	79.7	-1.3	0.22	0	-0.15	91:9	0	ND
323	9468	79.7	-1.3	0.18	0	-0.07	82:18	50.6	ND
324	9469	79.7	-1.3	0.18	0	-0.07	82:18	46.8	ND
325	9544	79.7	-1.3	0.22	0	-0.15	92:8	0	ND
326	9463	79.7	-1.3	0.18	0	-0.07	81:19	47.9	ND
327	9460	79.7	-1.3	0.26	0	-0.23	91:9	3.1	ND
328	9461	79.7	-1.3	0.26	0	-0.23	89:11	0	ND
329	9466	79.7	-1.3	0.18	0	-0.07	85:15	50	ND
330	9464	79.7	-1.3	0.18	0	-0.07	93:7	4.4	ND
331	9465	79.7	-1.3	0.18	0	-0.07	93:7	2.9	ND
332	9824	79.7	-1.3	0.15+	0.00+	0.03+	94:6	11.6	93:7
333	9364	79.7	-1.3	0.15	0	0.01	73:27	0	ND
334	9367	79.7	-1.3	0.15	0	0.01	78:22	0	ND
335	9366	79.7	-1.3	0.15	0	0.01	80:20	0	ND
336	9368	79.7	-1.3	0.15	0	0.01	91:9	0	ND
337	9449	79.7	-1.3	0.26	0	-0.23	82:18	0	ND
338	9778	79.7	-1.3	0.12+	0.00+	0.13+	94:6	0.5	ND
339	9542	79.7	-1.3	0.22	0	-0.15	94:6	0	ND
340	9777	79.7	-1.3	0.12+	0.00+	0.13+	97:3	0.1	ND
341	9852	79.6	-1.4	0.15+	0.00+	0.02+	95:5	9.7	89:11
342	9851	79.6	-1.4	0.15+	0.00+	0.02+	91:9	14.4	90:10
343	9130	79.60*	-1.60*	0.15*	0.00*	0.02*	92:8	5.1	ND
344	9131	79.60*	-1.60*	0.15*	0.00*	0.02*	94:6	3.7	ND
345	9152	79.60*	-1.60*	0.16*	0.00*	-0.01*	96:4	2.3	ND

[0439]

346	9126	79.60*	-1.60*	0.15*	0.00*	0.02*	94:6	2.2	ND
347	9125	79.60*	-1.60*	0.15*	0.00*	0.02*	92:8	2.2	ND
348	9123	79.6	-1.4	0.15	0	0.02	94:6	3.2	ND
349	9684	79.6	-1.4	0.3	0	-0.28	60:40	3.1	ND
350	9683	79.60*	-1.60*	0.30*	0.00*	-0.28*	89:11	6.5	75:25
351	9129	79.60*	-1.60*	0.15*	0.00*	0.02*	94:6	6.4	ND
352	9127	79.60*	-1.60*	0.15*	0.00*	0.02*	94:6	4.3	ND
353	9162	79.60*	-1.60*	0.16*	0.00*	-0.01*	97:3	1.2	ND
354	9160	79.60*	-1.60*	0.16*	0.00*	-0.01*	96:4	3.1	ND
355	9164	79.60*	-1.60*	0.16*	0.00*	-0.01*	97:3	2.6	99:1
356	9150	79.6	-1.4	0.16	0	-0.01	97:3	1.3	37:63
357	9156	79.60*	-1.60*	0.16*	0.00*	-0.01*	96:4	3.5	95:5
358	9154	79.60*	-1.60*	0.16*	0.00*	-0.01*	97:3	2.8	97:3
359	9158	79.60*	-1.60*	0.16*	0.00*	-0.01*	96:4	2.2	ND
360	9426	79.5	-1.5	0.23	0	-0.16	88:12	0	ND
361	9425	79.5	-1.5	0.23	0	-0.16	92:8	0	ND
362	9423	79.5	-1.5	0.23	0	-0.16	93:7	6.3	ND
363	9420	79.5	-1.5	0.23	0	-0.16	90:10	0	ND
364	9979	79.5	-1.5	0.14+	0.00+	0.05+	98:2	0.4	ND
365	9419	79.5	-1.5	0.23	0	-0.16	90:10	0.3	ND
366	9398	79.5	-1.5	0.2	0	-0.12	92:8	1.8	ND
367	9397	79.5	-1.5	0.19	0	-0.08	91:9	3.1	94:6
368	9121	79.5	-1.5	0.13	0	0.08	98:2	3.3	98:2
369	9983	79.5	-1.5	0.14+	0.00+	0.05+	97:3	0.2	ND
370	9750	79.5	-1.5	0.23	0	-0.16	97:3	0	ND
371	9406	79.5	-1.5	0.2	0	-0.12	96:4	0	ND
372	9402	79.5	-1.5	0.2	0	-0.12	90:10	19.1	84:16
373	9830	79.5	-1.5	0.06+	0.00+	0.41+	98:2	2.9	90:10
374	9829	79.5	-1.5	0.06+	0.00+	0.41+	99:1	0.5	ND
375	9120	79.5	-1.5	0.13	0	0.08	53:47	17.4	ND
376	9749	79.5	-1.5	0.23	0	-0.16	87:13	7.1	ND
377	9417	79.5	-1.5	0.2	0	-0.12	73:27	49.1	ND
378	9416	79.5	-1.5	0.2	0	-0.12	91:9	0	ND
379	9414	79.5	-1.5	0.2	0	-0.12	89:11	6.2	94:6
380	9410	79.5	-1.5	0.2	0	-0.12	93:7	3.4	ND
381	9341	79.4	-1.6	0.26	0	-0.22	75:25	4.1	ND
382	9340	79.4	-1.6	0.26	0	-0.22	66:34	1.9	ND
383	9819	79.3	-1.7	0.15+	0.00+	0.03+	97:3	0.4	95:5
384	9564	79.3	-1.7	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	89:11	3.3	ND
385	9562	79.3	-1.7	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	78:22	4.8	ND
386	9814	79.2	-1.8	0.16+	0.00+	-0.01+	93:7	4.5	90:10
387	9332	79.2	-1.8	0.25	0	-0.2	86:14	1.4	ND
388	9330	79.2	-1.8	0.25	0	-0.2	79:21	5.2	ND
389	9114	79.1	-1.9	0.14	0	0.04	90:10	0	ND
390	9113	79.1	-1.9	0.14	0	0.04	74:26	0	ND
391	9748	79.1	-1.9	0.36	0	-0.36	99:1	1.6	ND
392	9747	79.1	-1.9	0.36	0	-0.36	89:11	5.3	78:22
393	10550	79	-2	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	99:1	1.8	99:1
394	9290	79	-2	0.2	0	-0.11	95:5	4.3	95:5
395	9049	79	-2	0.16	0	-0.01	89:11	0.7	ND
396	9827	79	-2	0.17+	0.00+	-0.03+	92:8	6.5	ND
397	9751	79	-2	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	97:3	0.3	ND
398	9067	79	-2	0.18	0	-0.06	96:4	2.3	ND
399	9279	79.00*	-2.20*	0.20*	0.00*	-0.11*	95:5	3.2	ND
400	9283	79	-2	0.2	0	-0.11	95:5	6.4	98:2

[0440]

401	9281	79	-2	0.2	0	-0.11	96:4	2.4	ND
402	9286	79	-2	0.2	0	-0.11	97:3	1.9	97:3
403	9287	79	-2	0.2	0	-0.11	95:5	3	ND
404	9284	79	-2	0.2	0	-0.11	96:4	2.7	ND
405	9169	78.8	-2.2	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	94:6	7.7	ND
406	9168	78.8	-2.2	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	95:5	26.9	ND
407	9818	78.7	-2.3	0.18+	0.00+	-0.07+	90:10	10.5	94:6
408	9277	78.6	-2.4	0.2	0	-0.12	96:4	2.2	ND
409	9275	78.6	-2.4	0.2	0	-0.12	94:6	2.6	ND
410	9273	78.6	-2.4	0.2	0	-0.12	95:5	1.6	ND
411	9271	78.6	-2.4	0.2	0	-0.12	95:5	1.8	ND
412	9211	78.5	-2.5	0.2	0	-0.11	92:8	3.2	ND
413	9213	78.5	-2.5	0.2	0	-0.11	93:7	0.7	ND
414	9212	78.5	-2.5	0.2	0	-0.11	94:6	1	ND
415	9173	78.5	-2.5	0.25	0	-0.21	91:9	0	ND
416	9174	78.5	-2.5	0.25	0	-0.21	93:7	0	ND
417	9175	78.5	-2.5	0.25	0	-0.21	92:8	2.4	ND
418	9823	78.4	-2.6	0.24+	0.00+	-0.18+	94:6	3.4	97:3
419	9210	78.3	-2.7	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	92:8	1.4	ND
420	9042	78.3	ND	0.18	0	ND	98:2	2.2	98:2
421	9816	78.3	-2.7	0.19+	0.00+	-0.09+	96:4	2	ND
422	9256	78.3	-2.7	0.26	0	-0.21	95:5	1.6	ND
423	9821	78.3	-2.7	0.07+	0.00+	0.38+	92:8	4.3	ND
424	9826	78.3	-2.7	0.06+	0.00+	0.43+	86:14	3.5	ND
425	9208	78.3	-2.7	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	92:8	2.9	ND
426	9209	78.3	-2.7	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	94:6	0.5	ND
427	9250	78.3	-2.7	0.26	0	-0.21	95:5	0.6	ND
428	9253	78.3	-2.7	0.26	0	-0.21	95:5	0.4	ND
429	9252	78.3	-2.7	0.26	0	-0.21	95:5	2	ND
430	9255	78.3	-2.7	0.26	0	-0.21	95:5	0.6	ND
431	9316	78.20*	-3.00*	0.18*	0.00*	-0.07*	88:12	3.5	ND
432	9319	78.20*	-3.00*	0.18*	0.00*	-0.07*	90:10	0.7	ND
433	9298	78.20*	-3.00*	0.21*	0.00*	-0.12*	88:12	0.3	ND
434	9302	78.20*	-3.00*	0.21*	0.00*	-0.12*	89:11	1.3	ND
435	9300	78.20*	-3.00*	0.21*	0.00*	-0.12*	62:38	0	ND
436	9304	78.20*	-3.00*	0.21*	0.00*	-0.12*	87:13	8.4	ND
437	9308	78.20*	-3.00*	0.21*	0.00*	-0.12*	89:11	3	ND
438	9820	78.2	-2.8	0.20+	0.00+	-0.10+	97:3	4.2	ND
439	9320	78.20*	-3.00*	0.18*	0.00*	-0.07*	86:14	7	ND
440	9323	78.20*	-3.00*	0.18*	0.00*	-0.07*	91:9	0.9	ND
441	9247	78.1	-2.9	0.28	0	-0.26	92:8	2	ND
442	9248	78.1	-2.9	0.28	0	-0.26	94:6	1.9	ND
443	9249	78.1	-2.9	0.28	0	-0.26	94:6	0.8	ND
444	9075	78.1	-2.9	0.17	0	-0.03	97:3	1.9	ND
445	9828	78	-3	0.14+	0.00+	0.07+	96:4	0.6	96:4
446	9041	77.8	ND	0.14	0	ND	80:20	3.2	80:20
447	9815	77.8	-3.2	0.16+	0.00+	-0.01+	97:3	9.4	98:2
448	9613	77.8	-3.2	0.12+	0.00+	0.12+	96:4	0.4	ND
449	9170	77.8	-3.2	0.27	0	-0.24	92:8	0	ND
450	9171	77.8	-3.2	0.27	0	-0.24	91:9	0	ND
451	9172	77.8	-3.2	0.27	0	-0.24	93:7	0	ND
452	9825	77.7	-3.3	0.15+	0.00+	0.01+	87:13	26.1	91:9
453	9822	77.7	-3.3	0.11+	0.00+	0.17+	93:7	4.1	ND

[0441]

454	9734	77.7	-3.3	0.26	0	-0.22	91.9	4.7	88:12
455	9817	77.5	-3.5	0.18+	0.00+	-0.05+	94.6	3.3	ND
456	9064	77.2	-3.8	0.17	0	-0.05	98:2	0.6	ND
457	9905	76.8	-4.2	0.10+	0.00+	0.20+	96:4	0.4	ND
458	9198	76.4	-4.6	0.28	0	-0.25	90:10	4.6	ND
459	9199	76.4	-4.6	0.28	0	-0.25	87:13	2.4	ND
460	9196	76.4	-4.6	0.28	0	-0.25	88:12	0.9	ND
461	9202	76.4	-4.6	0.28	0	-0.25	84:16	2.6	ND
462	9201	76.4	-4.6	0.28	0	-0.25	85:15	1.8	ND
463	9205	76.4	-4.6	0.28	0	-0.25	86:14	5.5	ND
464	9065	76.3	-4.7	0.18	0	-0.05	98:2	0.2	ND
465	9044	75.8	ND	0.18	0	ND	86:14	6	78:22
466	9112	74.8	-6.2	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	ND, 낮은 Fab 포획	27:73	0	ND
467	9372	74.5	-6.5	0.27	0	-0.24	81:19	33	ND
468	9373	74.5	-6.5	0.27	0	-0.24	86:14	3.8	94:6
469	9043	74.1	ND	0.16	0	ND	96:4	0.1	ND
470	9518	ND	ND	0.2	0	-0.1	95:5	3.1	94:6
471	9513	ND	ND	0.26	0	-0.21	92:8	3.4	ND
472	9516	ND	ND	0.26	0	-0.21	94:6	0	ND
473	9515	ND	ND	0.26	0	-0.21	95:5	0	ND
474	9214	ND	ND	0.19	0	-0.08	85:15	5	ND
475	9217	ND	ND	0.19	0	-0.08	82:18	0.1	ND
476	9216	ND	ND	0.19	0	-0.08	79:21	0	ND
477	9219	ND	ND	0.19	0	-0.08	84:16	2.4	ND
478	9358	ND	ND	0.18	0	-0.07	79:21	0	ND
479	9359	ND	ND	0.16	0	-0.01	74:26	0	ND
480	9357	ND	ND	0.18	0	-0.07	80:20	0	ND
481	9351	ND	ND	0.2	0	-0.1	84:16	0	ND
482	9352	ND	ND	0.2	0	-0.1	90:10	1.9	ND
483	9353	ND	ND	0.2	0	-0.1	89:11	1.8	ND
484	9354	ND	ND	0.17	0	-0.04	81:19	0	ND
485	9350	ND	ND	0.2	0	-0.1	82:18	0	ND
486	9269	ND	ND	0.31	0	-0.29	87:13	1.2	ND
487	9266	ND	ND	0.31	0	-0.29	84:16	1.9	ND
488	9267	ND	ND	0.31	0	-0.29	62:38	0	ND
489	9260	ND	ND	0.24	0	-0.19	63:37	0	ND
490	9262	ND	ND	0.24	0	-0.19	85:15	1.1	ND
491	9263	ND	ND	0.24	0	-0.19	88:12	3.3	ND
492	9220	ND	ND	0.19	0	-0.08	81:19	7.6	ND
493	9225	ND	ND	0.16	0	-0.02	83:17	0.1	ND
494	9228	ND	ND	0.16	0	-0.02	76:24	0	ND
495	9229	ND	ND	0.16	0	-0.02	87:13	3.3	ND
496	9185	ND	ND	0.13	0	0.09	69:31	0	ND
497	9349	ND	ND	0.15	0	0.03	86:14	3	ND
498	9348	ND	ND	0.15	0	0.03	82:18	1.3	ND
499	9505	ND	ND	0.26	0	-0.21	94:6	0	ND
500	9503	ND	ND	0.26	0	-0.21	88:12	16.2	ND
501	10548	ND	ND	ND	ND	ND	96:4	3.2	97:3
502	10546	ND	ND	ND	ND	ND	95:5	2.4	ND
503	10547	ND	ND	ND	ND	ND	93:7	1.4	93:7
504	10545	ND	ND	ND	ND	ND	91:9	2.6	88:12
505	9521	ND	ND	0.2	0	-0.1	97:3	2.7	ND
506	9520	ND	ND	0.2	0	-0.1	95:5	0	ND
507	9176	ND	ND	0.22	0	-0.15	83:17	0	ND
508	9178	ND	ND	0.22	0	-0.15	83:17	0	ND
509	9179	ND	ND	0.22	0	-0.15	78:22	0	ND
510	9362	ND	ND	0.16	0	-0.01	80:20	0	ND
511	9270	ND	ND	0.31	0	-0.29	88:12	1.2	ND
512	9237	ND	ND	0.22	0	-0.15	89:11	5.5	ND
513	9236	ND	ND	0.22	0	-0.15	89:11	1.9	ND
514	9234	ND	ND	0.22	0	-0.15	86:14	1.9	ND

[0442]

515	9239	ND	ND	0.22	0	-0.15	89:11	2.4	ND
516	9243	ND	ND	0.22	0	-0.15	87:13	1.2	ND
517	9240	ND	ND	0.22	0	-0.15	87:13	2.4	ND
518	9538	ND	ND	0.17	0	-0.04	85:15	0	ND
519	9344	ND	ND	0.27	0	-0.23	94:6	5.4	ND
520	9361	ND	ND	0.16	0	-0.01	83:17	0	ND
521	9188	ND	ND	0.13	0	0.09	63:37	0	ND
522	9226	ND	ND	0.16	0	-0.02	67:33	0	ND
523	9181	ND	ND	0.22	0	-0.15	85:15	0	ND
524	9536	ND	ND	0.17	0	-0.04	88:12	0	ND
525	9523	ND	ND	0.2	0	-0.1	93:7	9.8	91:9
526	9526	ND	ND	0.17	0	-0.04	80:20	0	ND
527	9257	ND	ND	0.24	0	-0.19	84:16	10	ND
528	9524	ND	ND	0.2	0	-0.1	95:5	4	ND
529	9259	ND	ND	0.24	0	-0.19	84:16	2.5	ND

\* 은 부착된 L쇄 태그 (HA 또는 FLAG)의 존재/부재 하에서만 상이한 기타 Fab 이종이량체 유래의 측정 값을 표시함.

\*\* 는 333 (H1), 250 (L1), 749 (L2) LCCA 실험 유래의 값임.

\*\*\* 는 333 (H1), 100 (L1), 899 (L2) LCCA 실험 유래의 값임.

ND는 이용가능한 데이터가 없음을 표시함.

[0443]

표 13a. 86:14의 올바른 쌍형성 : 오류쌍형성 Fab 이중이량체의 LCCA 평균 성능 기준을 만족한 설계의 LCCA 성능

클러스터	고유 식별자 ***	Lcca 평균 성능 (즉, $0.5(\ln(r1/f1) + \ln(r2/f2))$ )	H1L1:H1L2 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r1/f1)^*$	H1L1:H1L2 정규화 중앙값 비*	정규화된 비율의 H1L1:H1L2 범위*	H1L1:H1L2 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r1/f1)^{**}$	H1L1:H1L2 정규화 중앙값 비**	H2L2:H2L1 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r2/f2)^*$	H2L2:H2L1 정규화 중앙값 비*	정규화된 비율의 H2L2:H2L1 범위*	H2L2:H2L1 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r2/f2)^{**}$	H2L2:H2L1 정규화 중앙값 비**
1	9134-9521	3.19	2.8	94:6	6.7	NA	NA	3.57	97:3	2.7	NA	NA
1	9123-9521	3.12	2.67	94:6	3.2	NA	NA	3.57	97:3	2.7	NA	NA
1	9150-9523	3.08	3.52	97:3	1.3	-0.52	37:63	2.64	93:7	9.8	2.36	91:9
1	9152-9515	3.065	3.28	96:4	2.3	NA	NA	2.86	95:5	0	NA	NA
1	9154-9394	3.03	3.61	97:3	2.8	3.39	97:3	2.45	92:8	13.9	2.32	91:9
1	9164-9555	3.025	3.64	97:3	2.6	4.37	99:1	2.41	92:8	13.4	2.45	92:8
1	9146-9553	2.915	3.26	96:4	3.1	3.3	96:4	2.57	93:7	2.7	2	88:12
1	9162-9425	2.875	3.34	97:3	1.2	NA	NA	2.41	92:8	0	NA	NA
1	9164-9500	2.875	3.64	97:3	2.6	NA	NA	2.11	89:11	10.2	NA	NA
1	9154-9353	2.85	3.61	97:3	2.8	NA	NA	2.09	89:11	1.8	NA	NA
1	9152-9460	2.815	3.28	96:4	2.3	NA	NA	2.36	91:9	3.1	NA	NA
1	9160-9416	2.805	3.26	96:4	3.1	NA	NA	2.34	91:9	0	NA	NA
1	9136-9513	2.8	3.1	96:4	2.2	NA	NA	2.5	92:8	3.4	NA	NA
1	9136-9459	2.755	3.1	96:4	2.2	NA	NA	2.42	92:8	1.2	NA	NA
1	9144-9423	2.735	2.9	95:5	2.6	NA	NA	2.57	93:7	6.3	NA	NA
1	9158-9483	2.73	3.27	96:4	2.2	NA	NA	2.2	90:10	7.4	NA	NA
1	9142-9414	2.73	3.39	97:3	3.4	3.32	97:3	2.07	89:11	6.2	2.83	94:6
1	9138-9392	2.73	2.95	95:5	4.6	NA	NA	2.53	93:7	2.9	NA	NA
1	9156-9397	2.705	3.11	96:4	3.5	3	95:5	2.3	91:9	3.1	2.73	94:6
1	9140-9481	2.655	2.98	95:5	3.4	NA	NA	2.33	91:9	4.5	NA	NA
1	9131-9553	2.63	2.7	94:6	3.7	NA	NA	2.57	93:7	2.7	NA	NA
1	9164-9446	2.6	3.64	97:3	2.6	NA	NA	1.56	83:17	24.8	NA	NA
1	9126-9392	2.59	2.67	94:6	2.2	NA	NA	2.53	93:7	2.9	NA	NA
1	9138-9352	2.58	2.95	95:5	4.6	NA	NA	2.22	90:10	1.9	NA	NA
1	9127-9481	2.54	2.75	94:6	4.3	NA	NA	2.33	91:9	4.5	NA	NA
1	9130-9423	2.52	2.47	92:8	5.1	NA	NA	2.57	93:7	6.3	NA	NA
1	9158-9538	2.515	3.27	96:4	2.2	NA	NA	1.76	85:15	0	NA	NA
1	9150-9468	2.51	3.52	97:3	1.3	NA	NA	1.5	82:18	50.6	NA	NA

[0444]

1	9125-9513	2.48	2.46	92:8	2.2	NA	NA	2.5	92:8	3.4	NA	NA
1	9140-9536	2.465	2.98	95:5	3.4	NA	NA	1.95	88:12	0	NA	NA
1	9126-9352	2.44	2.67	94:6	2.2	NA	NA	2.22	90:10	1.9	NA	NA
1	9164-9367	2.44	3.64	97:3	2.6	NA	NA	1.24	78:22	0	NA	NA
1	9125-9459	2.435	2.46	92:8	2.2	NA	NA	2.42	92:8	1.2	NA	NA
1	9142-9357	2.4	3.39	97:3	3.4	NA	NA	1.41	80:20	0	NA	NA
1	9129-9414	2.395	2.72	94:6	6.4	NA	NA	2.07	89:11	6.2	NA	NA
1	9162-9362	2.37	3.34	97:3	1.2	NA	NA	1.4	80:20	0	NA	NA
1	9127-9536	2.35	2.75	94:6	4.3	NA	NA	1.95	88:12	0	NA	NA
1	9146-9366	2.325	3.26	96:4	3.1	NA	NA	1.39	80:20	0	NA	NA
1	9160-9358	2.31	3.26	96:4	3.1	NA	NA	1.35	79:21	0	NA	NA
1	9146-9498	2.3	3.26	96:4	3.1	NA	NA	1.33	79:21	52.3	NA	NA
1	9156-9354	2.265	3.11	96:4	3.5	NA	NA	1.42	81:19	0	NA	NA
1	9134-9466	2.255	2.8	94:6	6.7	NA	NA	1.7	85:15	50	NA	NA
1	9144-9361	2.25	2.9	95:5	2.6	NA	NA	1.6	83:17	0	NA	NA
1	9123-9466	2.185	2.67	94:6	3.2	NA	NA	1.7	85:15	50	NA	NA
1	9129-9357	2.065	2.72	94:6	6.4	NA	NA	1.41	80:20	0	NA	NA
1	9131-9366	2.04	2.7	94:6	3.7	NA	NA	1.39	80:20	0	NA	NA
1	9130-9361	2.035	2.47	92:8	5.1	NA	NA	1.6	83:17	0	NA	NA
1	9131-9498	2.015	2.7	94:6	3.7	NA	NA	1.33	79:21	52.3	NA	NA
1	9146-9444	1.99	3.26	96:4	3.1	NA	NA	0.72	67:33	66.2	NA	NA
2	9279-9518	2.945	3.03	95:5	3.2	NA	NA	2.86	95:5	3.1	NA	NA
2	9286-9402	2.84	3.47	97:3	1.9	3.39	97:3	2.21	90:10	19.1	1.64	84:16
2	9287-9486	2.735	3.03	95:5	3	NA	NA	2.44	92:8	0	NA	NA
2	9283-9380	2.7	2.93	95:5	6.4	3.99	98:2	2.47	92:8	0.7	1.66	84:16
2	9273-9398	2.7	3	95:5	1.6	NA	NA	2.4	92:8	1.8	NA	NA
2	9252-9380	2.67	2.87	95:5	2	NA	NA	2.47	92:8	0.7	NA	NA
2	9323-9440	2.67	2.34	91:9	0.9	NA	NA	2.99	95:5	0	NA	NA
2	9287-9541	2.665	3.03	95:5	3	NA	NA	2.3	91:9	0	NA	NA
2	9271-9376	2.66	2.92	95:5	1.8	NA	NA	2.4	92:8	0.3	NA	NA
2	9284-9471	2.655	3.09	96:4	2.7	NA	NA	2.22	90:10	0	NA	NA
2	9290-9432	2.65	3.04	95:5	4.3	3.02	95:5	2.26	91:9	2.8	1.49	82:18

[0445]

2	9256-9432	2.645	3.03	95:5	1.6	NA	NA	2.26	91:9	2.8	NA	NA
2	9253-9471	2.63	3.04	95:5	0.4	NA	NA	2.22	90:10	0	NA	NA
2	9302-9406	2.61	2.12	89:11	1.3	NA	NA	3.1	96:4	0	NA	NA
2	9287-9420	2.605	3.03	95:5	3	NA	NA	2.18	90:10	0	NA	NA
2	9308-9436	2.58	2.08	89:11	3	NA	NA	3.08	96:4	0	NA	NA
2	9255-9402	2.575	2.94	95:5	0.6	NA	NA	2.21	90:10	19.1	NA	NA
2	9248-9398	2.56	2.72	94:6	1.9	NA	NA	2.4	92:8	1.8	NA	NA
2	9209-9398	2.545	2.69	94:6	0.5	NA	NA	2.4	92:8	1.8	NA	NA
2	9281-9503	2.525	3.1	96:4	2.4	NA	NA	1.95	88:12	16.2	NA	NA
2	9263-9436	2.51	1.95	88:12	3.3	NA	NA	3.08	96:4	0	NA	NA
2	9275-9419	2.505	2.81	94:6	2.6	NA	NA	2.2	90:10	0.3	NA	NA
2	9212-9402	2.495	2.78	94:6	1	NA	NA	2.21	90:10	19.1	NA	NA
2	9211-9380	2.49	2.51	92:8	3.2	NA	NA	2.47	92:8	0.7	NA	NA
2	9270-9440	2.47	1.95	88:12	1.2	NA	NA	2.99	95:5	0	NA	NA
2	9229-9440	2.465	1.94	87:13	3.3	NA	NA	2.99	95:5	0	NA	NA
2	9250-9503	2.465	2.98	95:5	0.6	NA	NA	1.95	88:12	16.2	NA	NA
2	9290-9546	2.46	3.04	95:5	4.3	3.02	95:5	1.88	87:13	14.2	1.75	85:15
2	9247-9376	2.455	2.51	92:8	2	NA	NA	2.4	92:8	0.3	NA	NA
2	9256-9546	2.455	3.03	95:5	1.6	NA	NA	1.88	87:13	14.2	NA	NA
2	9323-9495	2.455	2.34	91:9	0.9	NA	NA	2.56	93:7	0.1	NA	NA
2	9213-9432	2.45	2.65	93:7	0.7	NA	NA	2.26	91:9	2.8	NA	NA
2	9262-9406	2.44	1.77	85:15	1.1	NA	NA	3.1	96:4	0	NA	NA
2	9181-9406	2.43	1.76	85:15	0	NA	NA	3.1	96:4	0	NA	NA
2	9208-9376	2.415	2.44	92:8	2.9	NA	NA	2.4	92:8	0.3	NA	NA
2	9173-9380	2.4	2.33	91:9	0	NA	NA	2.47	92:8	0.7	NA	NA
2	9170-9376	2.39	2.38	92:8	0	NA	NA	2.4	92:8	0.3	NA	NA
2	9196-9516	2.39	2.02	88:12	0.9	NA	NA	2.76	94:6	0	NA	NA
2	9319-9410	2.385	2.15	90:10	0.7	NA	NA	2.63	93:7	3.4	NA	NA
2	9171-9398	2.38	2.36	91:9	0	NA	NA	2.4	92:8	1.8	NA	NA
2	9219-9406	2.375	1.66	84:16	2.4	NA	NA	3.1	96:4	0	NA	NA
2	9174-9402	2.37	2.53	93:7	0	NA	NA	2.21	90:10	19.1	NA	NA
2	9198-9395	2.365	2.17	90:10	4.6	NA	NA	2.57	93:7	1.3	NA	NA

[0446]

2	9175-9432	2.345	2.44	92:8	2.4	NA	NA	2.26	91:9	2.8	NA	NA
2	9236-9395	2.33	2.08	89:11	1.9	NA	NA	2.57	93:7	1.3	NA	NA
2	9281-9449	2.325	3.1	96:4	2.4	NA	NA	1.55	82:18	0	NA	NA
2	9234-9516	2.3	1.84	86:14	1.9	NA	NA	2.76	94:6	0	NA	NA
2	9308-9547	2.29	2.08	89:11	3	NA	NA	2.5	92:8	0	NA	NA
2	9304-9542	2.29	1.89	87:13	8.4	NA	NA	2.7	94:6	0	NA	NA
2	9243-9556	2.27	1.93	87:13	1.2	NA	NA	2.61	93:7	0	NA	NA
2	9250-9449	2.265	2.98	95:5	0.6	NA	NA	1.55	82:18	0	NA	NA
2	9213-9546	2.26	2.65	93:7	0.7	NA	NA	1.88	87:13	14.2	NA	NA
2	9269-9410	2.26	1.9	87:13	1.2	NA	NA	2.63	93:7	3.4	NA	NA
2	9237-9484	2.255	2.12	89:11	5.5	NA	NA	2.39	92:8	0	NA	NA
2	9270-9495	2.255	1.95	88:12	1.2	NA	NA	2.56	93:7	0.1	NA	NA
2	9220-9436	2.255	1.44	81:19	7.6	NA	NA	3.08	96:4	0	NA	NA
2	9229-9495	2.25	1.94	87:13	3.3	NA	NA	2.56	93:7	0.1	NA	NA
2	9284-9526	2.25	3.09	96:4	2.7	NA	NA	1.41	80:20	0	NA	NA
2	9279-9463	2.235	3.03	95:5	3.2	NA	NA	1.45	81:19	47.9	NA	NA
2	9304-9487	2.235	1.89	87:13	8.4	NA	NA	2.59	93:7	2.9	NA	NA
2	9323-9550	2.225	2.34	91:9	0.9	NA	NA	2.1	89:11	19.8	NA	NA
2	9214-9505	2.225	1.71	85:15	5	NA	NA	2.74	94:6	0	NA	NA
2	9253-9526	2.225	3.04	95:5	0.4	NA	NA	1.41	80:20	0	NA	NA
2	9263-9547	2.22	1.95	88:12	3.3	NA	NA	2.5	92:8	0	NA	NA
2	9271-9350	2.22	2.92	95:5	1.8	NA	NA	1.52	82:18	0	NA	NA
2	9316-9388	2.215	2	88:12	3.5	NA	NA	2.42	92:8	0	NA	NA
2	9298-9384	2.215	2.01	88:12	0.3	NA	NA	2.41	92:8	0	NA	NA
2	9243-9501	2.2	1.93	87:13	1.2	NA	NA	2.47	92:8	0	NA	NA
2	9257-9505	2.195	1.65	84:16	10	NA	NA	2.74	94:6	0	NA	NA
2	9205-9556	2.195	1.78	86:14	5.5	NA	NA	2.61	93:7	0	NA	NA
2	9176-9505	2.18	1.62	83:17	0	NA	NA	2.74	94:6	0	NA	NA
2	9175-9546	2.155	2.44	92:8	2.4	NA	NA	1.88	87:13	14.2	NA	NA
2	9214-9451	2.15	1.71	85:15	5	NA	NA	2.59	93:7	0	NA	NA
2	9199-9484	2.145	1.9	87:13	2.4	NA	NA	2.39	92:8	0	NA	NA
2	9240-9544	2.135	1.87	87:13	2.4	NA	NA	2.4	92:8	0	NA	NA

[0447]

2	9205-9501	2.125	1.78	86:14	5.5	NA	NA	2.47	92:8	0	NA	NA
2	9257-9451	2.12	1.65	84:16	10	NA	NA	2.59	93:7	0	NA	NA
2	9243-9368	2.11	1.93	87:13	1.2	NA	NA	2.29	91:9	0	NA	NA
2	9176-9451	2.105	1.62	83:17	0	NA	NA	2.59	93:7	0	NA	NA
2	9196-9461	2.06	2.02	88:12	0.9	NA	NA	2.1	89:11	0	NA	NA
2	9217-9473	2.055	1.52	82:18	0.1	NA	NA	2.59	93:7	0	NA	NA
2	9320-9488	2.05	1.82	86:14	7	NA	NA	2.28	91:9	1.3	NA	NA
2	9266-9388	2.045	1.67	84:16	1.9	NA	NA	2.42	92:8	0	NA	NA
2	9202-9544	2.04	1.68	84:16	2.6	NA	NA	2.4	92:8	0	NA	NA
2	9205-9368	2.035	1.78	86:14	5.5	NA	NA	2.29	91:9	0	NA	NA
2	9259-9384	2.035	1.67	84:16	2.5	NA	NA	2.41	92:8	0	NA	NA
2	9290-9364	2.03	3.04	95:5	4.3	NA	NA	1.02	73:27	0	NA	NA
2	9256-9364	2.025	3.03	95:5	1.6	NA	NA	1.02	73:27	0	NA	NA
2	9270-9550	2.025	1.95	88:12	1.2	NA	NA	2.1	89:11	19.8	NA	NA
2	9229-9550	2.02	1.94	87:13	3.3	NA	NA	2.1	89:11	19.8	NA	NA
2	9247-9350	2.015	2.51	92:8	2	NA	NA	1.52	82:18	0	NA	NA
2	9178-9384	2	1.59	83:17	0	NA	NA	2.41	92:8	0	NA	NA
2	9225-9388	1.99	1.56	83:17	0.1	NA	NA	2.42	92:8	0	NA	NA
2	9208-9350	1.975	2.44	92:8	2.9	NA	NA	1.52	82:18	0	NA	NA
2	9234-9461	1.97	1.84	86:14	1.9	NA	NA	2.1	89:11	0	NA	NA
2	9220-9547	1.965	1.44	81:19	7.6	NA	NA	2.5	92:8	0	NA	NA
2	9290-9491	1.95	3.04	95:5	4.3	NA	NA	0.86	70:30	58.7	NA	NA
2	9170-9350	1.95	2.38	92:8	0	NA	NA	1.52	82:18	0	NA	NA
2	9256-9491	1.945	3.03	95:5	1.6	NA	NA	0.86	70:30	58.7	NA	NA
2	9275-9359	1.94	2.81	94:6	2.6	NA	NA	1.07	74:26	0	NA	NA
2	9179-9473	1.915	1.24	78:22	0	NA	NA	2.59	93:7	0	NA	NA
2	9240-9489	1.915	1.87	87:13	2.4	NA	NA	1.96	88:12	10.8	NA	NA
2	9240-9426	1.91	1.87	87:13	2.4	NA	NA	1.95	88:12	0	NA	NA
2	9228-9410	1.89	1.16	76:24	0	NA	NA	2.63	93:7	3.4	NA	NA
2	9216-9384	1.86	1.31	79:21	0	NA	NA	2.41	92:8	0	NA	NA
2	9298-9351	1.83	2.01	88:12	0.3	NA	NA	1.64	84:16	0	NA	NA
2	9213-9364	1.83	2.65	93:7	0.7	NA	NA	1.02	73:27	0	NA	NA

[0448]

2	9202-9489	1.82	1.68	84:16	2.6	NA	NA	1.96	88:12	10.8	NA	NA
2	9243-9447	1.815	1.93	87:13	1.2	NA	NA	1.7	85:15	23.8	NA	NA
2	9202-9426	1.815	1.68	84:16	2.6	NA	NA	1.95	88:12	0	NA	NA
3	9338-9748	3.335	4.42	99:1	1.6	NA	NA	2.12	89:11	3.4	NA	NA
3	9372-9748	2.995	4.42	99:1	1.6	NA	NA	1.44	81:19	33	NA	NA
3	6054-9327	2.865	4.81	99:1	0.5	NA	NA	0.72	67:33	1.8	NA	NA
3	9338-9750	2.86	3.6	97:3	0	NA	NA	2.12	89:11	3.4	NA	NA
3	9334-9747	2.795	2.08	89:11	5.3	1.25	78:22	3.51	97:3	2.4	2.98	95:5
3	9121-9373	2.78	3.72	98:2	3.3	3.99	98:2	1.84	86:14	3.8	2.69	94:6
3	9334-9749	2.685	1.86	87:13	7.1	NA	NA	3.51	97:3	2.4	NA	NA
3	9815-9825	2.66	3.43	97:3	9.4	3.69	98:2	1.89	87:13	26.1	2.34	91:9
3	9815-9826	2.625	3.43	97:3	9.4	NA	NA	1.82	86:14	3.5	NA	NA
3	9816-9825	2.535	3.18	96:4	2	NA	NA	1.89	87:13	26.1	NA	NA
3	9372-9750	2.52	3.6	97:3	0	NA	NA	1.44	81:19	33	NA	NA
3	9816-9826	2.5	3.18	96:4	2	NA	NA	1.82	86:14	3.5	NA	NA
3	9107-9339	2.475	4.62	99:1	6.7	3.87	98:2	0.33	58:42	5.5	0.93	72:28
3	9066-9335	2.475	2.52	93:7	2.7	3.06	96:4	2.43	92:8	2.8	2.89	95:5
3	6048-9326	2.415	2.79	94:6	0	NA	NA	2.04	88:12	4	NA	NA
3	9328-9332	2.175	2.53	93:7	0	NA	NA	1.82	86:14	1.4	NA	NA
3	9122-9371	2.035	1.44	81:19	8	NA	NA	2.63	93:7	2	NA	NA
3	9104-9336	2.02	2.23	90:10	1.8	NA	NA	1.8	86:14	1.9	NA	NA
3	9108-9330	1.945	2.54	93:7	1.3	NA	NA	1.35	79:21	5.2	NA	NA
3	9106-9337	1.885	2.16	90:10	0.5	NA	NA	1.6	83:17	2.5	NA	NA
3	9369-9747	1.86	2.08	89:11	5.3	NA	NA	1.64	84:16	56.1	NA	NA
3	9109-9332	1.8	1.77	85:15	0.6	NA	NA	1.82	86:14	1.4	NA	NA
4	9168-9342	3.39	2.99	95:5	26.9	NA	NA	3.51	97:3	3.1	NA	NA
4	9169-9344	2.69	2.67	94:6	7.7	NA	NA	2.71	94:6	5.4	NA	NA
4	9114-9344	2.47	2.23	90:10	0	NA	NA	2.71	94:6	5.4	NA	NA
4	6098-9118	2.4	2.88	95:5	1.9	NA	NA	1.93	87:13	3.1	NA	NA
4	9113-9342	2.28	1.05	74:26	0	NA	NA	3.51	97:3	3.1	NA	NA
4	9117-9374	2.265	3.34	97:3	1.2	NA	NA	1.19	77:23	34.8	NA	NA
4	9119-9375	2.23	3.33	97:3	1.7	3.32	97:3	1.13	76:24	23.2	1.12	75:25

[0449]

4	9111-9347	2.215	2.3	91:9	4.3	3.67	98:2	2.13	89:11	1.8	2.69	94:6
5	9116-9349	1.89	1.93	87:13	0	NA	NA	1.85	86:14	3	NA	NA
6	9075-9745	3.245	3.43	97:3	1.9	NA	NA	3.05	95:5	0.1	NA	NA
6	9745-9905	3.185	3.05	95:5	0.1	NA	NA	3.31	96:4	0.4	NA	NA
6	9075-9746	3.13	3.43	97:3	1.9	NA	NA	2.83	94:6	0.1	NA	NA
6	9746-9905	3.07	2.83	94:6	0.1	NA	NA	3.31	96:4	0.4	NA	NA
6	9814-9828	2.96	2.66	93:7	4.5	2.16	90:10	3.26	96:4	0.6	3.26	96:4
6	9813-9828	2.895	2.53	93:7	3.6	2.09	89:11	3.26	96:4	0.6	3.26	96:4
6	10547-10549	2.88	2.57	93:7	1.4	2.54	93:7	3.19	96:4	2.9	2.54	93:7
6	10545-10549	2.755	3.19	96:4	2.9	2.54	93:7	2.32	91:9	2.6	2	88:12
6	9814-9824	2.695	2.66	93:7	4.5	2.16	90:10	2.73	94:6	11.6	2.52	93:7
6	10547-10551	2.675	2.57	93:7	1.4	2.54	93:7	2.78	94:6	1.1	2.42	92:8
6	9813-9824	2.63	2.53	93:7	3.6	2.09	89:11	2.73	94:6	11.6	2.52	93:7
6	10545-10551	2.55	2.78	94:6	1.1	2.42	92:8	2.32	91:9	2.6	2	88:12
7	9060-9756	2.89	3.79	98:2	2.7	3.38	97:3	1.99	88:12	0.9	1.92	87:13
7	9054-9060	2.835	1.88	87:13	5	1.85	86:14	3.79	98:2	2.7	3.38	97:3
7	9053-9058	2.685	1.71	85:15	7.6	2.31	91:9	3.66	97:3	2	2.96	95:5
7	9058-9755	2.44	3.66	97:3	2	2.96	95:5	1.22	77:23	3.2	1.39	80:20
8	9820-9823	3.175	3.58	97:3	4.2	NA	NA	2.77	94:6	3.4	NA	NA
8	9819-9823	3.135	3.5	97:3	0.4	2.96	95:5	2.77	94:6	3.4	3.55	97:3
8	9820-9822	3.11	3.58	97:3	4.2	NA	NA	2.64	93:7	4.1	NA	NA
8	9819-9822	3.07	3.5	97:3	0.4	NA	NA	2.64	93:7	4.1	NA	NA
8	9820-9821	3.03	3.58	97:3	4.2	NA	NA	2.48	92:8	4.3	NA	NA
8	9820-9827	3.005	3.58	97:3	4.2	NA	NA	2.43	92:8	6.5	NA	NA
8	9819-9821	2.99	3.5	97:3	0.4	NA	NA	2.48	92:8	4.3	NA	NA
8	9819-9827	2.965	3.5	97:3	0.4	NA	NA	2.43	92:8	6.5	NA	NA
8	9817-9823	2.725	2.68	94:6	3.3	NA	NA	2.77	94:6	3.4	NA	NA
8	9817-9822	2.66	2.68	94:6	3.3	NA	NA	2.64	93:7	4.1	NA	NA
8	9817-9821	2.58	2.68	94:6	3.3	NA	NA	2.48	92:8	4.3	NA	NA
8	9817-9827	2.555	2.68	94:6	3.3	NA	NA	2.43	92:8	6.5	NA	NA
8	9818-9823	2.485	2.2	90:10	10.5	2.71	94:6	2.77	94:6	3.4	3.55	97:3
8	9818-9822	2.42	2.2	90:10	10.5	NA	NA	2.64	93:7	4.1	NA	NA

[0450]

8	9818-9821	2.34	2.2	90:10	10.5	NA	NA	2.48	92:8	4.3	NA	NA
8	9818-9827	2.315	2.2	90:10	10.5	NA	NA	2.43	92:8	6.5	NA	NA
9	10548-10550	4.01	3.13	96:4	3.2	3.51	97:3	4.89	99:1	1.8	4.59	99:1
9	10548-10552	3.94	3.13	96:4	3.2	3.51	97:3	4.75	99:1	0.1	5	99:1
9	10546-10550	3.93	2.97	95:5	2.4	NA	NA	4.89	99:1	1.8	NA	NA
9	10546-10552	3.86	2.97	95:5	2.4	NA	NA	4.75	99:1	0.1	NA	NA
9	9077-9611	3.73	2.33	91:9	2.1	1.38	80:20	5	99:1	4.6	5	99:1
9	9065-9751	3.61	3.88	98:2	0.2	NA	NA	3.33	97:3	0.3	NA	NA
9	9064-9751	3.5	3.67	98:2	0.6	NA	NA	3.33	97:3	0.3	NA	NA
9	9065-9752	3.415	3.88	98:2	0.2	NA	NA	2.95	95:5	3	NA	NA
9	9078-9612	3.41	2.49	92:8	3.7	1.74	85:15	4.33	99:1	2.7	4.33	99:1
9	9076-9610	3.375	1.21	77:23	5.2	1.5	82:18	5	99:1	1.8	3.75	98:2
9	9064-9752	3.305	3.67	98:2	0.6	NA	NA	2.95	95:5	3	NA	NA
9	9074-9753	2.845	3.62	97:3	1.4	4.29	99:1	2.07	89:11	4.9	1.2	77:23
9	9753-9760	2.83	2.07	89:11	4.9	1.2	77:23	3.59	97:3	2.8	2.86	95:5
9	9074-9754	2.715	3.62	97:3	1.4	4.29	99:1	1.81	86:14	13.3	1.54	82:18
9	9754-9760	2.7	1.81	86:14	13.3	1.54	82:18	3.59	97:3	2.8	2.86	95:5
10	9095-9561	3.2	2.81	94:6	1.2	NA	NA	3.59	97:3	0.3	NA	NA
10	9094-9559	2.995	2.82	94:6	10	NA	NA	3.17	96:4	1.4	NA	NA
10	9099-9564	2.735	3.38	97:3	11.1	NA	NA	2.09	89:11	3.3	NA	NA
10	9096-9564	2.585	3.08	96:4	4.5	NA	NA	2.09	89:11	3.3	NA	NA
10	9091-9560	2.54	2.8	94:6	3.6	3.13	96:4	2.28	91:9	1.3	2.06	89:11
10	9090-9558	2.495	2.88	95:5	9.9	2.69	94:6	2.11	89:11	2.4	2.45	92:8
10	9092-9562	2.435	3.61	97:3	2	NA	NA	1.26	78:22	4.8	NA	NA
10	9098-9562	2.425	3.59	97:3	2.3	NA	NA	1.26	78:22	4.8	NA	NA
10	9092-9571	2.225	3.61	97:3	2	NA	NA	0.84	70:30	10.7	NA	NA
10	9098-9571	2.215	3.59	97:3	2.3	NA	NA	0.84	70:30	10.7	NA	NA
10	9099-9572	2.1	3.38	97:3	11.1	NA	NA	0.82	69:31	8.7	NA	NA
10	9096-9572	1.95	3.08	96:4	4.5	NA	NA	0.82	69:31	8.7	NA	NA
11	9667-9830	3.17	2.29	91:9	8.6	2.18	90:10	4.05	98:2	2.9	2.17	90:10
11	9617-9853	2.865	1.74	85:15	3.3	2.05	89:11	3.99	98:2	2.6	2.89	95:5
11	9682-9740	2.77	2.62	93:7	1.3	2.45	92:8	2.92	95:5	3.3	2.1	89:11

[0451]

11	9675-9852	2.73	2.46	92:8	15.4	2.45	92:8	3	95:5	9.7	2.13	89:11
11	9671-9810	2.71	1.83	86:14	2.5	1.77	85:15	3.59	97:3	4.9	1.77	85:15
11	9617-9891	2.7	1.74	85:15	3.3	NA	NA	3.65	97:3	0.5	NA	NA
11	9667-9802	2.665	2.29	91:9	8.6	2.18	90:10	3.04	95:5	10.8	1.84	86:14
11	9660-9858	2.665	1.69	84:16	4.8	NA	NA	3.63	97:3	0.8	NA	NA
11	9660-9896	2.64	1.69	84:16	4.8	NA	NA	3.59	97:3	1.6	NA	NA
11	9629-9858	2.635	1.63	84:16	2.6	NA	NA	3.63	97:3	0.8	NA	NA
11	9667-9758	2.62	2.29	91:9	8.6	2.18	90:10	2.95	95:5	17.8	1.66	84:16
11	9629-9896	2.61	1.63	84:16	2.6	NA	NA	3.59	97:3	1.6	NA	NA
11	9675-9812	2.61	2.46	92:8	15.4	2.45	92:8	2.76	94:6	5.3	2.22	90:10
11	9671-9784	2.545	1.83	86:14	2.5	1.77	85:15	3.26	96:4	9.4	2.14	89:11
11	9679-9898	2.53	1.75	85:15	5.6	NA	NA	3.3	96:4	0.3	NA	NA
11	9667-9868	2.525	2.29	91:9	8.6	2.18	90:10	2.76	94:6	10.4	1.9	87:13
11	9663-9838	2.52	2.27	91:9	13.6	1.29	78:22	2.77	94:6	3.5	2.83	94:6
11	9675-9890	2.51	2.46	92:8	15.4	2.45	92:8	2.56	93:7	14.2	1.52	82:18
11	9671-9888	2.5	1.83	86:14	2.5	1.77	85:15	3.17	96:4	4.3	1.55	82:18
11	9617-9787	2.5	1.74	85:15	3.3	2.05	89:11	3.26	96:4	1.4	1.86	87:13
11	9679-9794	2.48	1.75	85:15	5.6	NA	NA	3.21	96:4	0.9	NA	NA
11	9654-9893	2.455	1	73:27	38.5	NA	NA	3.9	98:2	2.3	NA	NA
11	9671-9850	2.445	1.83	86:14	2.5	1.77	85:15	3.06	96:4	10.5	3.08	96:4
11	9675-9786	2.44	2.46	92:8	15.4	2.45	92:8	2.42	92:8	6.7	2.29	91:9
11	9660-9792	2.425	1.69	84:16	4.8	NA	NA	3.17	96:4	1	NA	NA
11	9648-9853	2.415	0.84	70:30	34.2	NA	NA	3.99	98:2	2.6	NA	NA
11	9666-9731	2.405	2.41	92:8	5.1	1.96	88:12	2.4	92:8	3.9	2.49	92:8
11	9049-9759	2.395	2.08	89:11	0.7	NA	NA	2.72	94:6	0	NA	NA
11	9629-9792	2.395	1.63	84:16	2.6	NA	NA	3.17	96:4	1	NA	NA
11	9623-9893	2.345	0.79	69:31	30.5	NA	NA	3.9	98:2	2.3	NA	NA
11	9632-9838	2.335	1.9	87:13	14.8	1.55	82:18	2.77	94:6	3.5	2.83	94:6
11	9654-9855	2.295	1	73:27	38.5	NA	NA	3.59	97:3	0.7	NA	NA
11	9679-9860	2.26	1.75	85:15	5.6	1.59	83:17	2.77	94:6	10.8	2.11	89:11
11	9645-9761	2.255	2	88:12	4	2.02	88:12	2.51	92:8	5.9	2.15	90:10
11	9648-9891	2.25	0.84	70:30	34.2	NA	NA	3.65	97:3	0.5	NA	NA

[0452]

11	9626-9836	2.25	2.08	89:11	5.8	1.28	78:22	2.42	92:8	5	2.1	89:11
11	9579-9797	2.25	1.31	79:21	14.5	NA	NA	3.17	96:4	2.9	NA	NA
11	9579-9901	2.24	1.31	79:21	14.5	NA	NA	3.16	96:4	1	NA	NA
11	9635-9898	2.22	1.14	76:24	28.6	NA	NA	3.3	96:4	0.3	NA	NA
11	9579-9863	2.21	1.31	79:21	14.5	NA	NA	3.1	96:4	3.9	NA	NA
11	9683-9841	2.205	2.14	89:11	6.5	1.1	75:25	2.27	91:9	2	1.9	87:13
11	9623-9855	2.185	0.79	69:31	30.5	NA	NA	3.59	97:3	0.7	NA	NA
11	9575-9841	2.185	2.1	89:11	1.4	2.09	89:11	2.27	91:9	2	1.9	87:13
11	9635-9794	2.17	1.14	76:24	28.6	NA	NA	3.21	96:4	0.9	NA	NA
11	9606-9893	2.145	0.38	59:41	14.3	NA	NA	3.9	98:2	2.3	NA	NA
11	9614-9761	2.145	1.78	86:14	6.2	1.84	86:14	2.51	92:8	5.9	2.15	90:10
11	9663-9769	2.13	2.27	91:9	13.6	1.29	78:22	1.99	88:12	10.6	2.16	90:10
11	9654-9789	2.09	1	73:27	38.5	NA	NA	3.17	96:4	1.1	NA	NA
11	9626-9767	2.075	2.08	89:11	5.8	1.28	78:22	2.07	89:11	14.7	2.54	93:7
11	9648-9787	2.05	0.84	70:30	34.2	NA	NA	3.26	96:4	1.4	NA	NA
11	9657-9836	2.02	1.62	83:17	33.4	NA	NA	2.42	92:8	5	NA	NA
11	9606-9855	1.985	0.38	59:41	14.3	NA	NA	3.59	97:3	0.7	NA	NA
11	9623-9789	1.98	0.79	69:31	30.5	NA	NA	3.17	96:4	1.1	NA	NA
11	9635-9860	1.95	1.14	76:24	28.6	NA	NA	2.77	94:6	10.8	NA	NA
11	9632-9769	1.945	1.9	87:13	14.8	1.55	82:18	1.99	88:12	10.6	2.16	90:10
11	9641-9797	1.91	0.64	65:35	3.3	NA	NA	3.17	96:4	2.9	NA	NA
11	9641-9901	1.9	0.64	65:35	3.3	NA	NA	3.16	96:4	1	NA	NA
11	9663-9876	1.875	2.27	91:9	13.6	1.29	78:22	1.48	81:19	17.1	1.85	86:14
11	9641-9863	1.87	0.64	65:35	3.3	NA	NA	3.1	96:4	3.9	NA	NA
11	9626-9874	1.85	2.08	89:11	5.8	1.28	78:22	1.62	83:17	6.3	2.14	89:11
11	9657-9767	1.845	1.62	83:17	33.4	NA	NA	2.07	89:11	14.7	NA	NA
11	9684-9797	1.795	0.41	60:40	3.1	NA	NA	3.17	96:4	2.9	NA	NA
12	9587-9735	2.83	2.37	91:9	6.3	1.95	88:12	3.29	96:4	21.1	1.07	74:26
12	9687-9737	2.63	2.06	89:11	5.4	1.86	87:13	3.2	96:4	10	2.63	93:7
12	9696-9782	2.585	1.9	87:13	18.1	NA	NA	3.27	96:4	5.6	NA	NA
12	9696-9848	2.49	1.9	87:13	18.1	2.25	90:10	3.08	96:4	11.8	2.28	91:9
12	9594-9829	2.315	0.37	59:41	22.4	NA	NA	4.26	99:1	0.5	NA	NA

[0453]

12	9692-9846	2.305	1.62	83:17	5.2	1.33	79:21	2.99	95:5	2	2.05	89:11
12	9696-9886	2.28	1.9	87:13	18.1	NA	NA	2.66	93:7	4.3	NA	NA
12	9696-9808	2.28	1.9	87:13	18.1	2.25	90:10	2.66	93:7	12.7	1.7	85:15
12	9609-9737	2.275	1.35	79:21	9.1	1.92	87:13	3.2	96:4	10	2.63	93:7
12	9978-9986	2.27	-0.14	47:53	0	NA	NA	4.67	99:1	0.6	NA	NA
12	9692-9806	2.16	1.62	83:17	5.2	1.33	79:21	2.7	94:6	0.9	2.28	91:9
12	9688-9844	2.135	1.19	77:23	0.6	NA	NA	3.08	96:4	1.1	NA	NA
12	9688-9804	2.125	1.19	77:23	0.6	NA	NA	3.06	96:4	0.5	NA	NA
12	9602-9889	2.105	1.52	82:18	10.2	1.44	81:19	2.69	94:6	8.4	1.87	87:13
12	9602-9785	2.1	1.52	82:18	10.2	NA	NA	2.68	94:6	0.1	NA	NA
12	9574-9702	2.1	3.31	96:4	1.2	NA	NA	0.89	71:29	5	NA	NA
12	9602-9811	2.09	1.52	82:18	10.2	1.44	81:19	2.66	93:7	6.3	2.44	92:8
12	9692-9780	2.075	1.62	83:17	5.2	NA	NA	2.53	93:7	1	NA	NA
12	9594-9757	2.065	0.37	59:41	22.4	NA	NA	3.76	98:2	3.9	NA	NA
12	9705-9735	2.05	0.81	69:31	0	NA	NA	3.29	96:4	21.1	NA	NA
12	9103-9700	2.045	2.98	95:5	0.7	NA	NA	1.1	75:25	3.1	NA	NA
12	9598-9849	2.03	0.36	59:41	26	NA	NA	3.7	98:2	2.8	NA	NA
12	9720-9733	2.025	1.22	77:23	6.9	1.14	76:24	2.83	94:6	8.2	2.31	91:9
12	9688-9778	2.01	1.19	77:23	0.6	NA	NA	2.83	94:6	0.5	NA	NA
12	9598-9809	2.005	0.36	59:41	26	NA	NA	3.65	97:3	0.3	NA	NA
12	9982-9987	1.995	-0.16	46:54	0	NA	NA	4.15	98:2	0.3	NA	NA
12	9101-9700	1.995	2.9	95:5	0.2	NA	NA	1.1	75:25	3.1	NA	NA
12	9716-9807	1.99	0.28	57:43	0	NA	NA	3.69	98:2	5.6	NA	NA
12	9703-9734	1.985	1.63	84:16	14.8	1.32	79:21	2.34	91:9	4.7	2	88:12
12	9712-9779	1.97	1.03	74:26	13.9	NA	NA	2.91	95:5	2.1	NA	NA
12	9594-9801	1.96	0.37	59:41	22.4	NA	NA	3.54	97:3	1.4	NA	NA
12	9712-9805	1.95	1.03	74:26	13.9	NA	NA	2.87	95:5	2.3	NA	NA
12	9602-9851	1.945	1.52	82:18	10.2	1.44	81:19	2.37	91:9	14.4	2.23	90:10
12	9716-9847	1.94	0.28	57:43	0	NA	NA	3.6	97:3	3.3	NA	NA
12	9979-9986	1.885	-0.14	47:53	0	NA	NA	3.9	98:2	0.4	NA	NA
12	9708-9777	1.885	0.37	59:41	11.3	NA	NA	3.4	97:3	0.1	NA	NA
12	9722-9744	1.88	1.04	74:26	6.4	1.79	86:14	2.72	94:6	15.2	1.33	79:21

[0454]

12	9712-9845	1.88	1.03	74:26	13.9	1.65	84:16	2.73	94:6	12.8	2.1	89:11
12	9589-9742	1.87	1.77	85:15	1.9	NA	NA	1.96	88:12	2.4	NA	NA
12	9716-9781	1.85	0.28	57:43	0	NA	NA	3.42	97:3	5.2	NA	NA
12	9692-9884	1.795	1.62	83:17	5.2	NA	NA	1.97	88:12	6.3	NA	NA
13	9042-9046	1.99	3.78	98:2	2.2	4.18	98:2	0.2	55:45	11.4	0.2	55:45

\* 값은 하기에서 취득된다: L1:L2 DNA, 1:3의 비율로 수행되고 1:1의 L1:L2 DNA 비율로 정규화된 LCCA 실험

\*\* 값은 하기에서 취득된다: L1:L2 DNA, 1:9의 비율로 수행되고 1:1의 L1:L2 DNA 비율로 정규화된 LCCA 실험

\*\*\* "고유 식별자"는 (세트#H1L1L2-세트#H2L2L1) 또는 (세트#H2L2L1-세트#H1L1L2) 방향에서 2개의 구성적 구성 LCCA에 대한 고유 식별자로 구성됨

[0455]

표 13b. 86:14의 올바른 쌍형성 : 오류쌍형성 Fab 이중이량체의 LCCA 평균 성능 기준을 만족하는 설계의 안정성 및 항원 결합 평가

클러스터	고유 식별자**	h111 Fab 이중이량체의 KD (nM)	야생형에 대한 h111 Fab 이중이량체의 KD의 변화 {-log(KD_설계) - log(KD_wt)}	h212 Fab 이중이량체의 KD (nM)	야생형에 대한 h212 Fab 이중이량체의 KD의 변화 {-log(KD_설계) - log(KD_wt)}	h111 Fab 이중이량체의 DSF 값 (°C)	h212 Fab 이중이량체의 DSF 값 (°C)
1	9134-9521	0.16	0	0.2	-0.1	80.3	ND
1	9123-9521	0.15	0.02	0.2	-0.1	79.6	ND
1	9150-9523	0.16	-0.01	0.2	-0.1	79.6	ND
1	9152-9515	0.16*	-0.01*	0.26	-0.21	79.60*	ND
1	9154-9394	0.16*	-0.01*	0.22	-0.15	79.60*	79.8
1	9164-9555	0.16*	-0.01*	0.24	-0.18	79.60*	80.3
1	9146-9553	0.16*	0.00*	0.24	-0.18	80.30*	80.3
1	9162-9425	0.16*	-0.01*	0.23	-0.16	79.60*	79.5
1	9164-9500	0.16*	-0.01*	0.24	-0.19	79.60*	79.8
1	9154-9353	0.16*	-0.01*	0.2	-0.1	79.60*	ND
1	9152-9460	0.16*	-0.01*	0.26	-0.23	79.60*	79.7
1	9160-9416	0.16*	-0.01*	0.2	-0.12	79.60*	79.5
1	9136-9513	0.16*	0.00*	0.26	-0.21	80.30*	ND
1	9136-9459	0.16*	0.00*	0.26	-0.23	80.30*	79.7
1	9144-9423	0.16*	0.00*	0.23	-0.16	80.30*	79.5
1	9158-9483	0.16*	-0.01*	0.18	-0.07	79.60*	79.8
1	9142-9414	0.16*	0.00*	0.2	-0.12	80.30*	79.5
1	9138-9392	0.16*	0.00*	0.22	-0.15	80.30*	79.8
1	9156-9397	0.16*	-0.01*	0.19	-0.08	79.60*	79.5
1	9140-9481	0.16*	0.00*	0.18	-0.07	80.30*	79.8
1	9131-9553	0.15*	0.02*	0.24	-0.18	79.60*	80.3
1	9164-9446	0.16*	-0.01*	0.28	-0.26	79.60*	80.1
1	9126-9392	0.15*	0.02*	0.22	-0.15	79.60*	79.8
1	9138-9352	0.16*	0.00*	0.2	-0.1	80.30*	ND
1	9127-9481	0.15*	0.02*	0.18	-0.07	79.60*	79.8
1	9130-9423	0.15*	0.02*	0.23	-0.16	79.60*	79.5
1	9158-9538	0.16*	-0.01*	0.17	-0.04	79.60*	ND
1	9150-9468	0.16	-0.01	0.18	-0.07	79.6	79.7
1	9125-9513	0.15*	0.02*	0.26	-0.21	79.60*	ND
1	9140-9536	0.16*	0.00*	0.17	-0.04	80.30*	ND
1	9126-9352	0.15*	0.02*	0.2	-0.1	79.60*	ND
1	9164-9367	0.16*	-0.01*	0.15	0.01	79.60*	79.7
1	9125-9459	0.15*	0.02*	0.26	-0.23	79.60*	79.7
1	9142-9357	0.16*	0.00*	0.18	-0.07	80.30*	ND
1	9129-9414	0.15*	0.02*	0.2	-0.12	79.60*	79.5
1	9162-9362	0.16*	-0.01*	0.16	-0.01	79.60*	ND
1	9127-9536	0.15*	0.02*	0.17	-0.04	79.60*	ND
1	9146-9366	0.16*	0.00*	0.15	0.01	80.30*	79.7
1	9160-9358	0.16*	-0.01*	0.18	-0.07	79.60*	ND
1	9146-9498	0.16*	0.00*	0.24	-0.19	80.30*	79.8
1	9156-9354	0.16*	-0.01*	0.17	-0.04	79.60*	ND
1	9134-9466	0.16	0	0.18	-0.07	80.3	79.7
1	9144-9361	0.16*	0.00*	0.16	-0.01	80.30*	ND
1	9123-9466	0.15	0.02	0.18	-0.07	79.6	79.7
1	9129-9357	0.15*	0.02*	0.18	-0.07	79.60*	ND
1	9131-9366	0.15*	0.02*	0.15	0.01	79.60*	79.7
1	9130-9361	0.15*	0.02*	0.16	-0.01	79.60*	ND
1	9131-9498	0.15*	0.02*	0.24	-0.19	79.60*	79.8
1	9146-9444	0.16*	0.00*	0.28	-0.26	80.30*	80.1
2	9279-9518	0.20*	-0.11*	0.2	-0.1	79.00*	ND
2	9286-9402	0.2	-0.11	0.2	-0.12	79	79.5
2	9287-9486	0.2	-0.11	0.23	-0.17	79	80
2	9283-9380	0.2	-0.11	0.22	-0.15	79	79.8

[0456]

2	9273-9398	0.2	-0.12	0.2	-0.12	78.6	79.5
2	9252-9380	0.26	-0.21	0.22	-0.15	78.3	79.8
2	9323-9440	0.18*	-0.07*	0.28	-0.26	78.20*	80.1
2	9287-9541	0.2	-0.11	0.22	-0.15	79	79.7
2	9271-9376	0.2	-0.12	0.22	-0.15	78.6	79.8
2	9284-9471	0.2	-0.11	0.18	-0.07	79	79.8
2	9290-9432	0.2	-0.11	0.28	-0.26	79	80.1
2	9256-9432	0.26	-0.21	0.28	-0.26	78.3	80.1
2	9253-9471	0.26	-0.21	0.18	-0.07	78.3	79.8
2	9302-9406	0.21*	-0.12*	0.2	-0.12	78.20*	79.5
2	9287-9420	0.2	-0.11	0.23	-0.16	79	79.5
2	9308-9436	0.21*	-0.12*	0.28	-0.26	78.20*	80.1
2	9255-9402	0.26	-0.21	0.2	-0.12	78.3	79.5
2	9248-9398	0.28	-0.26	0.2	-0.12	78.1	79.5
2	9209-9398	ND	ND	0.2	-0.12	78.3	79.5
2	9281-9503	0.2	-0.11	0.26	-0.21	79	ND
2	9263-9436	0.24	-0.19	0.28	-0.26	ND	80.1
2	9275-9419	0.2	-0.12	0.23	-0.16	78.6	79.5
2	9212-9402	0.2	-0.11	0.2	-0.12	78.5	79.5
2	9211-9380	0.2	-0.11	0.22	-0.15	78.5	79.8
2	9270-9440	0.31	-0.29	0.28	-0.26	ND	80.1
2	9229-9440	0.16	-0.02	0.28	-0.26	ND	80.1
2	9250-9503	0.26	-0.21	0.26	-0.21	78.3	ND
2	9290-9546	0.2	-0.11	0.24	-0.18	79	80.3
2	9247-9376	0.28	-0.26	0.22	-0.15	78.1	79.8
2	9256-9546	0.26	-0.21	0.24	-0.18	78.3	80.3
2	9323-9495	0.18*	-0.07*	0.24	-0.19	78.20*	79.8
2	9213-9432	0.2	-0.11	0.28	-0.26	78.5	80.1
2	9262-9406	0.24	-0.19	0.2	-0.12	ND	79.5
2	9181-9406	0.22	-0.15	0.2	-0.12	ND	79.5
2	9208-9376	ND	ND	0.22	-0.15	78.3	79.8
2	9173-9380	0.25	-0.21	0.22	-0.15	78.5	79.8
2	9170-9376	0.27	-0.24	0.22	-0.15	77.8	79.8
2	9196-9516	0.28	-0.25	0.26	-0.21	76.4	ND
2	9319-9410	0.18*	-0.07*	0.2	-0.12	78.20*	79.5
2	9171-9398	0.27	-0.24	0.2	-0.12	77.8	79.5
2	9219-9406	0.19	-0.08	0.2	-0.12	ND	79.5
2	9174-9402	0.25	-0.21	0.2	-0.12	78.5	79.5
2	9198-9395	0.28	-0.25	0.22	-0.15	76.4	79.8
2	9175-9432	0.25	-0.21	0.28	-0.26	78.5	80.1
2	9236-9395	0.22	-0.15	0.22	-0.15	ND	79.8
2	9281-9449	0.2	-0.11	0.26	-0.23	79	79.7
2	9234-9516	0.22	-0.15	0.26	-0.21	ND	ND
2	9308-9547	0.21*	-0.12*	0.24	-0.18	78.20*	80.3
2	9304-9542	0.21*	-0.12*	0.22	-0.15	78.20*	79.7
2	9243-9556	0.22	-0.15	0.24	-0.18	ND	80.3
2	9250-9449	0.26	-0.21	0.26	-0.23	78.3	79.7
2	9213-9546	0.2	-0.11	0.24	-0.18	78.5	80.3
2	9269-9410	0.31	-0.29	0.2	-0.12	ND	79.5
2	9237-9484	0.22	-0.15	0.18	-0.07	ND	79.8
2	9270-9495	0.31	-0.29	0.24	-0.19	ND	79.8
2	9220-9436	0.19	-0.08	0.28	-0.26	ND	80.1
2	9229-9495	0.16	-0.02	0.24	-0.19	ND	79.8
2	9284-9526	0.2	-0.11	0.17	-0.04	79	ND
2	9279-9463	0.20*	-0.11*	0.18	-0.07	79.00*	79.7
2	9304-9487	0.21*	-0.12*	0.23	-0.17	78.20*	80
2	9323-9550	0.18*	-0.07*	0.24	-0.18	78.20*	80.3
2	9214-9505	0.19	-0.08	0.26	-0.21	ND	ND
2	9253-9526	0.26	-0.21	0.17	-0.04	78.3	ND
2	9263-9547	0.24	-0.19	0.24	-0.18	ND	80.3
2	9271-9350	0.2	-0.12	0.2	-0.1	78.6	ND
2	9316-9388	0.18*	-0.07*	0.22	-0.15	78.20*	79.8
2	9298-9384	0.21*	-0.12*	0.22	-0.15	78.20*	79.8

[0457]

2	9243-9501	0.22	-0.15	0.24	-0.19	ND	79.8
2	9257-9505	0.24	-0.19	0.26	-0.21	ND	ND
2	9205-9556	0.28	-0.25	0.24	-0.18	76.4	80.3
2	9176-9505	0.22	-0.15	0.26	-0.21	ND	ND
2	9175-9546	0.25	-0.21	0.24	-0.18	78.5	80.3
2	9214-9451	0.19	-0.08	0.26	-0.23	ND	79.7
2	9199-9484	0.28	-0.25	0.18	-0.07	76.4	79.8
2	9240-9544	0.22	-0.15	0.22	-0.15	ND	79.7
2	9205-9501	0.28	-0.25	0.24	-0.19	76.4	79.8
2	9257-9451	0.24	-0.19	0.26	-0.23	ND	79.7
2	9243-9368	0.22	-0.15	0.15	0.01	ND	79.7
2	9176-9451	0.22	-0.15	0.26	-0.23	ND	79.7
2	9196-9461	0.28	-0.25	0.26	-0.23	76.4	79.7
2	9217-9473	0.19	-0.08	0.18	-0.07	ND	79.8
2	9320-9488	0.18*	-0.07*	0.23	-0.17	78.20*	80
2	9266-9388	0.31	-0.29	0.22	-0.15	ND	79.8
2	9202-9544	0.28	-0.25	0.22	-0.15	76.4	79.7
2	9205-9368	0.28	-0.25	0.15	0.01	76.4	79.7
2	9259-9384	0.24	-0.19	0.22	-0.15	ND	79.8
2	9290-9364	0.2	-0.11	0.15	0.01	79	79.7
2	9256-9364	0.26	-0.21	0.15	0.01	78.3	79.7
2	9270-9550	0.31	-0.29	0.24	-0.18	ND	80.3
2	9229-9550	0.16	-0.02	0.24	-0.18	ND	80.3
2	9247-9350	0.28	-0.26	0.2	-0.1	78.1	ND
2	9178-9384	0.22	-0.15	0.22	-0.15	ND	79.8
2	9225-9388	0.16	-0.02	0.22	-0.15	ND	79.8
2	9208-9350	ND	ND	0.2	-0.1	78.3	ND
2	9234-9461	0.22	-0.15	0.26	-0.23	ND	79.7
2	9220-9547	0.19	-0.08	0.24	-0.18	ND	80.3
2	9290-9491	0.2	-0.11	0.24	-0.19	79	79.8
2	9170-9350	0.27	-0.24	0.2	-0.1	77.8	ND
2	9256-9491	0.26	-0.21	0.24	-0.19	78.3	79.8
2	9275-9359	0.2	-0.12	0.16	-0.01	78.6	ND
2	9179-9473	0.22	-0.15	0.18	-0.07	ND	79.8
2	9240-9489	0.22	-0.15	0.23	-0.17	ND	80
2	9240-9426	0.22	-0.15	0.23	-0.16	ND	79.5
2	9228-9410	0.16	-0.02	0.2	-0.12	ND	79.5
2	9216-9384	0.19	-0.08	0.22	-0.15	ND	79.8
2	9298-9351	0.21*	-0.12*	0.2	-0.1	78.20*	ND
2	9213-9364	0.2	-0.11	0.15	0.01	78.5	79.7
2	9202-9489	0.28	-0.25	0.23	-0.17	76.4	80
2	9243-9447	0.22	-0.15	0.28	-0.26	ND	80.1
2	9202-9426	0.28	-0.25	0.23	-0.16	76.4	79.5
3	9338-9748	0.36	-0.36	0.24	-0.18	79.1	79.9
3	9372-9748	0.36	-0.36	0.27	-0.24	79.1	74.5
3	6054-9327	0.24	-0.19	0.24	-0.18	79.8	79.9
3	9338-9750	0.23	-0.16	0.24	-0.18	79.5	79.9
3	9334-9747	0.36	-0.36	0.2	-0.1	79.1	80.8
3	9121-9373	0.13	0.08	0.27	-0.24	79.5	74.5
3	9334-9749	0.23	-0.16	0.2	-0.1	79.5	80.8
3	9815-9825	0.16	-0.01	0.15	0.01	77.8	77.7
3	9815-9826	0.16	-0.01	0.06	0.43	77.8	78.3
3	9816-9825	0.19	-0.09	0.15	0.01	78.3	77.7
3	9372-9750	0.23	-0.16	0.27	-0.24	79.5	74.5
3	9816-9826	0.19	-0.09	0.06	0.43	78.3	78.3
3	9107-9339	0.16	-0.01	0.24	-0.18	79.8	79.9
3	9066-9335	0.17	-0.04	0.2	-0.1	81.2	80.8
3	6048-9326	0.24	-0.19	0.2	-0.1	79.8	80.8
3	9328-9332	0.24*	-0.19*	0.25	-0.2	79.80*	79.2
3	9122-9371	0.13	0.1	0.22	-0.14	80	81
3	9104-9336	0.16*	-0.01*	0.2	-0.1	81.40*	80.8
3	9108-9330	0.16*	-0.01*	0.25	-0.2	79.80*	79.2
3	9106-9337	0.16	-0.01	0.2	-0.1	79.8	80.8

[0458]

3	9369-9747	0.36	-0.36	0.22	-0.14	79.1	81
3	9109-9332	0.16	-0.01	0.25	-0.2	79.9	79.2
4	9168-9342	ND	ND	0.34	-0.34	78.8	80.5
4	9169-9344	ND	ND	0.27	-0.23	78.8	ND
4	9114-9344	0.14	0.04	0.27	-0.23	79.1	ND
4	6098-9118	0.01	-0.28	0	0.34	81.20*	80.2
4	9113-9342	0.14	0.04	0.34	-0.34	79.1	80.5
4	9117-9374	0.17	-0.03	0.23	-0.16	80.8	80.3
4	9119-9375	0.17	-0.03	0.23	-0.16	81.2	80.3
4	9111-9347	0.13	0.09	0.23	-0.16	80.6	80.3
5	9116-9349	0.16	-0.02	0.15	0.03	79.9	ND
6	9075-9745	0.17	-0.03	ND	ND	78.1	81.4
6	9745-9905	ND	ND	0.1	0.2	81.4	76.8
6	9075-9746	0.17	-0.03	0.35	-0.35	78.1	80.5
6	9746-9905	0.35	-0.35	0.1	0.2	80.5	76.8
6	9814-9828	0.16	-0.01	0.14	0.07	79.2	78
6	9813-9828	0.18	-0.05	0.14	0.07	81.3	78
6	10547-10549	ND	ND	0.35	-0.35	ND	80.5
6	10545-10549	0.35	-0.35	ND	ND	80.5	ND
6	9814-9824	0.16	-0.01	0.15	0.03	79.2	79.7
6	10547-10551	ND	ND	ND	ND	ND	81.4
6	9813-9824	0.18	-0.05	0.15	0.03	81.3	79.7
6	10545-10551	ND	ND	ND	ND	81.4	ND
7	9060-9756	0.14	0.04	0.28	-0.26	81	80.4
7	9054-9060	0.14	0.05	0.14	0.04	80.7	81
7	9053-9058	0.14	0.05	0.12	0.12	80.7	80.8
7	9058-9755	0.12	0.12	0.28	-0.26	80.8	80.4
8	9820-9823	0.2	-0.1	0.24	-0.18	78.2	78.4
8	9819-9823	0.15	0.03	0.24	-0.18	79.3	78.4
8	9820-9822	0.2	-0.1	0.11	0.17	78.2	77.7
8	9819-9822	0.15	0.03	0.11	0.17	79.3	77.7
8	9820-9821	0.2	-0.1	0.07	0.38	78.2	78.3
8	9820-9827	0.2	-0.1	0.17	-0.03	78.2	79
8	9819-9821	0.15	0.03	0.07	0.38	79.3	78.3
8	9819-9827	0.15	0.03	0.17	-0.03	79.3	79
8	9817-9823	0.18	-0.05	0.24	-0.18	77.5	78.4
8	9817-9822	0.18	-0.05	0.11	0.17	77.5	77.7
8	9817-9821	0.18	-0.05	0.07	0.38	77.5	78.3
8	9817-9827	0.18	-0.05	0.17	-0.03	77.5	79
8	9818-9823	0.18	-0.07	0.24	-0.18	78.7	78.4
8	9818-9822	0.18	-0.07	0.11	0.17	78.7	77.7
8	9818-9821	0.18	-0.07	0.07	0.38	78.7	78.3
8	9818-9827	0.18	-0.07	0.17	-0.03	78.7	79
9	10548-10550	ND	ND	ND	ND	ND	79
9	10548-10552	ND	ND	0.29	-0.27	ND	80.3
9	10546-10550	ND	ND	ND	ND	ND	79
9	10546-10552	ND	ND	0.29	-0.27	ND	80.3
9	9077-9611	0.15	0.01	0.12	0.12	80.9	81.8
9	9065-9751	0.18	-0.05	ND	ND	76.3	79
9	9064-9751	0.17	-0.05	ND	ND	77.2	79
9	9065-9752	0.18	-0.05	0.29	-0.27	76.3	80.3
9	9078-9612	0.15	0.01	ND	ND	80.9	81.5
9	9076-9610	0.15	0.01	ND	ND	80.9	82.1
9	9064-9752	0.17	-0.05	0.29	-0.27	77.2	80.3
9	9074-9753	0.16	-0.01	ND	ND	82.5	80.5

[0459]

9	9753-9760	ND	ND	0.32	-0.31	80.5	81.3
9	9074-9754	0.16	-0.01	0.3	-0.28	82.5	79.8
9	9754-9760	0.3	-0.28	0.32	-0.31	79.8	81.3
10	9095-9561	0.17	-0.04	0.21	-0.13	79.8	80.2
10	9094-9559	0.17	-0.04	0.27	-0.24	79.8	80.6
10	9099-9564	0.19	-0.09	ND	ND	81.3	79.3
10	9096-9564	0.17	-0.04	ND	ND	79.8	79.3
10	9091-9560	0.16	-0.02	0.21	-0.13	79.9	80.2
10	9090-9558	0.16	-0.02	0.27	-0.24	79.9	80.6
10	9092-9562	0.16	-0.02	ND	ND	79.9	79.3
10	9098-9562	0.17	-0.03	ND	ND	80.6	79.3
10	9092-9571	0.16	-0.02	0.26	-0.21	79.9	81
10	9098-9571	0.17	-0.03	0.26	-0.21	80.6	81
10	9099-9572	0.19	-0.09	0.26	-0.21	81.3	81
10	9096-9572	0.17	-0.04	0.26	-0.21	79.8	81
11	9667-9830	0.27	-0.23	0.06	0.41	80.4	79.5
11	9617-9853	ND	ND	0.06	0.46	80.30*	80.8
11	9682-9740	0.27	-0.23	0.2	-0.09	80.4	80.5
11	9675-9852	0.27	-0.23	0.15	0.02	80.4	79.6
11	9671-9810	0.27	-0.23	0.14	0.04	80.4	80.7
11	9617-9891	ND	ND	0.07	0.36	80.30*	80.8
11	9667-9802	0.27	-0.23	0.11	0.16	80.4	80.4
11	9660-9858	0.19	-0.08	0.06	0.46	80.5	80.8
11	9660-9896	0.19	-0.08	0.07	0.36	80.5	80.8
11	9629-9858	0.12*	0.12*	0.06	0.46	80.60*	80.8
11	9667-9758	0.27	-0.23	0.29	-0.27	80.4	80.3
11	9629-9896	0.12*	0.12*	0.07	0.36	80.60*	80.8
11	9675-9812	0.27	-0.23	0.16	-0.01	80.4	80.8
11	9671-9784	0.27	-0.23	0.14	0.05	80.4	80.5
11	9679-9898	0.27	-0.23	0.07	0.36	80.4	80.8
11	9667-9868	0.27	-0.23	0.14	0.06	80.4	79.8
11	9663-9838	0.27*	-0.23*	0.13	0.09	80.40*	80.5
11	9675-9890	0.27	-0.23	0.05	0.49	80.4	79.8
11	9671-9888	0.27	-0.23	0.14	0.06	80.4	79.9
11	9617-9787	ND	ND	0.11	0.16	80.30*	81.8
11	9679-9794	0.27	-0.23	0.11	0.16	80.4	81.8
11	9654-9893	0.15	0.02	0.07	0.36	80.4	80.8
11	9671-9850	0.27	-0.23	0.15	0.01	80.4	79.8
11	9675-9786	0.27	-0.23	0.13	0.1	80.4	81
11	9660-9792	0.19	-0.08	0.11	0.16	80.5	81.8
11	9648-9853	0.14	0.05	0.06	0.46	79.9	80.8
11	9666-9731	0.27*	-0.23*	0.28	-0.26	80.40*	81.5
11	9049-9759	0.16	-0.01	0.32	-0.31	79	81.3
11	9629-9792	0.12*	0.12*	0.11	0.16	80.60*	81.8
11	9623-9893	0.06*	0.39*	0.07	0.36	80.40*	80.8
11	9632-9838	0.14	0.04	0.13	0.09	81	80.5
11	9654-9855	0.15	0.02	0.06	0.46	80.4	80.8
11	9679-9860	0.27	-0.23	0.06	0.46	80.4	80.8
11	9645-9761	0.14*	0.05*	0.32	-0.31	79.90*	81.3
11	9648-9891	0.14	0.05	0.07	0.36	79.9	80.8
11	9626-9836	0.12	0.12	0.13	0.09	80.6	80.5
11	9579-9797	0.28*	-0.25*	0.11	0.16	80.00*	81.8
11	9579-9901	0.28*	-0.25*	0.07	0.36	80.00*	80.8
11	9635-9898	0.14*	0.04*	0.07	0.36	81.00*	80.8
11	9579-9863	0.28*	-0.25*	0.06	0.46	80.00*	80.8
11	9683-9841	0.30*	-0.28*	0.13	0.09	79.60*	80.5
11	9623-9855	0.06*	0.39*	0.06	0.46	80.40*	80.8
11	9575-9841	0.28	-0.25	0.13	0.09	80	80.5
11	9635-9794	0.14*	0.04*	0.11	0.16	81.00*	81.8
11	9606-9893	ND	ND	0.07	0.36	79.80*	80.8
11	9614-9761	ND	ND	0.32	-0.31	80.3	81.3
11	9663-9769	0.27*	-0.23*	0.32	-0.31	80.40*	81.3
11	9654-9789	0.15	0.02	0.11	0.16	80.4	81.8

[0460]

11	9626-9767	0.12	0.12	0.32	-0.31	80.6	81.3
11	9648-9787	0.14	0.05	0.11	0.16	79.9	81.8
11	9657-9836	0.19*	-0.08*	0.13	0.09	80.50*	80.5
11	9606-9855	ND	ND	0.06	0.46	79.80*	80.8
11	9623-9789	0.06*	0.39*	0.11	0.16	80.40*	81.8
11	9635-9860	0.14*	0.04*	0.06	0.46	81.00*	80.8
11	9632-9769	0.14	0.04	0.32	-0.31	81	81.3
11	9641-9797	0.11*	0.17*	0.11	0.16	80.10*	81.8
11	9641-9901	0.11*	0.17*	0.07	0.36	80.10*	80.8
11	9663-9876	0.27*	-0.23*	0.05	0.51	80.40*	80.4
11	9641-9863	0.11*	0.17*	0.06	0.46	80.10*	80.8
11	9626-9874	0.12	0.12	0.05	0.51	80.6	80.4
11	9657-9767	0.19*	-0.08*	0.32	-0.31	80.50*	81.3
11	9684-9797	0.3	-0.28	0.11	0.16	79.6	81.8
12	9587-9735	0.28	-0.25	0.2	-0.09	80.8	80.5
12	9687-9737	ND	ND	0.2	-0.09	81.3	80.5
12	9696-9782	0.34	-0.34	0.08	0.28	81.6	82.2
12	9696-9848	0.34	-0.34	0.15	0.03	81.6	81.3
12	9594-9829	ND	ND	0.06	0.41	79.80*	79.5
12	9692-9846	0.34	-0.34	0.13	0.09	81.6	82.7
12	9696-9886	0.34	-0.34	0.18	-0.06	81.6	81.4
12	9696-9808	0.34	-0.34	0.17	-0.02	81.6	81.8
12	9609-9737	ND	ND	0.2	-0.09	79.80*	80.5
12	9978-9986	ND	ND	0.14	0.05	79.80*	80
12	9692-9806	0.34	-0.34	0.13	0.07	81.6	82.6
12	9688-9844	0.34	-0.34	0.17	-0.03	81.6	82.3
12	9688-9804	0.34	-0.34	0.11	0.14	81.6	82.2
12	9602-9889	ND	ND	0.05	0.49	79.80*	79.8
12	9602-9785	ND	ND	0.13	0.1	79.80*	81
12	9574-9702	0.27	-0.23	0.34	-0.34	80.8	81.6
12	9602-9811	ND	ND	0.16	-0.01	79.80*	80.8
12	9692-9780	0.34	-0.34	0.16	-0.01	81.6	83
12	9594-9757	ND	ND	0.29	-0.27	79.80*	80.3
12	9705-9735	0.21	-0.12	0.2	-0.09	81.6	80.5
12	9103-9700	0.15	0.02	0.34	-0.34	80	81.6
12	9598-9849	ND	ND	0.15	0.01	79.80*	79.8
12	9720-9733	0.24	-0.19	0.28	-0.25	80.8	81.3
12	9688-9778	0.34	-0.34	0.12	0.13	81.6	79.7
12	9598-9809	ND	ND	0.14	0.04	79.80*	80.7
12	9982-9987	0.11	0.15	0.14	0.05	80.5	80
12	9101-9700	0.12	0.1	0.34	-0.34	81	81.6
12	9716-9807	0.24	-0.19	0.17	-0.02	80.8	81.8
12	9703-9734	0.21*	-0.12*	0.26	-0.22	81.60*	77.7
12	9712-9779	0.24	-0.19	0.16	-0.01	80.8	83
12	9594-9801	ND	ND	0.11	0.16	79.80*	80.4
12	9712-9805	0.24	-0.19	0.13	0.07	80.8	82.6
12	9602-9851	ND	ND	0.15	0.02	79.80*	79.6
12	9716-9847	0.24	-0.19	0.15	0.03	80.8	81.3
12	9979-9986	ND	ND	0.14	0.05	79.80*	79.5
12	9708-9777	0.24	-0.19	0.12	0.13	80.8	79.7
12	9722-9744	0.24	-0.19	0.28	-0.25	80.8	80
12	9712-9845	0.24	-0.19	0.13	0.09	80.8	82.7
12	9589-9742	0.28	-0.25	0.25	-0.21	80.8	80.8
12	9716-9781	0.24	-0.19	0.08	0.28	80.8	82.2
12	9692-9884	0.34	-0.34	ND	ND	81.6	82.3
13	9042-9046	0.18	ND	0.14	0	78.3	81

\* 은 부착된 L 섹 태그 (HA 또는 FLAG)의 존재/부재 하에서만 상이한 기타 Fab 이종이량체 유래의 측정 값을 표지함.

\*\* "고유 식별자"는 (세트#H1L1L2-세트#H2L2L1) 또는 (세트#H2L2L1-세트#H1L1L2) 배향에서 2개의 구성적 구성 LCCA에 대한 고유 식별자로 구성됨

[0461]

표 14a. 86:14의 올바른 쌍형성 : 유류쌍형성 Fab 이중이량체의 LCCA 평균 성능 기준 미만으로 수행된 설계의 LCCA 성능

관련 클러스터	고유 식별자 ***	lcca 평균 성능 (즉, $G.5(\ln(r1/f1) + \ln(r2/f2))$ )	H1L1:H1L2 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r1/f1) *$	H1L1:H1L2 정규화 중앙값 비*	정규화된 비율의 H1L1:H1L2 범위*	H1L1:H1L2 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r1/f1) **$	H1L1:H1L2 정규화 중앙값 비**	H2L2: H2L1 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r2/f2) *$	H2L2: H2L1 정규화 중앙값 비*	정규화된 비율의 H2L2:H2L1 범위*	H2L2: H2L1 정규화된 중앙 스칼라 값 $\ln(r2/f2) **$	H2L2:H2L1 정규화 중앙값 비**
1	9131-9444	1.705	2.7	94:6	3.7	NA	NA	0.72	67:33	66.2	NA	NA
11	9645-9831	1.785	2	88:12	4	NA	NA	1.57	83:17	0	NA	NA
11	9684-9901	1.785	0.41	60:40	3.1	NA	NA	3.16	96:4	1	NA	NA
11	9651-9763	1.77	1.65	84:16	24.7	NA	NA	1.9	87:13	2.4	NA	NA
11	9684-9863	1.755	0.41	60:40	3.1	NA	NA	3.1	96:4	3.9	NA	NA
11	9645-9869	1.755	2	88:12	4	NA	NA	1.51	82:18	7.5	NA	NA
11	9688-9882	1.715	1.19	77:23	0.6	NA	NA	2.24	90:10	3.2	NA	NA
11	9683-9773	1.715	2.14	89:11	6.5	NA	NA	1.29	78:22	5	NA	NA
11	9575-9773	1.695	2.1	89:11	1.4	NA	NA	1.29	78:22	5	NA	NA
11	9638-9841	1.695	1.13	76:24	16.7	NA	NA	2.27	91:9	2	NA	NA
11	9632-9876	1.69	1.9	87:13	14.8	1.55	82:18	1.48	81:19	17.1	1.85	86:14
11	9614-9831	1.675	1.78	86:14	6.2	NA	NA	1.57	83:17	0	NA	NA
11	9588-9741	1.665	1.75	85:15	0	NA	NA	1.58	83:17	0.1	NA	NA
11	9594-9867	1.655	0.37	59:41	22.4	NA	NA	2.94	95:5	2.1	NA	NA
11	9614-9869	1.645	1.78	86:14	6.2	NA	NA	1.51	82:18	7.5	NA	NA
11	9657-9874	1.62	1.62	83:17	33.4	NA	NA	1.62	83:17	6.3	NA	NA
11	9620-9833	1.58	1.68	84:16	10.3	NA	NA	1.48	81:19	0	NA	NA
11	9651-9833	1.56	1.65	84:16	24.7	NA	NA	1.48	81:19	0	NA	NA
11	9620-9871	1.545	1.68	84:16	10.3	NA	NA	1.41	80:20	0	NA	NA
11	9683-9879	1.535	2.14	89:11	6.5	NA	NA	0.93	72:28	5.7	NA	NA
11	9651-9871	1.525	1.65	84:16	24.7	NA	NA	1.41	80:20	0	NA	NA
11	9575-9879	1.515	2.1	89:11	1.4	NA	NA	0.93	72:28	5.7	NA	NA
11	9590-9833	1.22	0.96	72:28	6.7	NA	NA	1.48	81:19	0	NA	NA
11	9638-9773	1.205	1.13	76:24	16.7	NA	NA	1.29	78:22	5	NA	NA
11	9590-9871	1.185	0.96	72:28	6.7	NA	NA	1.41	80:20	0	NA	NA
11	9638-9879	1.025	1.13	76:24	16.7	NA	NA	0.93	72:28	5.7	NA	NA

[0462]

11, 12	9708-9803	1.75	0.37	59:41	11.3	NA	NA	3.13	96:4	0.6	NA	NA
11, 12	9588-9887	1.745	0.36	59:41	26	NA	NA	3.13	96:4	1.1	NA	NA
11, 12	9708-9843	1.725	0.37	59:41	11.3	NA	NA	3.08	96:4	1.5	NA	NA
11, 12	9716-9885	1.575	0.28	57:43	0	NA	NA	2.87	95:5	2.3	NA	NA
11, 12	9712-9883	1.535	1.03	74:26	13.9	NA	NA	2.04	88:12	2.5	NA	NA
11, 12	9708-9881	1.305	0.37	59:41	11.3	NA	NA	2.24	90:10	0.9	NA	NA
11, 12, 13	9980-9986	1.74	-0.14	47:53	0	NA	NA	3.63	97:3	0.1	NA	NA
11, 12, 13	9984-9987	1.73	-0.16	46:54	0	NA	NA	3.62	97:3	0.5	NA	NA
11, 12, 13	9983-9987	1.675	-0.16	46:54	0	NA	NA	3.51	97:3	0.2	NA	NA
11, 12, 13	9981-9986	1.58	-0.14	47:53	0	NA	NA	3.3	96:4	1.7	NA	NA
11, 12, 13	9585-9734	1.52	0.71	67:33	2	NA	NA	2.34	91:9	4.7	NA	NA
11, 12, 13	9985-9987	1.35	-0.16	46:54	0	NA	NA	2.86	95:5	2.3	NA	NA
12	9573-9725	1.68	3.13	96:4	0.8	NA	NA	0.23	56:44	7.5	NA	NA
12	9721-9737	1.615	0.03	51:49	7.5	NA	NA	3.2	96:4	10	NA	NA
12	9704-9732	1.61	1.06	74:26	0.1	NA	NA	2.17	90:10	5.7	NA	NA
12	9102-9723	1.48	2.54	93:7	1.5	NA	NA	0.42	60:40	10.2	NA	NA
12	9100-9723	1.47	2.52	93:7	1.2	NA	NA	0.42	60:40	10.2	NA	NA
12	9706-9743	1.33	0.82	69:31	0.2	NA	NA	1.84	86:14	1.4	NA	NA
13	9043-9047	1.305	3.12	96:4	0.1	NA	NA	-0.51	38:62	5.2	NA	NA
13	9044-9048	1.19	1.84	86:14	6	1.24	78:22	0.54	63:37	9.3	1.33	79:21
13	6665-6666	1.12	0.4	60:40	2.6	NA	NA	1.85	86:14	4	NA	NA
13	9041-9045	1.005	1.37	80:20	3.2	1.39	80:20	0.64	65:35	4.8	0.07	52:48
13	5933-5957	0.685	0.48	62:38	2.1	NA	NA	0.88	71:29	4.4	NA	NA
13	9052-9917	0.685	1.03	74:26	36.9	2.05	89:11	0.34	58:42	21.2	0.5	62:38
13	9906-9911	0.66	-1.25	22:78	6.3	NA	NA	2.55	93:7	1.5	NA	NA
13	9070-9909	0.58	0.72	67:33	3.3	NA	NA	0.44	61:39	0	NA	NA
13	9068-9907	0.53	0.54	63:37	9.5	NA	NA	0.52	63:37	0	NA	NA
13	9068-9914	0.49	0.54	63:37	9.5	0.45	61:39	0.44	61:39	13.2	0.94	72:28
13	9073-9909	0.49	0.54	63:37	1.9	NA	NA	0.44	61:39	0	NA	NA
13	5995-5998	0.415	0.88	71:29	5	NA	NA	-0.05	49:51	11.6	NA	NA
13	6163-6164	0.395	1.09	75:25	7.4	NA	NA	-0.3	43:57	18.5	NA	NA
13	9071-9907	0.385	0.25	56:44	14	NA	NA	0.52	63:37	0	NA	NA

[0463]

13	5997-5998	0.375	0.88	71:29	5	NA	NA	-0.13	47:53	9.1	NA	NA
13	9071-9914	0.345	0.25	56:44	14	1.73	85:15	0.44	61:39	13.2	0.94	72:28
13	6042-6043	0.105	-0.44	39:61	6.8	NA	NA	0.66	66:34	5.3	NA	NA
13	6036-6037	-0.005	-0.38	41:59	0.8	NA	NA	0.37	59:41	0.1	NA	NA
13	6037-9566	-0.065	-0.38	41:59	0.8	NA	NA	0.24	56:44	3.6	NA	NA
13	6017-6024	-0.065	-0.01	50:50	0.9	NA	NA	-0.14	47:53	7.1	NA	NA
2	9213-9491	1.75	2.65	93:7	0.7	NA	NA	0.86	70:30	58.7	NA	NA
2	9205-9447	1.74	1.78	86:14	5.5	NA	NA	1.7	85:15	23.8	NA	NA
2	9175-9364	1.725	2.44	92:8	2.4	NA	NA	1.02	73:27	0	NA	NA
2	9259-9351	1.65	1.67	84:16	2.5	NA	NA	1.64	84:16	0	NA	NA
2	9175-9491	1.645	2.44	92:8	2.4	NA	NA	0.86	70:30	58.7	NA	NA
2	9308-9492	1.62	2.08	89:11	3	NA	NA	1.16	76:24	62.6	NA	NA
2	9178-9351	1.615	1.59	83:17	0	NA	NA	1.64	84:16	0	NA	NA
2	9260-9473	1.57	0.55	63:37	0	NA	NA	2.59	93:7	0	NA	NA
2	9239-9417	1.555	2.11	89:11	2.4	NA	NA	1	73:27	49.1	NA	NA
2	9263-9492	1.55	1.95	88:12	3.3	NA	NA	1.16	76:24	62.6	NA	NA
2	9300-9473	1.54	0.49	62:38	0	NA	NA	2.59	93:7	0	NA	NA
2	9216-9351	1.475	1.31	79:21	0	NA	NA	1.64	84:16	0	NA	NA
2	9201-9417	1.365	1.73	85:15	1.8	NA	NA	1	73:27	49.1	NA	NA
2	9270-9492	1.295	1.44	81:19	7.6	NA	NA	1.16	76:24	62.6	NA	NA
3	9369-9749	1.75	1.86	87:13	7.1	NA	NA	1.64	84:16	56.1	NA	NA
3	9120-9370	1.305	0.12	53:47	17.4	NA	NA	2.49	92:8	0.5	NA	NA
4	9112-9346	1.015	-0.97	27:73	0	NA	NA	3	95:5	1.9	NA	NA
5	2950-2951	0.57	0.47	62:38	4.4	NA	NA	0.68	66:34	8.7	NA	NA
5	9051-9063	0.2	0.03	51:49	3.9	0.42	60:40	0.37	59:41	6.1	0.22	55:45
5	9056-9062	-0.06	-0.77	32:68	6.8	0.94	72:28	0.65	66:34	7	1.12	75:25
5	6112-6113	-0.67	-1.92	13:87	9.2	NA	NA	0.58	64:36	1.4	NA	NA
6	9082-9862	1.78	-0.34	42:58	22.9	1.1	75:25	3.9	98:2	8.1	2.53	93:7
6	9082-9900	1.43	-0.34	42:58	22.9	NA	NA	3.2	96:4	2.7	NA	NA
6	6137-6138	1.32	0.23	56:44	5.7	NA	NA	2.4	92:8	6.5	NA	NA
6	6135-6136	0.965	0.07	52:48	2.2	NA	NA	1.87	87:13	0.3	NA	NA
6, 11, 13	9082-9796	1.685	-0.34	42:58	22.9	1.1	75:25	3.71	98:2	10.8	2.03	88:12

[0464]

9	9590-9763	1.43	0.96	72:28	6.7	NA	NA	1.9	87:13	2.4	NA	NA
9, 11	9620-9763	1.79	1.68	84:16	10.3	1.97	88:12	1.9	87:13	2.4	1.96	88:12
9, 11	9606-9789	1.78	0.38	59:41	14.3	NA	NA	3.17	96:4	1.1	NA	NA
9, 11, 12	9598-9783	1.715	0.36	59:41	26	NA	NA	3.07	96:4	1.4	NA	NA

\* 값은 하기에서 취득된다: L1:L2 DNA, 1:3의 비율로 수행되고 1:1의 L1:L2 DNA 비율로 정규화된 LCCA 실험

\*\* 값은 하기에서 취득된다: L1:L2 DNA, 1:9의 비율로 수행되고 1:1의 L1:L2 DNA 비율로 정규화된 LCCA 실험

\*\*\* "고유 식별자"는 (세트#H1L1L2-세트#H2L2L1) 또는 (세트#H2L2L1-세트#H1L1L2) 배향에서 2개의 구성적 구성 LCCA에 대한 고유 식별자로 구성됨

[0465]

표 14b. 86:14의 올버론 생성성 : 오투생형성 Fab 이중이량체의 LCCA 평균 성능 기준 미만으로 수행된 설계의 안정성 및 평원 결합 평가

관련 클러스터	고유 식별자**	h111 Fab 이중이량체의 KD (nM)	h111 Fab 이중이량체의 KD의 변화 (-log(KD_실제) - log(KD_wt))	아생형에 대한 h111 Fab 이중이량체의 KD의 변화 (-log(KD_실제) - log(KD_wt))	h212 Fab 이중이량체의 KD (nM)	아생형에 대한 h212 Fab 이중이량체의 KD의 변화 (-log(KD_실제) - log(KD_wt))	h111 Fab 이중이량체의 DSF 값 (°C)	h212 Fab 이중이량체의 DSF 값 (°C)
11	9131-9444	0.15*	0.02*	0.02*	0.28	-0.26	79.60*	80.1
11	9645-9831	0.14*	0.05*	0.09	0.13	0.09	79.90*	80.5
11	9684-9901	0.3	-0.28	0.36	0.07	0.36	79.6	80.8
11	9651-9763	0.15*	0.02*	0.32	0.32	-0.31	80.40*	81.3
11	9684-9863	0.3	-0.28	0.46	0.06	0.46	79.6	80.8
11	9645-9869	0.14*	0.05*	0.05	0.05	0.51	79.90*	80.4
11	9688-9882	0.34	-0.34	0.11	0.15	0.15	81.6	81.8
11	9683-9773	0.30*	-0.28*	0.32	0.32	-0.31	79.60*	81.3
11	9575-9773	0.28	-0.25	0.32	0.32	-0.31	80	81.3
11	9638-9841	0.11	0.17	0.13	0.13	0.09	80.1	80.5
11	9632-9876	0.14	0.04	0.05	0.05	0.51	81	80.4
11	9614-9831	ND	ND	0.13	0.13	0.09	80.3	80.5
11	9588-9741	0.28	-0.25	0.07	0.07	0.34	80.8	81.1
11	9594-9867	ND	ND	0.14	0.14	0.06	79.80*	79.8
11	9614-9869	ND	ND	0.05	0.05	0.51	80.3	80.4
11	9657-9874	0.19*	-0.08*	0.05	0.05	0.51	80.50*	80.4
11	9620-9833	0.06	0.39	0.13	0.13	0.09	80.4	80.5
11	9651-9833	0.15*	0.02*	0.13	0.13	0.09	80.40*	80.5
11	9620-9871	0.06	0.39	0.05	0.05	0.51	80.4	80.4
11	9683-9879	0.30*	-0.28*	0.05	0.05	0.51	79.60*	80.4
11	9651-9871	0.15*	0.02*	0.05	0.05	0.51	80.40*	80.4
11	9575-9879	0.28	-0.25	0.13	0.13	0.09	80	80.4
11	9590-9833	ND	ND	0.13	0.13	0.09	79.8	80.5
11	9638-9773	0.11	0.17	0.32	0.32	-0.31	80.1	81.3
11	9590-9871	ND	ND	0.05	0.05	0.51	79.8	80.4
11	9638-9879	0.11	0.17	0.05	0.05	0.51	80.1	80.4
11, 12	9708-9803	0.24	-0.19	0.11	0.11	0.14	80.8	82.2
11, 12	9598-9887	ND	ND	0.14	0.14	0.06	79.80*	79.9
11, 12	9708-9843	0.24	-0.19	0.17	0.17	-0.03	80.8	82.3
11, 12	9716-9885	0.24	-0.19	0.18	0.18	-0.06	80.8	81.4
11, 12	9712-9883	0.24	-0.19	ND	ND	ND	80.8	82.3
11, 12	9708-9881	0.24	-0.19	0.11	0.11	0.15	80.8	81.8
11, 12, 13	9980-9986	ND	ND	0.16	0.16	0	79.80*	79.8

[0466]

11, 12, 13	9984-9987	0.11	0.15	0.16	0	80.5	79.8
11, 12, 13	9983-9987	0.11	0.15	0.14	0.05	80.5	79.5
11, 12, 13	9981-9986	ND	ND	0.12	0.1	79.80*	79.8
11, 12, 13	9585-9734	0.28*	-0.25*	0.26	-0.22	80.80*	77.7
11, 12, 13	9985-9987	0.11	0.15	0.12	0.1	80.5	79.8
12	9573-9725	0.27	-0.23	0.24	-0.19	80.8	80.8
12	9721-9737	0.24	-0.19	0.2	-0.09	80.8	80.5
12	9704-9732	0.21	-0.12	0.28	-0.25	81.6	81.3
12	9102-9723	0.15	0.02	0.24	-0.19	80	80.8
12	9100-9723	0.12	0.1	0.24	-0.19	81	80.8
12	9706-9743	0.21	-0.12	0.28	-0.25	81.6	80
13	9043-9047	0.16	ND	0.14	0	74.1	81
13	9044-9048	0.18	ND	0.14	0	75.8	81
13	6665-6666	0.16	-0.01	0.17	-0.04	80.9	80
13	9041-9045	0.14	ND	0.14	0	77.8	81
13	5933-5957	0.15	0.03	0.14	0	80.8	81
13	9052-9917	0.14	0.06	0.1	0.2	81.3	80.2
13	9906-9911	0.11	0.14	0.09	0.27	82.5	81
13	9070-9909	0.16	0	0.09	0.27	82.5	81
13	9068-9907	0.13	0.07	0.09	0.27	82.5	81
13	9088-9914	0.13	0.07	0.15	0.01	82.5	82
13	9073-9909	0.14	0.04	0.09	0.27	82.3	81
13	5995-5998	0.14	0.06	0.14	0.04	81.4	80.2
13	6163-6164	0.15	0.02	0.17	-0.04	82.5	80.8
13	9671-9907	0.21	-0.12	0.09	0.27	81.5	81
13	5997-5998	0.14	0.06	0.08	0.29	81.4	80
13	9071-9914	0.21	-0.12	0.15	0.01	81.5	82
13	6042-6043	0.13	0.07	0.11	0.14	80.1	82.1
13	6036-6037	0.13	0.07	0.17	-0.03	80.1	81.4
13	6037-9566	0.13	0.07	0.25	-0.21	80.1	81.8
13	6017-6024	0.15*	0.02*	0.14	0.06	82.50*	81.6
2	9213-9491	0.2	-0.11	0.24	-0.19	78.5	79.8
2	9205-9447	0.28	-0.25	0.28	-0.26	76.4	80.1
2	9175-9364	0.25	-0.21	0.15	0.01	78.5	79.7
2	9259-9351	0.24	-0.19	0.2	-0.1	ND	ND
2	9175-9491	0.25	-0.21	0.24	-0.19	78.5	79.8
2	9308-9492	0.21*	-0.12*	0.24	-0.19	78.20*	79.8
2	9178-9351	0.22	-0.15	0.2	-0.1	ND	ND
2	9260-9473	0.24	-0.19	0.18	-0.07	ND	79.8
2	9239-9417	0.22	-0.15	0.2	-0.12	ND	79.5
2	9263-9492	0.24	-0.19	0.24	-0.19	ND	79.8
2	9300-9473	0.21*	-0.12*	0.18	-0.07	78.20*	79.8

[0467]

[0468]

2	9216-9351	0.19	-0.08	0.2	-0.1	ND	ND
2	9201-9417	0.28	-0.25	0.2	-0.12	76.4	79.5
2	9220-9492	0.19	-0.08	0.24	-0.19	ND	79.8
3	9369-9749	0.23	-0.16	0.22	-0.14	79.5	81
3	9120-9370	0.13	0.08	0.22	-0.14	79.5	81
4	9112-9346	ND	ND	0.2	-0.11	74.8	81.6
5	2950-2951	0.13	0.1	0.13	0.08	80.5	80.8
5	9051-9063	0.14	0.06	0.17	-0.02	83.3	81.3
5	9056-9062	0.16	-0.02	0.17	-0.02	81.5	81.3
5	6112-6113	0.13*	0.10*	0.12	0.11	80.50*	83.1
6	9082-9862	0.16	-0.01	0.06	0.46	80.9	80.8
6	9082-9900	0.16	-0.01	0.07	0.36	80.9	80.8
6	6137-6138	0.16	-0.01	0.16	0	80.9	80
6	6135-6136	0.16	-0.01	0.13	0.07	80.9	80.3
6,11,13	9682-9796	0.16	-0.01	0.11	0.16	80.9	81.8
9	9590-9763	ND	ND	0.32	-0.31	79.8	81.3
9,11	9620-9763	0.06	0.39	0.32	-0.31	80.4	81.3
9,11	9606-9789	ND	ND	0.11	0.16	79.80*	81.8
9,11,12	9598-9783	ND	ND	0.14	0.05	79.30*	80.5

\* 은 부속된 L 세 태그 (HA 또는 FLAG)의 존재/부재 하에서만 상이한 기타 Fab 이종이량체 무리의 측정 값을 표지함.

\*\* "고유 식별자"는 (세트#H1L1L2-세트#H2L2L1) 또는 (세트#H1L1L2) 배형에서 2개의 구성적 구성 LCCA에 대한 고유 식별자로 구성됨

표 15. 대표 생계를 포함하는 클러스터 1 설계

고유 식별자	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*
9134-9521**	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D
9125-9459	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9126-9352	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9129-9357	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E
9130-9361	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9131-9366	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E
9140-9481	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9146-9498	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9134-9466	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D
9136-9459	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9158-9483	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9164-9500	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9150-9468	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D
9152-9460	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E

[0470]

9140-9536	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E
9146-9553	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9136-9513	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9158-9538	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E
9164-9555	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9150-9523	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D
9152-9515	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9127-9481	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9131-9498	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9123-9466	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D
9127-9536	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E
9131-9553	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9123-9521	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D
9125-9513	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9142-9414	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E

9138-9392	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9144-9423	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9146-9444	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9160-9416	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9154-9394	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9162-9425	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9164-9446	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9156-9397	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_Q160E_S176D_T180E
9129-9414	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9126-9392	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9130-9423	L124E_K145M_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9142-9357	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E
9138-9352	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9144-9361	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9146-9366	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E

[0471]

[0472]

9160-9358	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E
9154-9353	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9162-9362	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9164-9367	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E
9156-9354	L124E_K145T_Q179E	S131R_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_Q160E_S176D_T180E

\* 카탈 넘버링

\*\* 대표 설계

표 16. 대표 살계를 포함하는 클러스터 2 설계.

고유 식별자	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*
9286-9402**	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9170-9350	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9170-9376	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9171-9398	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9173-9380	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9174-9402	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9175-9432	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9178-9384	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9181-9406	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9205-9368	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E
9198-9395	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9202-9426	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9208-9350	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9208-9376	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E

[0473]

9209-9398	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9211-9380	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9212-9402	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9213-9432	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9216-9384	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9219-9406	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9220-9436	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9225-9388	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9228-9410	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9229-9440	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9243-9368	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E
9236-9395	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9240-9426	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9243-9447	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9247-9350	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E

[0474]

9247-9376	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9248-9398	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9252-9380	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9255-9402	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9256-9432	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9259-9384	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9262-9406	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9263-9436	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9266-9388	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9269-9410	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9270-9440	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9271-9350	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9275-9359	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9271-9376	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9273-9398	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E

[0475]

9275-9419	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_Q160K_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9290-9364	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E
9283-9380	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9287-9420	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E_T180E
9290-9432	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9298-9351	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_D146N_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9298-9384	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9307-9406	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9308-9436	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9316-9388	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	Q124E_V133G_S176D_T178E_T180E
9319-9410	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9323-9440	L124E_L148E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T180E
9213-9364	L124E_L148D_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E
9256-9364	L124E_L148E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_D146N_Q179K	V133G_S176D_T180E
9275-9518**	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D

[0476]

9175-9546	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9176-9451	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9179-9473	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9176-9505	L124E_L143D_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9196-9461	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9199-9484	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9202-9489	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E
9205-9501	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9196-9516	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9202-9544	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E
9205-9556	L124E_L143D_K145M	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9213-9546	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9214-9451	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9217-9473	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9214-9505	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E

[0477]

9220-9547	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9229-9495	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9229-9550	L124E_L143D_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9234-9461	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9237-9484	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9240-9489	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E
9243-9501	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9234-9516	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9240-9544	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E
9243-9556	L124E_L143D_K145T	V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9250-9449	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9253-9471	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D_T180E
9250-9503	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9253-9526	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E
9256-9546	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E

[0478]

9257-9451	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9257-9505	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9263-9547	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9270-9495	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9281-9449	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9279-9463	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178D
9284-9471	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E
9287-9486	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E
9290-9491	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9281-9503	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	Q124E_V133G_S176D_T178D_T180E
9284-9526	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D_T180E
9287-9541	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E
9290-9546	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9304-9487	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E
9304-9542	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T178E_T180E

[0479]

[0480]

9308-9547	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178K	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9320-9488	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186K	V133G_S176D_T178E_T180E
9323-9495	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9323-9550	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E
9256-9491	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186K	V133G_S176D_T180E
9270-9550	L124E_L143E_K145M	Q124K_V133G_S176R_T178R	L124R_S186R	V133G_S176D_T180E

\* 카펫 넘버링

\*\* 대표 색계

표 17. 대표 실계를 포함하는 클러스터 3 실계

고유 식별자	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*
9815-9825**	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D
9815-9826	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R_H172R	Q38E_V133G_S176D
9816-9825	Q39E_L124E_H172R	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D
9816-9826	Q39E_L124E_H172R	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R_H172R	Q38E_V133G_S176D
9747-9334	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D
9334-9749	L45P_L124E_H172R	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D
9369-9747	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D
9748-9338**	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9372-9748	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D_T178D
9338-9750	L45P_L124E_H172R	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9750-9372	L45P_L124E_H172R	P44F_V133G_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D_T178D
9327-6054**	L124E_L143F	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9107-9339	L124E	V133G_S176K	L124R	V133G_S176D_T178D
9326-6048	L124E_L143F	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D

[0481]

[0482]

9328-9332	L124E_L143F	V133G_S176R	L124R	S131E_V133G_S176D
9104-9336	L124E	S131T_V133G_S176R_T178Y	L124R	V133G_S176D
9108-9330	L124E	V133G_S176K	L124R	S131E_V133G_S176D
9106-9337	L124E	V133G_S176K	L124R	V133G_S176D
9109-9332	L124E	V133G_S176R	L124R	S131E_V133G_S176D
9066-9335**	F122C_L124E	Q124C_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D
9121-9373**	L124E_H172T	V133G_N137K_S174R_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D_T178D
9122-9371	L124E_H172T	V133G_S174R_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D

\* 카넷 넘버링

\*\* 대표 설계

표 18. 대표 실계를 포함하는 클러스터 4 실계

고유 식별자	H1_물연번호*	L1_물연번호*	H2_물연번호*	L2_물연번호*
9168-9342**	L124E_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R	V133G_S176D
9169-9344	L124E_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R	V133G_S176D_T178D
9114-9344	L124E_A125S_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R	V133G_S176D_T178D
9113-9342	L124E_A125S_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R	V133G_S176D
9111-9347	L124E_A125S_H172R_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D
9118-6098**	L124E_H172R	V133G_S176R	L124R_H172T	V133G_S174R_S176D
9117-9374	L124E_H172R	V133G_S176K	L124R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D
9119-9375	L124E_H172R	V133G_S176R	L124R_H172T	V133G_N137K_S174R_S176D

\* 카탈 넘버링

\*\* 대표 실계

표 19. 대표 설계를 포함하는 플러스티 5 설계

고유 식별자	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*
9116-9849**	L124E_A139W	F116A_V133G_L135V_S176R	L124R_A139G_V190A	V133G_L135W_S176D

\* 카넷 넘버링

\*\* 대표 설계

[0484]

표 20. 대표 실계를 포함하는 클러스터 6 실계

고유 식별자	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*
9814-9828**	Q39E_K145T_Q179E	Q38R_S131K	Q39R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9813-9828	Q39E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_S131K	Q39R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9814-9824	Q39E_K145T_Q179E	Q38R_S131K	Q39R_H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9813-9824	Q39E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_S131K	Q39R_H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9745-9075***	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9075-9746	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
10547-10549	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	H172R_S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S
10547-10551	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	H172R_S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S
9745-9905	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9746-9905	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
10545-10551	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S
10545-10549	L45P_K145T_Q179E	P44F_S131K	S186R	Q124E_Q160E_T180E_C214S

\* 카넷 넘버링

\*\* 대표 실계

\*\*\* 대표 실계는 9745-9075와 유사하며, 단, L2는 Q38E 치환이 없음

표 21. 대표 설계를 포함하는 클러스터 7 설계

고유 식별자	H1_물연번호*	L1_물연번호*	H2_물연번호*	L2_물연번호*
9060-9756**	A139W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R_F116A_L135V	Q179K	Q124E_Q160E_T180E_L135W
9060-9054	A139W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R_F116A_L135V	A139G_Q179K_V190A	Q124E_Q160E_T180E_L135W
9058-9053	A139W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_F116A_L135V	A139G_Q179K_V190A	Q124E_Q160E_T180E_L135W
9058-9755	A139W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_F116A_L135V	Q179K	Q124E_Q160E_T180E_L135W

\* 카넷 넘버링

\*\* 대표 설계

[0486]

표 22. 대표 식계를 포함하는 클러스터 8 집계

과유 식별자	H1_물연변이*	L1_물연변이*	H2_물연변이*	L2_물연변이*
9820-9823**	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9819-9823	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9820-9822	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9819-9822	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9820-9821	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9820-9827	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9819-9821	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9819-9827	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9817-9823	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9817-9822	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9817-9821	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9817-9827	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9818-9823	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E

[0487]

[0488]

9818-9822	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9818-9821	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9818-9827	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E

\* 카탈 넘버링

\*\* 대표 삼계

표 23. 대표 심계를 포함하는 클러스터 9 설계

고유 식별자	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*
9751-9065***	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9752-9064	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9064-9751	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9065-9752	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9753-9074	L45P_L143E_K145T_H172R_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9753-9760	L45P_L143E_K145T_H172R_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9754-9760	L45P_L143E_K145T_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9074-9754	L45P_L143E_K145T_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E
10548-10550	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S
10548-10552	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S
10546-10550	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S
10546-10552	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_C214S
9611-9077**	L143E_K145T_H172R	Q124R_Q160K_T178R	H172T_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_N137K_S174R
9612-9078	L143E_K145T_H172R_Q179E	Q124R_T178R	H172T_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_N137K_S174R

[0489]

9610-9076	L143E_K145T_H172R	Q124R	H172T_Q179K	Q124E_Q160E_T180E_N137K_S174R
-----------	-------------------	-------	-------------	-------------------------------

\* 카넷 넘버링

\*\* 대표 설계

\*\*\* 대표 설계는 9751-9065와 유사하며, 단, L2는 Q38E 치환이 없음.

[0490]

표 24. 대표 실계를 포함하는 클러스터 10 실계

고유 식별자	H1_물연번호*	L1_물연번호*	H2_물연번호*	L2_물연번호*
9561-9095**	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_V133A_S176T_T178R	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9559-9094	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124K_V133A_S176T_T178R	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9564-9099	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9564-9096	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9560-9091	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_V133A_S176T_T178R	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9558-9090	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124K_V133A_S176T_T178R	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9562-9092	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9562-9098	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9571-9092	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9572-9096	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9098-9571	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178E_T180E
9099-9572	L124W_L143E_K145T_Q179E	S131K_V133A_S176T_T178L	L124A_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E

\* 카탈 넘버링

\*\* 대표 실계

표 25. 대표 식계를 포함하는 클러스터 11 집계

고유 식별자	H1_동연번호*	L1_동연번호*	H2_동연번호*	L2_동연번호*
9049-9759**	A139C_L143E_K145T_Q179E	F116C_Q124R_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9667-9830**	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T178E_Q160E
9667-9758	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_T178E_Q160E
9667-9802	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_T178E_Q160E
9667-9868	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186R	Q124E_T178E_Q160E
9671-9784	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_T178E
9671-9810	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_T178E
9671-9850	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T178E
9671-9888	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186R	Q124E_T178E
9675-9786	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_T178E_T180E
9675-9812	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_T178E_T180E
9675-9852	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T178E_T180E
9675-9890	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186R	Q124E_T178E_T180E

[0492]

9579-9797	L143D_K145T_Q179E	T178R	Q179K	Q124E_T180E
9614-9761	L143E_K145T_Q179D	Q124K_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9617-9787	L143E_K145T_Q179D	Q124K_T178R	Q179K	Q124E_T180E
9623-9789	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T180E
9626-9767	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9629-9792	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	Q179K	Q124E_T180E
9632-9769	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9635-9794	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_T180E
9641-9797	L143E_K145T_Q179D	T178R	Q179K	Q124E_T180E
9645-9761	L143E_K145T_Q179E	Q124K_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9648-9787	L143E_K145T_Q179E	Q124K_T178R	Q179K	Q124E_T180E
9654-9789	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T180E
9657-9767	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178K	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9660-9792	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178K	Q179K	Q124E_T180E
9663-9769	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E

[0493]

9679-9794	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_T180E
9684-9797	L143E_K145T_Q179E	T178R	Q179K	Q124E_T180E
9575-9841	L143D_K145T_Q179E	T178R	S186K	Q124E_Q160E_T180E
9579-9863	L143D_K145T_Q179E	T178R	S186K	Q124E_T180E
9579-9901	L143D_K145T_Q179E	T178R	S186R	Q124E_T180E
9617-9853	L143E_K145T_Q179D	Q124K_T178R	S186K	Q124E_T180E
9617-9891	L143E_K145T_Q179D	Q124K_T178R	S186R	Q124E_T180E
9623-9855	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T180E
9623-9893	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	S186R	Q124E_T180E
9626-9836	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	S186K	Q124E_Q160E_T180E
9626-9874	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	S186R	Q124E_Q160E_T180E
9629-9858	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	S186K	Q124E_T180E
9629-9896	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178K	S186R	Q124E_T180E
9632-9838	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178R	S186K	Q124E_Q160E_T180E
9635-9860	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T180E

[0494]

9635-9898	L143E_K145T_Q179D	Q124R_T178R	S186R	Q124E_T180E
9641-9863	L143E_K145T_Q179D	T178R	S186K	Q124E_T180E
9641-9901	L143E_K145T_Q179D	T178R	S186R	Q124E_T180E
9648-9853	L143E_K145T_Q179E	Q124K_T178R	S186K	Q124E_T180E
9648-9891	L143E_K145T_Q179E	Q124K_T178R	S186R	Q124E_T180E
9654-9855	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T180E
9654-9893	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R	S186R	Q124E_T180E
9657-9836	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178K	S186K	Q124E_Q160E_T180E
9660-9858	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178K	S186K	Q124E_T180E
9660-9896	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178K	S186R	Q124E_T180E
9663-9838	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_Q160E_T180E
9663-9876	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186R	Q124E_Q160E_T180E
9679-9860	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_T180E
9679-9898	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186R	Q124E_T180E
9683-9841	L143E_K145T_Q179E	T178R	S186K	Q124E_Q160E_T180E

[0495]

9606-9855	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T180E
9606-9893	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186R	Q124E_T180E
9682-9740**	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	L143R	Q124E_V133E
9666-9731	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	L143K	Q124E_V133D

\* 카넷 넘버링

\*\* 대표 실적

[0496]

표 26. 대표 성계를 포함하는 클러스터 12 집계

고유 식별자	H1_폴리변이*	L1_폴리변이*	H2_폴리변이*	L2_폴리변이*
9696-9848**	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S176L_T180E
9696-9782	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_S176L_T180E
9696-9886	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186R	Q124E_S176L_T180E
9696-9808	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_S176L_T180E
9702-9574	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	L143A_Q179K	Q124E_V133Y_T180E
9703-9103	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	L124A_S186K	Q124E_V133W_T180E
9703-9101	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	L124A_Q179K	Q124E_V133W_T180E
9716-9807	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_S176L_T180E
9716-9847	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_S176L_T180E
9716-9781	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_S176L_T180E
9692-9846**	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9692-9805	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9688-9844	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178Y_T180E

9688-9804	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179R	Q124E_S131T_T178F_T180E
9692-9780	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9688-9778	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	Q179K	Q124E_S131T_T178F_T180E
9712-9779	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9712-9805	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9708-9777	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_S131T_T178F_T180E
9712-9845	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9692-9884	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186R	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9594-9829	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T178E_Q160E
9602-9889	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186R	Q124E_T178E_T180E
9602-9785	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T178E_T180E
9602-9811	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_T178E_T180E
9594-9757	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	Q124E_T178E_Q160E
9598-9849	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T178E
9598-9809	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_T178E

[0498]

[0499]

9594-9601	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179R	Q124E_T178E_Q160E
9602-9651	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	Q124E_T178E_T180E
9986-9978**	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	S131E
9987-9982	L143E_K145T	Q124R_T178R	S196K	S131E
9986-9979	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	Q179K	S131E
9587-9738**	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E
9609-9737	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	L143R	Q124E_V133E
9589-9742	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E_Q160M
9687-9737	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143R	Q124E_V133E
9705-9735	L143E_K145T_S188L	Q124R	L143R	Q124E_V133E
9720-9733	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143K	Q124E_V133D_S176L
9703-9734	L143E_K145T_S188L	Q124R	L143K_D146G	Q124E_V133D
9722-9744	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	L143R	Q124E_V133E_S176L

\* 카넷 넘버링

\*\* 대표 설계

표 27. 대표 설계를 포함하는 클러스터 13 설계

고유 식별자	H1_폴리머*	L1_폴리머*	H2_폴리머*	L2_폴리머*
9043_9046	F122C_C233S	Q124C_C214S	WT	WT

[0500]

표 28a. 트라스투주입/세록시입 이종특이적 시스템에 대한 SMCA 고유 식별자

SMCA 고유 식별자	H1L1 Ab	H2L2 Ab	H1*	L1*	H2*	L2*
3519_1	트라스투주입	세록시입	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	H172R_S186R	Q124E_Q160E_T180E
3519_2	세록시입	트라스투주입	L45P_K145T_H172R_Q179E	P44F_S131K	H172R_S186R	Q124E_Q160E_T180E
3522_1	트라스투주입	세록시입	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_Q179K	Q124E_Q160E_T180E
3522_2	세록시입	트라스투주입	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R	D146G_Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9049-9759_1	트라스투주입	세록시입	A139C_L143E_K145T_Q179E	F116C_Q124R_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9049-9759_2	세록시입	트라스투주입	A139C_L143E_K145T_Q179E	F116C_Q124R_T178R	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
9060-9756_1	세록시입	트라스투주입	A139W_L143E_K145T_Q179E	F116A_Q124R_L135V_T178R	Q179K	Q124E_L135W_Q160E_T180E
9060-9756_2	트라스투주입	세록시입	A139W_L143E_K145T_Q179E	F116A_Q124R_L135V_T178R	Q179K	Q124E_L135W_Q160E_T180E
9066-9335_1	세록시입	트라스투주입	F122C_L124E	Q124C_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D
9066-9335_2	트라스투주입	세록시입	F122C_L124E	Q124C_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D
9116-9349_1	세록시입	트라스투주입	L124E_A139W	F116A_V133G_L135V_S176R	L124R_A139G_V190A	V133G_L135W_S176D
9116-9349_2	트라스투주입	세록시입	L124E_A139W	F116A_V133G_L135V_S176R	L124R_A139G_V190A	V133G_L135W_S176D
9118-6098_1	세록시입	트라스투주입	L124E_H172R	V133G_S176R	L124R_H172T	V133G_S174R_S176D
9118-6098_2	트라스투주입	세록시입	L124E_H172R	V133G_S176R	L124R_H172T	V133G_S174R_S176D
9121-9373_1	세록시입	트라스투주입	L124E_H172T	V133G_N137K_S174R_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D_T178D
9121-9373_2	트라스투주입	세록시입	L124E_H172T	V133G_N137K_S174R_S176R	L124R_H172R	V133G_S176D_T178D
9134-9521_1	세록시입	트라스투주입	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D
9134-9521_2	트라스투주입	세록시입	L124E_K145T_Q179E	S131K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D
9168-9342_1	트라스투주입	세록시입	L124E_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R	V133G_S176D
9168-9342_2	세록시입	트라스투주입	L124E_K228D	S121K_V133G_S176R	L124R_A125R	V133G_S176D
9279-9518_1	세록시입	트라스투주입	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D
9279-9518_2	트라스투주입	세록시입	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_S186R	V133G_S176D_T178D
9285-9402_1	세록시입	트라스투주입	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9285-9402_2	트라스투주입	세록시입	L124E_L143E_K145T	Q124K_V133G_S176R	L124R_Q179K	V133G_S176D_T178E
9327-6054_1	세록시입	트라스투주입	L124E_L143F	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9327-6054_2	트라스투주입	세록시입	L124E_L143F	V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9561-9095_1	세록시입	트라스투주입	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_V133A_S176T_T178R	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9561-9095_2	트라스투주입	세록시입	L124W_L143E_K145T_Q179E	Q124R_V133A_S176T_T178R	L124A_L143F_Q179K	Q124E_V133W_S176T_T178L_T180E
9587-9735_1	트라스투주입	세록시입	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E
9587-9735_2	세록시입	트라스투주입	L143E_K145T	Q124R	L143R	Q124E_V133E
9611-9077_1	세록시입	트라스투주입	L143E_K145T_H172R	Q124R_Q169K_T178R	H172T_Q179K	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E
9611-9077_2	트라스투주입	세록시입	L143E_K145T_H172R	Q124R_Q169K_T178R	H172T_Q179K	Q124E_N137K_Q160E_S174R_T180E
9667-9830_1	트라스투주입	세록시입	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_Q160E_T178E
9667-9830_2	세록시입	트라스투주입	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	S186K	Q124E_Q160E_T178E
9682-9740_1	세록시입	트라스투주입	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	L143R	Q124E_V133E
9682-9740_2	트라스투주입	세록시입	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	L143R	Q124E_V133E
9692-9846_1	트라스투주입	세록시입	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178V_T180E

9692-9846_2	세탁시암	트라스투주암	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178Y_T180E
9696-9848_1	트라스투주암	세탁시암	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S176L_T180E
9696-9848_2	세탁시암	트라스투주암	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S176L_T180E
9748-9338_1	세탁시암	트라스투주암	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9748-9338_2	트라스투주암	세탁시암	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9814-9828_1	트라스투주암	세탁시암	Q39E_K145T_Q179E	Q38R_S131K	Q39R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9814-9828_2	세탁시암	트라스투주암	Q39E_K145T_Q179E	Q38R_S131K	Q39R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9815-9825_1	세탁시암	트라스투주암	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D
9815-9825_2	트라스투주암	세탁시암	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D
9820-9823_1	세탁시암	트라스투주암	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9820-9823_2	트라스투주암	세탁시암	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9986-9978_1	트라스투주암	세탁시암	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	S131E
9986-9978_2	세탁시암	트라스투주암	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	S131E

\* 카트 넘버링, WT 장가는 D8H44 시스템을 지침함이 공지됨.

[0502]



9692-9846_2	D3H44	세특시범	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S131T_T178V_T180E
9696-9848_1	세특시범	D3H44	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S176L_T180E
9696-9848_2	D3H44	세특시범	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_T178R	S186K	Q124E_S176L_T180E
9748-9938_1	D3H44	세특시범	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9748-9938_2	D3H44	세특시범	L45P_L124E	P44F_V133G_S176R	L124R	V133G_S176D_T178D
9814-9828_1	세특시범	D3H44	Q39E_K145T_Q179E	Q38P_S131K	Q39R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9814-9828_2	D3H44	세특시범	Q39E_K145T_Q179E	Q38P_S131K	Q39R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9815-9825_1	D3H44	세특시범	Q39E_L124F	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D
9815-9825_2	세특시범	D3H44	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R	Q39R_L124R	Q38E_V133G_S176D
9820-9823_1	D3H44	세특시범	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9820-9823_2	세특시범	D3H44	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38P_Q124R_Q160K_T178R	Q39R_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
9986-9978_1	세특시범	D3H44	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	S131E
9986-9978_2	D3H44	세특시범	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R	S186K	S131E

\* 카넷 넘버링 WT 장기는 D3H44 시스템을 지원함이 공시됨.

표 28c: D3H44/트라스투만 이중특이적 시스템에 대한 SMCA 교류 식별자

SMCA 교류 식별자	H1L1 Ab	H2L2 Ab	H3*	L1*	H2*	L2*
3519 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L45P, K145T, H172R, Q179E	P44F, S131K	H172R, S186R	Q124E, Q160E, T180E
3522 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L45P, L143E, K145T	P44F, Q124R, Q160K, T178R	D146G, Q179K	Q124E, Q160E, T180E
9009-9759 1	트라스투만 D3H44	D3H44	A139C, L143E, K145T, Q179E	F116C, Q124R, T178R	Q179K	Q124E, Q160E, T180E
9060-9756 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	A139W, L143E, K145T, Q179E	F116A, Q124R, L135V, T178R	Q179K	Q124E, L135W, Q160E, T180E
9086-9335 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	F122C, L124E	Q124E, V133G, S176R	L124R	V133G, S176D
9116-9349 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L124E, A139W	F116A, V133G, L135V, S176R	L124R, A139G, V190A	V133G, L135W, S176D
9118-6098 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L124E, H172R	V133G, S176E	L124R, H172T	V133G, S174R, S176D
9121-9373 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L124E, H12T	V133G, V137K, S174R, S176R	L124R, H172R	V133G, S176D, T178D
9124-9521 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L124E, K145T, Q179E	S131K, V133G, S176R	L124R, S186R	V133G, S176D, T178D
9168-9342 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L124E, K228D	S121K, V133G, S176R	L124R, A125R	V133G, S176D
9279-9518 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176R	L124R, S186R	V133G, S176D, T178D
9286-9402 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L124E, L143E, K145T	Q124K, V133G, S176R	L124R, Q179K	V133G, S176D, T178E
9327-6054 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L124E, L143E	V133G, S176R	L124R	V133G, S176D, T178D
9563-9095 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L124W, L143E, K145T, Q179E	Q124R, V133A, S176T, T178R	L124R, L143F, Q179K	Q124E, V133W, S176T, T178L, T180E
9567-9735 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L143E, K145T	Q124R	L143R	Q124E, V133F
9611-9077 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L143E, K145T, H172R	Q124R, Q160K, T178R	H172T, Q179K	Q124E, N137K, Q160E, S174R, T180E
9667-9830 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L143E, K145T, Q179E	Q124R, T178R	S186K	Q124E, Q160E, T178E
9682-9740 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L143E, K145T, Q179E	Q124R, T178R	L143R	Q124E, V133E
9692-9846 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L143E, K145T, Q179E, S188L	Q124R, T178R	S186K	Q124E, S131T, T178Y, T180E
9696-9848 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L143E, K145T, Q179E, S188L	Q124R, T178R	S186K	Q124E, S176E, T180E
9748-9338 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	L45P, L124E	P44F, V133G, S176R	L124R	V133G, S176D, T178D
9814-9828 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	Q39E, K145T, Q179E	Q38R, S131K	Q39R, S186R	Q38E, Q124E, Q160E, T180E
9815-9825 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	Q39E, L124E	Q38R, V133G, S176R	Q39R, L124R	Q38E, V133G, S176D
9820-9823 1	트라스투만 D3H44	트라스투만	Q39E, L143E, K145T, Q179E	Q38R, Q124R, Q160K, T178R	Q39R, H172R, Q179K	Q38E, Q124E, Q160E, T180E
9886-9978 1	트라스투만 D3H44	D3H44	L143E, K145T	Q124R, Q160K, T178R	S186K	S131E

\* 카펫 닉네임. WT 잔기는 D3H44 시스템을 지칭할 수 있음.







표 29b. D3H44(H1L1)트라스투수민(H2L2) 이중특이적 시스템 유래의 이중이형체 항체에 대한 LC-MS 생형성 데이터 및 후-pA 수율 (mg/L)

SMCA 고유 식별자	플라스미드 후 pA 수율 (mg/L A280)	% H1L1 생형성 (모든 H1 용에 걸쳐)	% H2L2 생형성 (모든 H2 용에 걸쳐)	% H1L1 및 % H2L2 생형성 (모든 용에 걸쳐)	H1+H2 +L1+L2 * % H1H2L1L2의 편의%*	H1+H1 +L1+L1 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H1+H1 +L1+L2 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H1+H2 +L1+L1 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H1+H2 +L1+L2 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H2+H2 +L1+L1 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H2+H2 +L1+L2 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H1+H2 +L1+L1 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H1+H2 +L1+L2 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H1+ L1 L2 ** % H1H2L1L2의 편의%*	H2+ L1 L2 ** % H1H2L1L2의 편의%*
9279_1	4	100	100	100	63.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.1
9518_1	26	100	100	100	49.7	25.3	0	0	0	0	0	0	0	0	68
9521_1	49	98.7	98.6	98.5	60.8	93.1	0	0	0	0	0	1.4	1.3	1.9	0
9660_1	16	92	100	98.3	46.8	37.9	0	0	0	0	0	4.4	3.3	0	0
9826_1	44	100	96.1	98	65.1	92.7	0	0	0	0	0	1.4	4	0	0
9759_1	61	100	94.8	98	62.2	74	2.8	0	0	0	0	3	0	0	0
9522_1	53	100	96.3	97.2	65.1	65.1	0	0	0	0	0	3.3	1.7	0	2
9519_1	49	100	94.3	95.7	87.4	54.3	0	0	0	0	0	4.4	3.4	0	2.6
9814_1	11	94.7	95.1	95.2	52.8	79.2	0	0	0	0	0	1.4	0	0	0
9748_1	46	97.1	95.7	95.1	62.2	67.7	0	0	0	0	0	1.3	3.1	1.8	2.1
9338_1	48	98.2	93.1	94.2	62.2	71	0	0	0	0	0	1.8	4.8	2.1	1.4
9740_1	54	86.6	100	93.6	50.1	81.3	0	0	0	0	0	0	0	0	4.2
9820_1	7	96.1	84.1	90.1	43.6	79	0	0	0	0	0	1.6	0	0	0
9327_1	58	89.2	88.7	87.3	51.2	59.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9094_1	33	100	94.5	87.2	53.4	43.4	0	0	0	0	0	2.8	6.2	0	0
9735_1	23	76.4	100	85.3	41.2	61.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9168_1	42	49.7	94.6	77	44.4	36.4	0	0	0	0	0	3.1	1.9	1.4	1.1
9815_1	11	47.6	100	75.4	45.5	42.3	0	0	0	0	0	0	0	0	4.6
9118_1	3				9.2							1.4	0	0	0
6098_1												49.3	2.5	0	0
9066_1															
9335_1															

[0509]

9561-0095-1	10	41	47.7	100	73.6	47.9	11.6	44.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	48.3	1.8	2.3	0	3.3
0121-0373-1	3	10	50.5	100	72.4	48.9	12.6	41.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43.8	8.6	5.7	0	0
9116-9349-1	5	6	46.8	100	68.9	44.9	14.1***	34.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42.2	11.6	10	0	1.8
9696-9848-1	12	50	100	88	92.8	86.5	57.1	75.6	0.0	0.0	0.0	3.3	1.3	7.2	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	1.9	0.0	1.8	8.8
9692-9846-1	12	51	100	85	91.4	85.0	55.6	74.9	0.0	0.0	0.0	3.0	1.2	9.0	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	1.9	0.0	2.5	7.4
9986-9978-1	12	49	100	91	95.6	90.7	61.3	86.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	8.8	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	3.7

\* 전체 AB 종만큼 고려한 %

\*\* 모든 종을 고려한 %

\*\*\* 이생활에 대한 H1:H2L1:L2의 추정된 변화%

[0510]



9286-	2	8	100	6.8	97.3	36.5	98.7	92.8	37.3	61.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.7	0	2.7	0	0	30.7
9402_2	6	12	96.4	-0.9***	100	74.9***	96	65.9	39.5***	22.2	11.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62.3	4	0	0
9814-	6	16	100	6	18.2	-11.4	35.5	17.9	-8.5	8	0	0	0	3.2	0	0	0	0	0	0	0	33.3	0	0	44.10.7
9828_1	3	4	100	6	41.5	11.9	68.2	39.8	13.4	34.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	52	0	1.2	0
9828_2	3	5	100	2.7***	17.6	-7.5***	64.3	15.8	-10.6***	12.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	67.9	0	15.4	0
9835_1	3	1	98.7	4.7	67.7	38.2	93.4	61.5	35.1	23.6	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11.9	1.3	61.5	0
9748-	3	7	100	2.7***	4.1	-21.0***	54.8	4.4	-22.0***	3.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	81.4	0	10.4	0
9748_1	11	20	98.5	5.3	100	38.2	99.1	87	31.5	41.9	4.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.6	51.8	0
9248_2	11	14	100	6	33.3	3.7	55.2	30.7	4.3	19.5	0	0	0	1.1	0	0	0	0	0	0	0	42.9	0	0	22.14.3
9830_1	12	40	82.3	-10.9	100	38.2	84.9	73.4	17.9	37.1	5.4	2.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.8	38.4	11	0
9830_2	12	25	100	2.7	15.3	-3.5	45	19.1	-1.5	12.5	0	0	0	2.3	0	0	0	0	0	0	0	50.5	0	0	27.7.3
9845_1	12	40	88.3	-4.9	100	35.2	91.8	76.4	20.9	42.8	4.6	1.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.7	40.1	3.8
9845_2	12	24	100	2.7	40.9	18.1	59.1	41.7	21.1	26.3	0	0	0	1.1	0	0	0	0	0	0	0	35.6	0	0	0
9695-	12	37	85.9	-7.3	100	39.2	89	73.2	17.7	39	5.9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.4	39.9	6.8
9848_2	12	24	100	6	6.2	-23.4	34.1	5	-21.4	3.1	0	0	0	4.4	0	0	0	0	0	0	0	55.3	0	0	33.3.4
9978_1	9	28	100	6	N/N	N/N	100	0	-26.4	0	17.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82.7	0
9077_1	9	17	100	6.8	91.8	31	94	58.8	33.3	54.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.2	4.7	0	1.2	0	3.6
9077_2	7	15	100	6.8	100	35.2	95.9	100	44.5	84.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10.5	0
9755_2	7	41	100	2.7***	96.7	71.6***	98.6	93.9	67.5***	77.2	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.6	0	17.7	0
9695_1	12	38	93.9	0.7	95.2	34.4	94.7	69.3	13.8	34.2	8.6	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.9	3.2	48.6	2
9735_1	12	17	100	6	21.1	-8.4	40.8	18.7	-7.7	9.9	0	0	0	3.5	1.1	0	0	0	0	0	0	38.4	0	0	36
9735_2																									1.1

[0512]









표 31a. D3H44/트라스투주만 시스템 유래의 선택된 설계의 생물리학적 특성화 (항원 결합, 열 안정성, UPLC-SEC)

SMCA 고유 식별자	클러스터	KD (TF) (M)*	KD (HER2) (M)*	Fab Tm을 갖는 DSC (°C)가 보고됨. 이종이량체 항체 유래의 D3H44 Fab Tm=79°C. 이종이량체 항체 유래의 트라스투주만 Fab Tm =81°C.	UPLC-SEC (% 이종이량체)
NA	WT	mAb 작제를 유래의 KD = 1.02E-11	WT 한-팔 항체 유래의 KD = 1.12E-09		
NA	WT	낮은 반응/결합 없음	낮은 반응/결합 없음	81, 81	99.69
NA	WT	낮은 반응/결합 없음	낮은 반응/결합 없음	79, 81	99.91
9279-9518_1	2	2.20E-11	1.54E-09	70, 76	99.95
9748-9338_1	3	2.78E-11	6.98E-10	70, 76	97.1
9060-9756_1	7	1.72E-11 (1.73-1.73E-11)	4.80E-10	71, 77	100
9682-9740_1	11	8.50E-12	9.39E-10 (1.04-0.83E-09)	72, 79	99.6
9049-9759_1	11	7.22E-12	낮은 반응/결합 없음	72, 79	99.4
3522_1	9	8.42E-12	낮은 반응/결합 없음	79	100
3519_1	6	1.61E-11	낮은 반응/결합 없음	72, 81	99.88
9820-9823_1	8	4.63E-11 (5.25-4.07E-11)	7.16E-10 (7.58-6.74E-10)	71, 76	98.98
					99.68

\* KD 값은 단일 측정 또는 평균 2개 측정으로 보고됨. 범위는 괄호로 표시됨.

[0517]

표 31b. D3H44/세록시암 시스템 유래의 신막인 상계의 생물리학적 특성화 (항원 결합, 열 안정성, UPLC-SEC)

SMCA 고유 식별자	클러스터	KD (TF) (M)* WT mAb 적체를 유래의 KD= 1.02E-11	KD (EGFR) (M)* WT 한-팔 항체 유래의 KD= 4.94E-10	DSC (°C) 이종이항체 항체 유래의 D3H44 Fab Tm= 79°C, 한-팔 항체 유래의 세록시암 Fab Tm= 72°C.	UPLC-SEC (카이종이항체)
NA	WT	3.62E-11	3.95E-10	72.79	100
NA	WT	7.93E-12	5.39E-10	71.80	100
NA	WT	1.40E-11	3.96E-10	71.79	100
NA	WT	6.33E-12	4.06E-10	71.79	100
9561-9095_2	10	1.07E-11	4.57E-10	71.77	99.86
9118-9342_1	4	1.27E-11	2.05E-10	70.78	93.7
9118-6298_1	4	1.76E-11	4.90E-10	70.78	100
9121-9273_1	3	1.74E-11	4.35E-10	71.78	99.6
9121-9273_2	3	3.09E-12	3.16E-10	69.78	100
9121-9273_3	3	1.06E-11	3.16E-10	70.78	96
9286-9402_1	2	6.26E-12 (7.9-8.63E-12)	4.18E-10 (4.23-4.09E-10)	71.78	100
9815-9825_1	3	1.84E-11	5.09E-10	69.78	100
9815-9825_2	3	1.01E-11	3.70E-10	68.75	100
9667-9830_1	11	1.31E-11 (1.75-0.8E-11)	2.55E-10 (3.24-1.88E-10)	70.78	99.86
9667-9830_2	11	1.35E-11	4.55E-10	71.78	99.54
9611-9077_1	9	1.71E-11	4.55E-10	71.78	87.16
9666-9756_1	7	1.17E-11	6.43E-10	72.78	100
9682-9740_1	11	1.22E-11	2.16E-10	70.78	92
9682-9740_2	11	9.99E-12	6.23E-10	72.78	99.9
9049-9759_1	11	9.33E-12	6.23E-10	70.79	100
9066-9335_1	3	4.04E-12	4.46E-10	72.79	100
9066-9335_2	3	8.41E-12	3.10E-10	70.78	100
3522_1	9	7.75E-12	2.66E-10	70.78	99.1
3519_1	6	1.15E-11	2.63E-10	71.78	99.76
9820-9823_2	8	1.40E-11	2.49E-10	69.76	100
9820-9823_1	8	1.33E-11 (1.34-1.33E-11)	2.65E-10 (2.47-2.84E-10)	70.78	99.77

\* KD 값은 단일 측정 또는 평균 2개 측정으로 보고됨. 범위는 괄호로 표시됨.

[0518]

표 31c. 트라스투주맙/세특시맙 시스템 유래의 신태로 설계의 생물리학적 특성화 (항원 결합, 열 안정성, UPLC-SEC)

SMCA 고유 식별자	클러스터	KD (HER2) (M)* WT 만-결합 유래의 KD = 1.12E-09	KD (HER2) (M)* 한-결합 유래의 KD = 4.94E-10	DSC (°C). Tm 값은 달리 표시되지 않으면 Fab 잔아를 지칭함. (?)로 칭명화된 Tm 값은 WT에서 비관용된 새로운 피크를 표시함. 한-결합 유래의 세특시맙 Fab Tm=72°C. 이종이형체 유래의 트라스투주맙 Fab Tm=81°C.	UPLC-SEC (% 이종이형체)
NA	WT	낮은 반응/결합 없음	4.79E-10	71.81	100
NA	WT	2.56E-10	1.87E-10	71.81	100
NA	WT	2.04E-10	2.03E-10	71.81	100
9286-9402_2	2	낮은 반응/결합 없음	5.93E-10	71.80	92.3
9327-6054_1	3	8.18E-10(8.18E-10:ND)	5.4E-10(5.24-5.59E-10)	ND**	100
3519_1	6	9.78E-10	4.07E-10	71.78	99.1
9060-9736_2	7	낮은 반응/결합 없음	6.25E-10	71.81	100
9820-9823_2	8	7.52E-10	5.09E-10	70.78	100
9611-9077_2	9	낮은 반응/결합 없음	4.71E-10	60(?, 71.81)	97.07
3522_1	9	낮은 반응/결합 없음	3.95E-10	71.78	99.97
9561-9095_2	10	낮은 반응/결합 없음	4.37E-10	71.81	99.59
9662-9740_1	11	낮은 반응/결합 없음	4.77E-10	71.81	96.2
9049-9759_1	11	낮은 반응/결합 없음	4.77E-10	71.79	100
9696-9848_1	12	낮은 반응/결합 없음	4.49E-10	71.81	98.3

\* KD 값은 단일 측정 또는 평균 2개 측정으로 보고됨. 범위는 괄호로 표시됨.

\*\* ND = 측정되지 않음

[0519]



표 32b: 아생된 D3H44/세탁시암 시스템의 LC-MS에 의하여 측정된, 항체 종의 배합을 상에서의 DNA 적정 비율의 효과 H1 및 L1은 각각, D3H44 종래 및 경계를 지칭한다. H2 및 L2은 각각, 세탁시암 종의 및 경계를 지칭한다.

H1+H2+L1+L2 DNA 비율 (%)	H1+H2+L1+L2 (%)	H1+H2+L1+L2 (%)	H1+H2+L1+L2 (%)	H1+H2+L1+L2 (%)	H1+H2+L1+L2 (%)	H1+H2+L1+L2 (%)	H1+L1 (%)	H1+L2 (%)	H2+L1 (%)	H2+L2 (%)	전반 AB (총합 %)
15:15:53:17	45.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.5	6.7	0.0	4.1	15.3
8:22:53:17	37.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.6	29.9	31.5
15:15:35:35	23.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.5	14.9	0.0	2.9	22.3
8:22:35:35	19.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	36.2	36.2
8:22:17:53	15.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	29.0	30.4
22:8:53:17	13.4	3.6	5.2	3.2	0.0	0.0	19.5	23.7	29.3	0.0	53.0
22:8:35:35	13.4	3.3	4.3	5.3	0.0	0.0	31.4	1.7	42.6	0.0	48.3
15:15:17:53	10.2	0.0	2.1	2.1	0.0	0.0	39.5	5.1	30.1	0.0	48.2
22:8:17:53	7.2	0.0	2.3	5.4	0.0	0.0	30.4	10.3	44.5	0.0	54.8

[0521]

표 32c. 아세트 트라스투주민/세투시만 시스템의 LC-MS에 의해서 DNA 적정 비율의 결과 H1 및 H2는 각각, 트라스투주민 중의 H1 및 H2를 지칭한다.  
H2 및 L2은 각각, 세투시만 중의 H2 및 L2를 지칭한다.

H1+H2+L1+L2 DNA 비율	H3+H2+L1+L2 (%)	H1+H1+L1+L1 (%)	H1+H3+L1+L2 (%)	H1+H1+L2+L2 (%)	H2+H2+L1+L1 (%)	H2+H2+L2+L2 (%)	H1+H2+L1+L1 (%)	H1+H2+L1+L2 (%)	H1+L1 (%)	H1+L2 (%)	H2+L1 (%)	H2+L2 (%)	일반 Ab (총합 %)
15:15:17:53	42.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	35.2	3.9	9.8	1.3	4.3	3.4	18.8
15:15:35:35	28.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	58.1	0.0	6.6	0.0	5.2	1.9	13.7
8:22:17:53	24.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	28.2	1.9	0.0	0.0	22.3	23.0	45.3
22:8:17:53	20.5	5.3	0.0	0.0	0.0	0.0	13.7	3.2	49.1	8.2	0.0	0.0	57.3
15:15:53:17	19.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	63.8	0.0	8.7	0.0	6.5	1.4	16.6
8:22:35:35	15.2	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0	37.7	0.0	0.0	0.0	31.1	14.5	45.6
22:8:35:35	14.4	8.3	0.0	0.0	0.0	0.0	28.1	0.0	47.7	1.4	0.0	0.0	49.1
22:8:33:17	10.3	9.7	0.0	0.0	0.0	0.0	30.7	0.0	49.3	0.0	0.0	0.0	49.3
8:22:33:17	10.3	0.0	0.0	0.0	2.2	0.0	39.1	0.0	0.0	0.0	36.6	11.8	48.4

[0522]







표 34. Fab 이종이형체에서의 인장 와 동변이

인장 와 동변이 를 포함하는 세 령(중쇄는 H로, 경쇄는 L로)	인장 와 동변이	dTm (°C, 동변이 를 갖는 Fab의 Tm - 인장 와 동변이 가 없는 Fab Tm)	LOCA 세트 #의 H/L1 (인장 와 동변이 포함)**	H1 동변이 (인장 와 동변이 를 갖는 Fab의)	L1 동변이 (인장 와 동변이 를 갖는 Fab의)*	LOCA 세트 #의 H/L1 (인장 와 동변이 포함)**	H1 동변이 (인장 와 동변이 를 갖는 Fab의)*	L1 동변이 (인장 와 동변이 를 갖는 Fab의)*
H	H172R	1.6	9824	Q39E_H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9075	H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	1.4	9822	Q39E_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9065	D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	1.2	9828	Q39E_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9065	S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	1.1	9821	Q39E_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9065	D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	1.0	9912	S188E_V190F	WT	9907	S188E	WT
H	H172R	2.1	9813	Q39E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_S131K	9814	Q39E_K145T_Q179E	Q38R_S131K
H	H172R	2.0	9811	L143E_K145T_H172R	Q124R_Q160K_T178R	9590	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	H172R	1.7	9824	Q39E_H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9828	Q39E_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	1.5	NA	H172R	WT	9045	WT	WT
H	H172R	1.5	9111	L124E_A125S_H172R_K228D	S121K_V133G_S176R	9113	L124E_A125S_K228D	S121K_V133G_S176R
H	H172R	1.3	9075	H172R_S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9065	S186R	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	1.3	10552	L45P_L143E_K145T_H172R	P44F_Q124R_Q160K_T178R	10550	L45P_L143E_K145T	P44F_Q124R_Q160K_T178R
H	H172R	1.3	9118	H172R	V133G_S176R	9109	L124E	V133G_S176R
H	H172R	1.3	9610	L143E_K145T_H172R	Q124R	9585	L143E_K145T	Q124R
H	H172R	1.2	NA	H172R	WT	9045	WT	WT
H	H172R	1.2	9074	H172R_Q179K	Q124E_Q160E_T180E	9759	Q179K	Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	1.2	9818	Q39E_L143E_K145T_H172R	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	9817	Q39E_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
H	H172R	1.1	9346	L124R_A125S_H172R	V133G_S176D	9342	L124R_A125R	V133G_S176D
H	H172R	1.1	9612	L143E_K145T_H172R_Q179E	Q124R_T178R	9675	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R
H	H172R	1.1	9819	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	9820	Q39E_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
H	H172R	1.0	9117	L124E_H172R	V133G_S176K	9106	L124E	V133G_S176K
H	H172R	0.9	9064	D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9065	D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	0.9	10551	L45P_L143E_H172R_Q179E	P44F_S131K	10549	L45P_L143E_Q179E	P44F_S131K
H	H172R	0.7	9753	L45P_L143E_K145T_H172R_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R	9754	L45P_L143E_K145T_Q179E	P44F_Q124R_Q160K_T178R
H	H172R	0.6	9821	Q39E_D146G_H172R_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E	9822	Q39E_D146G_Q179K	Q38E_Q124E_Q160E_T180E
H	H172R	0.6	9826	Q39E_L124R_H172R	Q38E_V133G_S176D	9823	Q39E_L124R	Q38E_V133G_S176D
H	H172R	0.5	9816	Q39E_L124E_H172R	Q38R_V133G_S176R	9815	Q39E_L124E	Q38R_V133G_S176R

[0527]

H	H172R	0.4	9749 9750	L45P_L143E_H172R	P44E_V133G_S176R	9747 9748	L45P_L143E	P44E_V133G_S176R
H	Q179E	0.8	9754	L45P_L143E_K145T_Q179E	P44E_Q124R_Q160K_T178R	10550 9751	L45P_L143E_K145T	P44E_Q124R_Q160K_T178R
H	Q179E	0.7	9820	Q38R_L143E_K145T_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	9817	Q38R_L143E_K145T	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
H	Q179E	0.6	9819	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R	9818	Q39E_L143E_K145T_H172R_Q179E	Q38R_Q124R_Q160K_T178R
H	Q179E	0.6	9651 9654 9988	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R	9590 9593 9594 9598	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	Q179E	0.5	9687	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9602 9606 9609 9986	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R
H	Q179D	0.6	9620 9623	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	9590 9593 9594 9598	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	Q179D	0.5	9614 9617	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	9602 9606 9609 9986	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	Q179D	0.5	9652 9655	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R	NA	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	1.2	9688 9692 9696	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9987	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	1.0	9707 9708 9712	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9663 9666 9667 9671	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	0.9	9716 9720 9721	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9675 9679 9682 9989	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	0.8	9722 9723 9725	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9590 9593 9594 9598	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	0.9	9687	L143E_K145T_Q179E_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9602 9606 9609 9986	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	0.8	9703 9704 9705	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9651 9654 9988	L143E_K145T_Q179E	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	0.795	9706	L143E_K145T_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9485 9587 9588 9589	L143E_K145T	Q124R_Q160K_T178R
H	S188L	0.4	9644	L143E_K145T_Q179D_S188L	Q124R_Q160K_T178R	9620 9623	L143E_K145T_Q179D	Q124R_Q160K_T178R
H	A125R	0.6	9346	L124R_A125R_H172R	V135G_S176D	9569 9570 9571	L124R_H172R	V135G_S176D
H	L143F	0.4	NA	A125R	WT	NA	WT	WT
H	Q124R	0.9	9566 9567	L124W_L143F	V133A	NA	L124W	V133A
L	Q124R	0.8	9632 9635	L143E_K145T_Q178D	Q124R_T178R	9638 9641	L143E_K145T_Q179D	T178R
L	Q124R	0.8	9663 9666 9667	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	9683 9684	L143E_K145T_Q179E	T178R
L	Q160F	0.6	9671 9675 9679	L143E_K145T_Q179E	Q124R_T178R	9683 9684	L143E_K145T_Q179E	T178R
L	S176L	1.0	9741	L143R	Q124E_V133E_Q160F	9735 9737 9740	L143R	Q124E_V133E
L	S176L	0.6	9055 9056 9057	A136G_V190A	L135W_S176L	NA	A136G_V190A	L135W
L	S176L	0.6	9885 9886	S186R	Q124E_S176L_T180E	9891 9893 9896 9898	S186R	Q124E_T180E
L	S176L	0.5	9847 9848	S186K	Q124E_S176L_T180E	9900 9901	S186K	Q124E_T180E
L	S176L	0.4	9781 9782	Q179K	Q124E_S176L_T180E	9853 9855 9858 9860	Q179K	Q124E_T180E
L	Q124E	0.5	9891 9893 9896	S186R	Q124E_T180E	9787 9789 9792 9794	S186R	Q124E_T180E
L	Q124E	0.4	9898 9900 9901	S186R	Q124E_T180E	9802 9803	S186R	Q124E_T180E
L	Q124E	0.4	9869 9871 9874	S186R	Q124E_T180E	9796 9797	S186R	Q124E_T180E
L	Q124E	0.4	9876 9878 9879	S186R	Q124E_T180E	NA	S186R	Q124E_T180E

L	T180E	0.5	9785.9786	0179K	Q124E_T178E_T180E	9783.9784	Q179K	Q124E_T178E
---	-------	-----	-----------	-------	-------------------	-----------	-------	-------------

\*WT는 아성형을 지칭함

\*\* NA는 LCCA 세트 #와 비상용하기 때문에 적용가능하지 않음을 지칭함.

[0528]





트라스투수업 / 세목시업	96822- / 9740 2	11	15	300.0	6.0	39.7	10.2	56.0	35.9	9.5	19.3	0.0	0.0	1.6	3.5	0.0	31.4	0.0	0.0	26.20
DH44 / 세목시업	9049- / 9759 1	11	51	100.0	52.5	100.0	0.0	100.0	92.4	46.6	60.3	4.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	34.0	0.0
세목시업 / 세목시업	9759 1 / 9759 2	11	16	100.0	38.1	98.0	0.0	99.3	21.6	34.5	71.1	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0	27.0	0.0
DH44 / 세목시업	9049- / 9759 1	11	44	100.0	52.7	96.1	5.3	98.0	94.5	55.1	92.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0
트라스투수업 / 세목시업	9049- / 9759 1	11	24	100.0	6.8	100.0	39.2	100.0	100.0	44.5	84.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	13.0	0.0
트라스투수업 / 세목시업	9049- / 9759 2	11	23	100.0	2.7	25.8	3.0	79.0	23.0	3.1	14.2	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.2	0.0	38.0	0.0
세목시업 / 세목시업	9759 2 / 9820 2	8	24	100.0	43.3**	100.0	1.6***	100.0	89.4	40.6*	77.5	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.0	0.0
DH44 / 세목시업	9820- / 9823 1	8	27	100.0	38.1	98.6	0.6	99.4	97.2	37.2	83.1	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	14.0	0.0
DH44 / 세목시업	9820- / 9823 1	8	54	86.6	46.0	100.0	7.0	93.6	86.4	50.1	81.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.0	0.0
트라스투수업 / 세목시업	9820- / 9823 2	8	12	100.0	2.7***	100.0	74.9**	100.0	100.0	73.6*	84.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0	0.0
트라스투수업 / 세목시업	9820- / 9823 1	9	31	100.0	6.0	52.3	22.7	83.1	51.0	24.6	37.5	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	27.0	0.0
* 전체 AG 공인율 고려한 %																				

\*\* 모든 품목 고려한 %

\*\*\* 아성형에 대한 추정된 비회%

[0531]





도면

도면1a

VH	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
D3H44	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI *****	KE--YVMH * * *	WVRQAPGKGLWVG *****	LIDP--EQENTIIDPKFQD * * *	RATISADNSKMTAVLQMNLSRAEDTAVYYCAR * * * * * *****
VH1	QVQLVCSGAEYKPKGASVKYSCKASGYTF	TE--YVMH	WVRQAPGQGLEWNG	WINP--NSGGTNYAQKPKQ	RVTWRRTSISTAVMEISELRSDEDTAVYYCAR
VH2	QITLKESGFTLVKPTQHTLITCFISQFSL	STSGYGVG	WVRQAPGKALEWLA	LIY---WDDKRYSPSLKS	RLTITKRTSKQVYVLTWMDPVDTAVYYCAH
VH3	EVQLVESGGILVQPGGSLRLSCAASGFTF	SS--YVMS	WVRQAPGKLEWVA	NIKQ--DGSEKYYVDSVKG	RFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR
VH4	QVQLQESGGPIVQPKSFTLSLTCAVSGGSI	SSS--NWMS	WVRQAPGKLEWIG	EIY---HSGSTNYNPSLKS	RVTLSVDKSKNQFSLKLSVYTAADTAVYYCAR
VH5	EVQLVCSGAEYKKEGSELKISCKKSGYSF	TS--YVIC	WVRQAPGQGLEWNG	LIYP--GDSDTYSPSPQC	QYTLSEAKSISITAVLQHSSEKASDTAVYYCAR
VH6	QVQLQQSGGPGLVKPSQTLSTLTCALSGDSY	SSNSAANN	WIRQSPGKLEWLC	KTYR--SKWYNDYAVSVKS	RITINPRTSKNQFSLQNLNTPETAVYYCAR
VH7	QVQLVCSGSELKPKGASVKYSCKASGYTF	TS--YAMN	WVRQAPGQGLEWNG	WINT--NTGNETVAQGFTG	RFVFSLDTISVSTAVYLIQCSLKAEDTAVYYCAR
CDR3					
D3H44	-DTAAAFDYMGCQCTLVTVSS * * * * *				
IGHJ1*01	---AEYFQHWGCQCTLVTVSS				
IGHJ2*01	---YWFYDLWGRGTLTVSS				
IGHJ3*02	---DAFDLWGCQCTLVTVSS				
IGHJ4*01	----YFDYWCQCTLVTVSS				
IGHJ5*02	----NWFDPWGCQCTLVTVSS				
IGHJ6*01	YIIYIGMDYWCQCTLVTVSS				

도면 1b

VL (카파)

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3
D3H44	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC *****	RASRDINKS-----YLN *** * * **	WYQKPKGKPKVLIY *****	VATSLAE * **	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLSLQPEDFAFYC *****	LQKGEFP * *
VKI	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC	RASQSISS-----YLN	WYQKPKGKPKVLIY	AASSLQS	GVPSRFSGSGSETDFTLTISLSLQPEVFAFYC	QQSYSTP
VKII	DIQMTQSPPLSLPTPGEPASISG	RSSQSELDSDDKGNTYLA	WYIQKPGQSPQLLIY	TLISYRAS	GVDPDFSGSGSTDFLTKLSRVEAEVAVFYC	MCRTEFP
VKIII	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC	RASQIVSSS-----YLA	WYQKPKGQAPQLLIY	GASRRAT	GIIDPRFSGSGSTDFLTLISLRELEPEVFAFYC	QQYGSFP
VKIV	DIQMTQSPDSLAVSLGERATINC	KSSQSVLYSSNNKNYLA	WYQKPKGQPPQLLIY	WASTRES	GVDPDFSGSGSGHDFLTLISLSLQAEVAVFYC	QQYYSFP
VKV	ETTLTQSPAPFMSAPPDRKVNISG	RASQDIDD-----DMN	WYQKPGEAIFLIQ	EATFLVP	GIIDPRFSGSGYGFDFLTLINNIASEDAFYC	LQHMFP
VKVI	EIVLTQSPDFQSVTPKPKVTITC	RASQSIGS-----SLH	WYQKPKQSPKLLIK	YASQSPS	GVPSRFSGSGSCTDFLTLINISLEAEAAFYC	HQSSSLP

CDR3

--

D3H44	WTFGGGTRKVEIK *****
IGKJ1*01	WTFGGGTRKVEIK
IGKJ2*01	YTFGGGTRKLEIK
IGKJ3*01	FTFGGGTRKVDIK
IGKJ4*01	LTFGGGTRKVEIK
IGKJ5*01	ITFGGGTRLEIK



도면1d

CH1

```

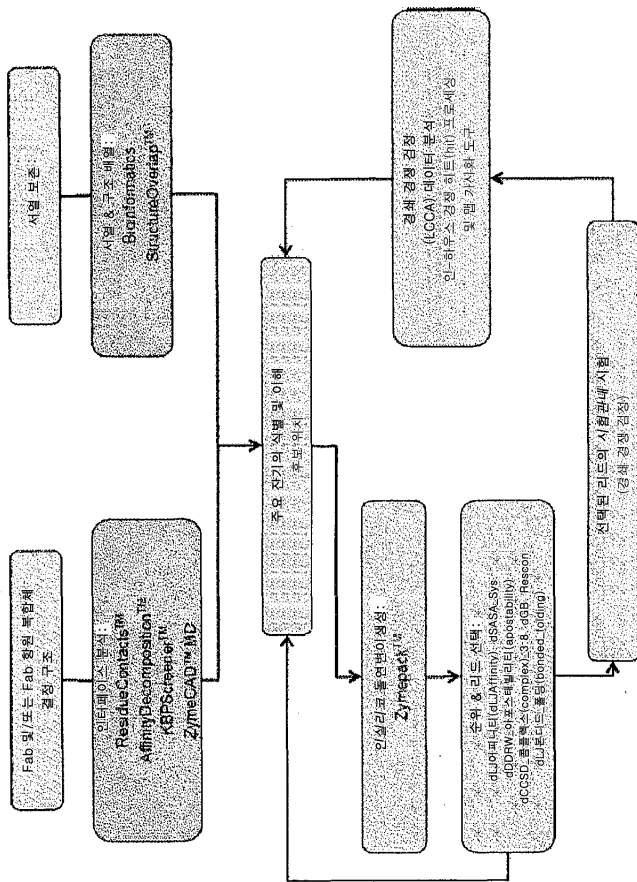
D3H44  ASTKGPVFLPFPSSKSTSGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTCTYI CNVNHKESNTKVKKV (EPKSCDKTIT)
*
IGHG1*01  ASTKGPVFLPFPSSKSTSGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTCTYI CNVNHKESNTKVKKV
IGHG1*03  :
IGHG3*06  :
IGHG3*18  :
IGHG3*17  :
IGHG2*04  :
IGHG4*01  :
IGHG2*03  :
IGHG2*02  :

```

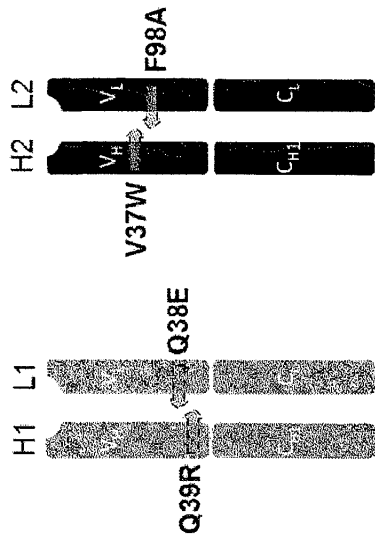
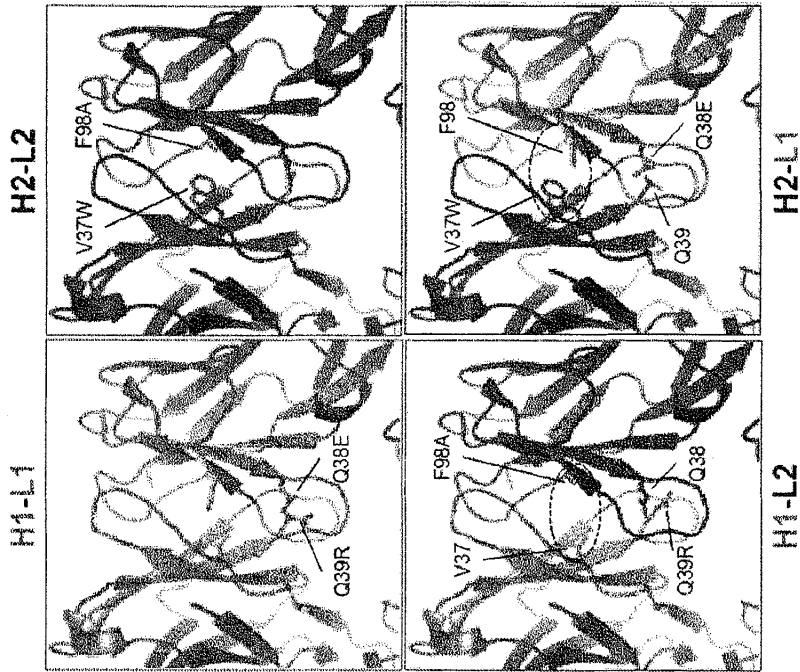
: IGHG1\*01 하기의 것과 상동한 잔기



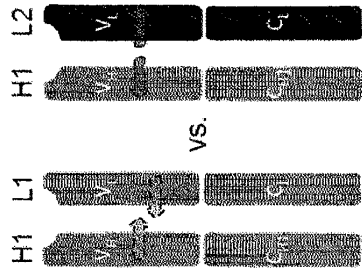
도면2



도면3



도면4



검정 조건:

가공 목표:  $H1-L1 + H2-L2 + H1-L2 + H2-L1$



하기의 정량화

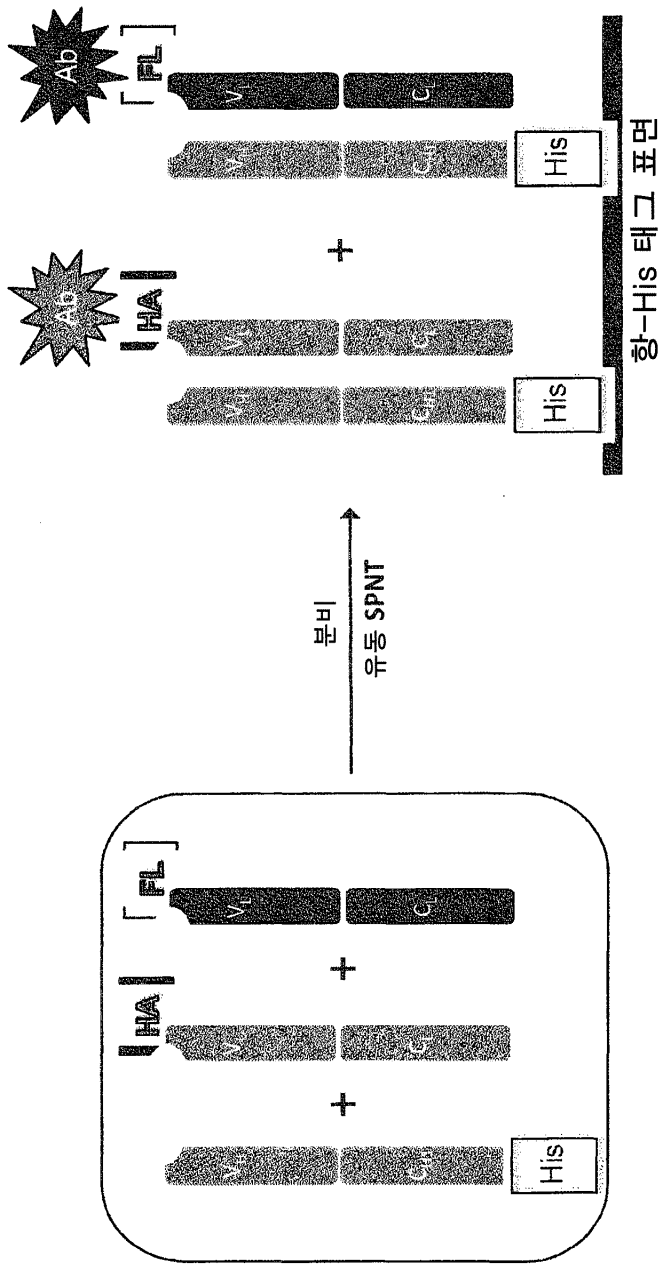
검정 조건:  $H1-L1 : H1-L2$  및  $H2-L2 : H2-L1$   
비율



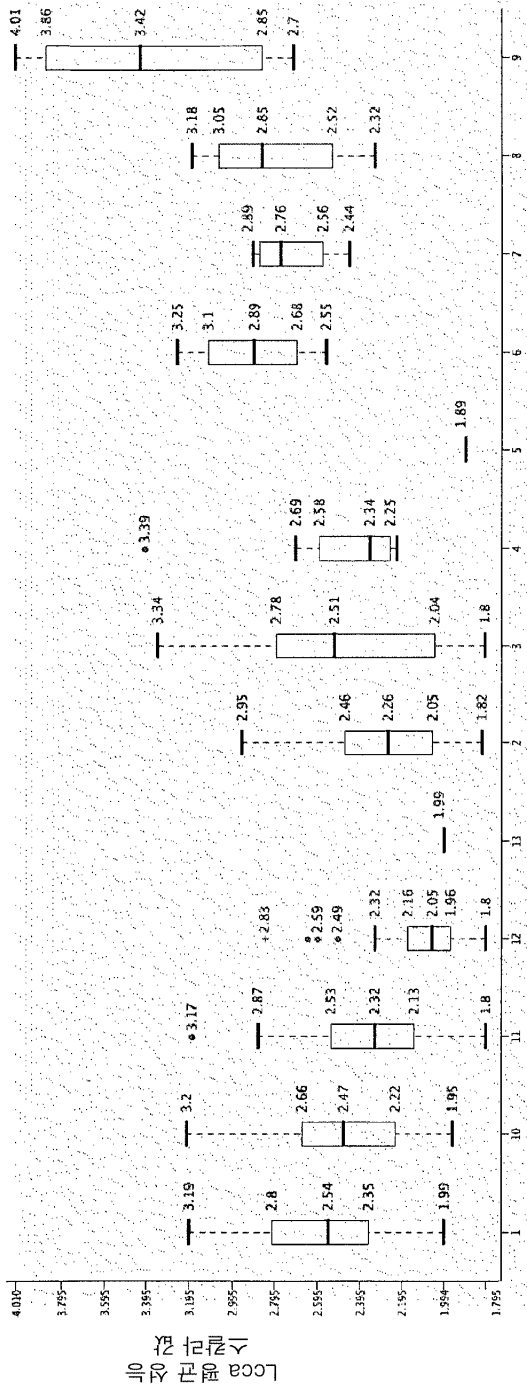
하기의 개별 정량화

- 간략화된 검정:
1.  $H1 + L1 + L2 \Rightarrow H1-L1 + H1-L2$
  2.  $H2 + L2 + L1 \Rightarrow H2-L2 + H2-L1$

도면5

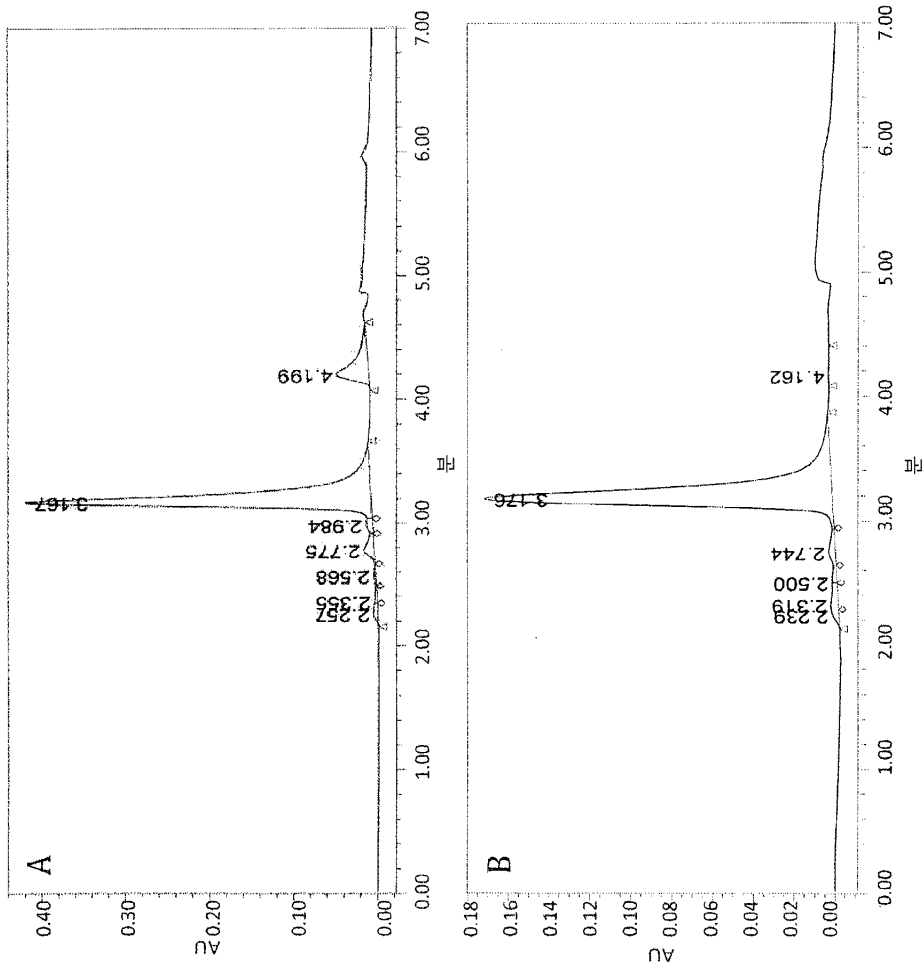


도면6

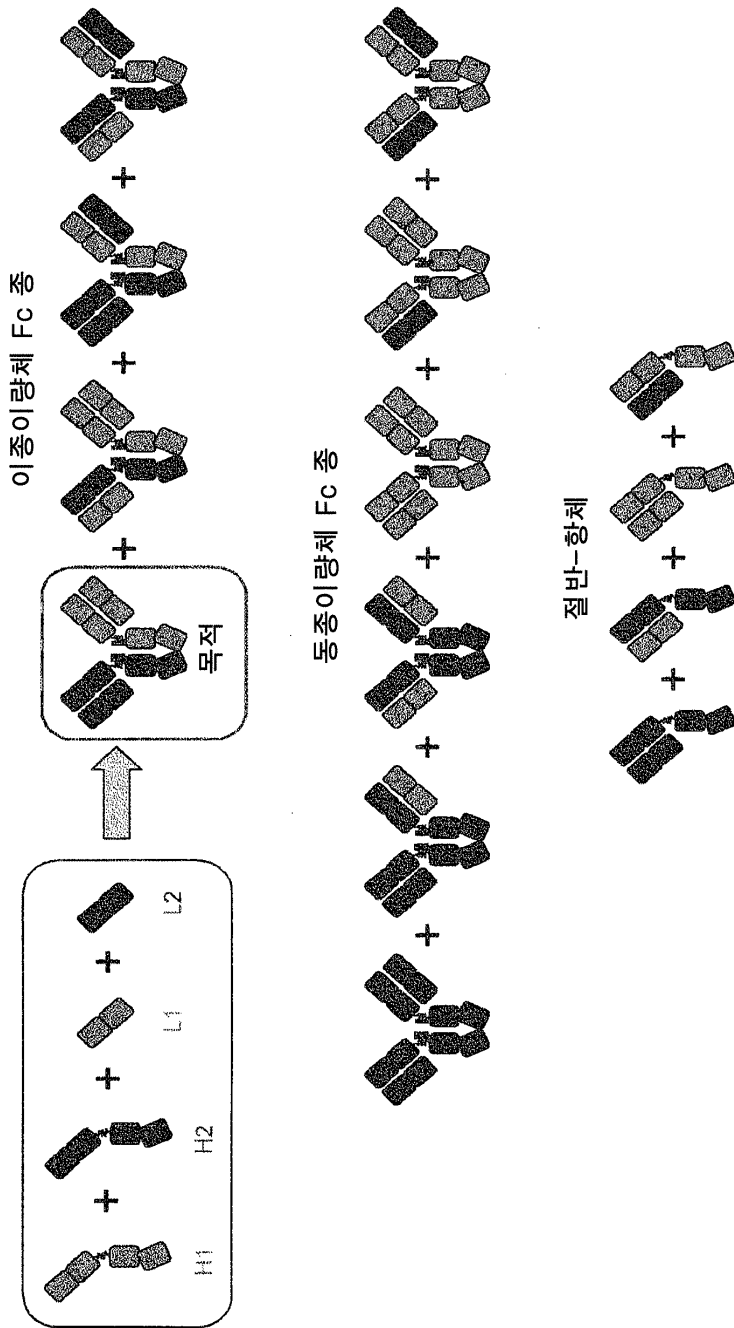


클러스터 수

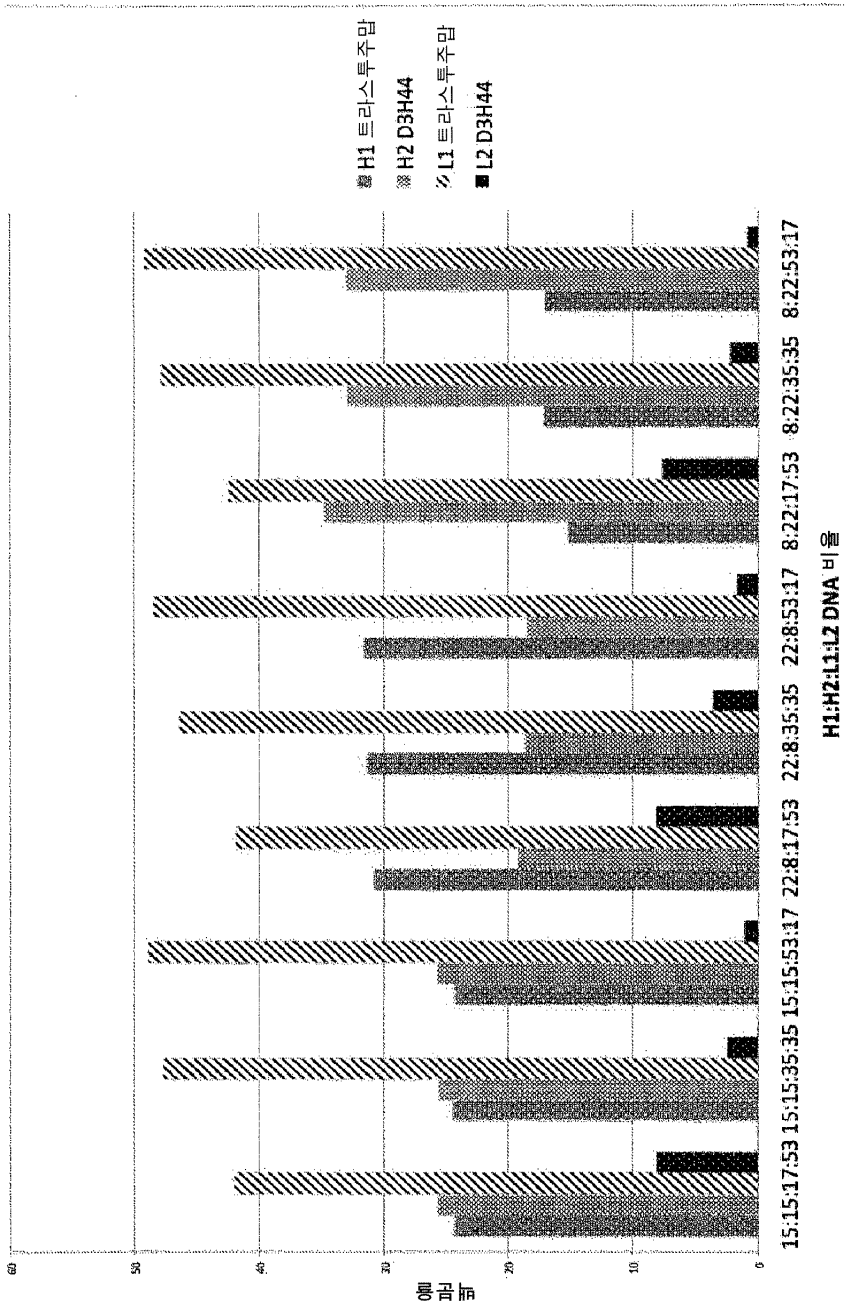
도면7



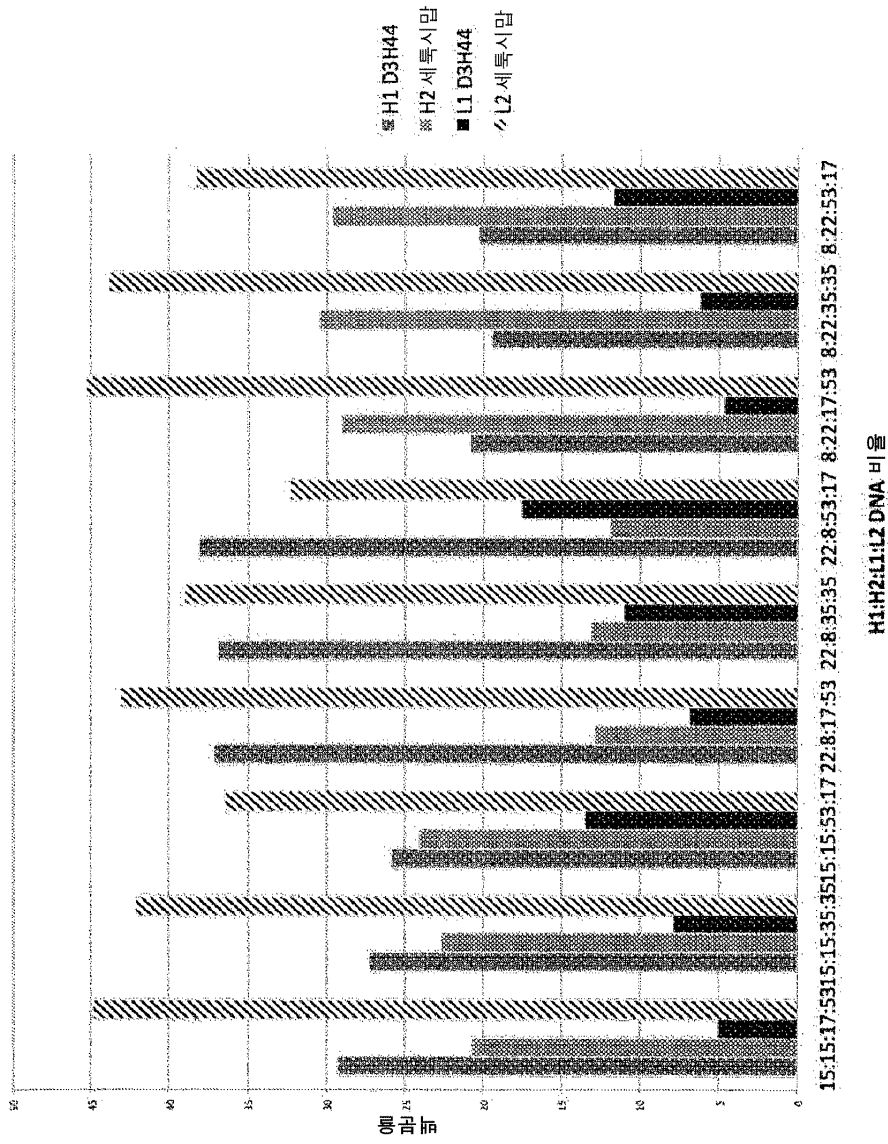
도면8



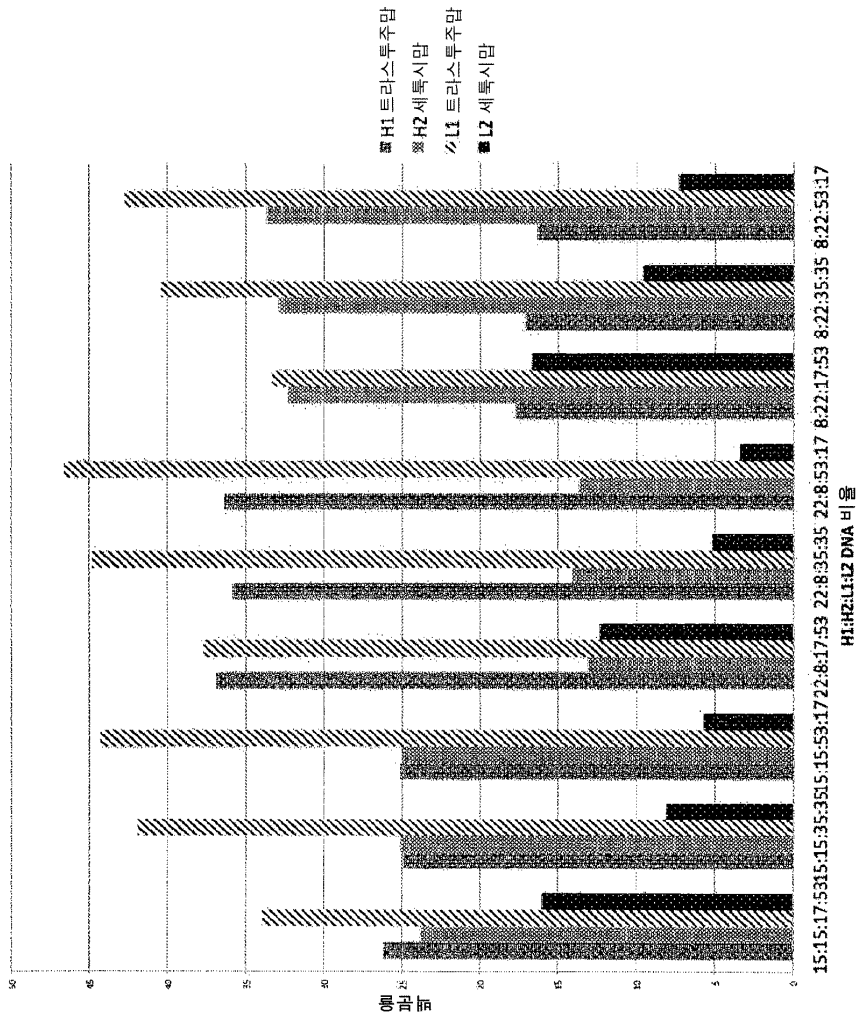
도면9a



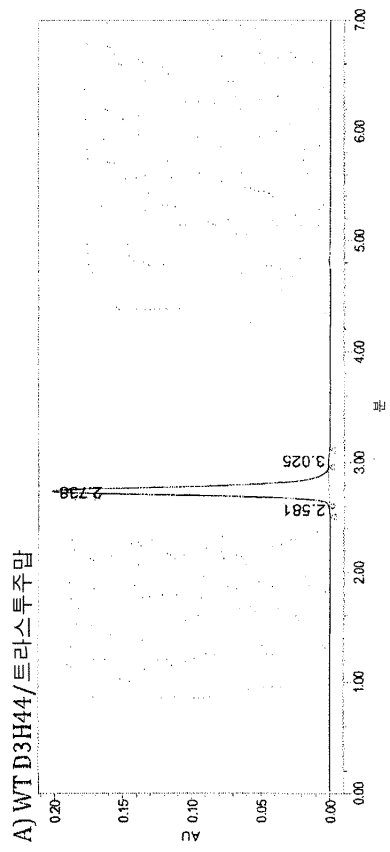
도면9b



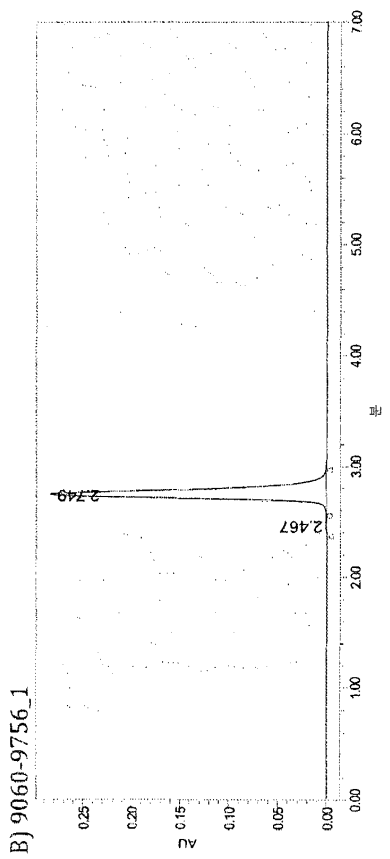
도면9c



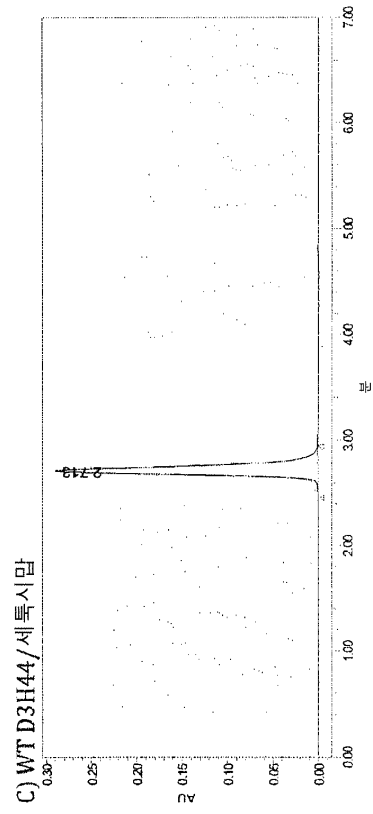
도면10a



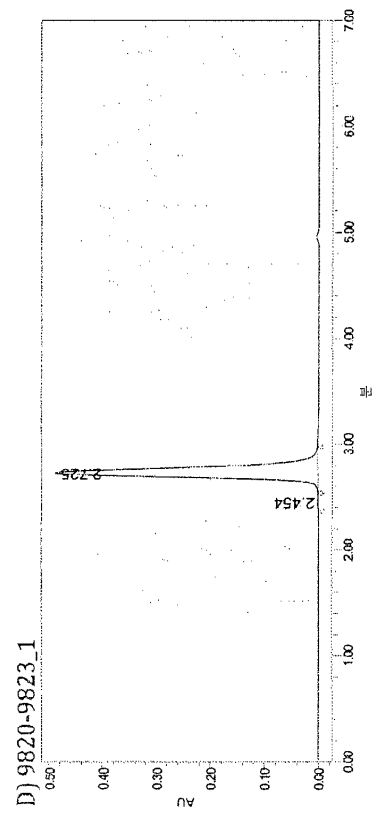
도면10b



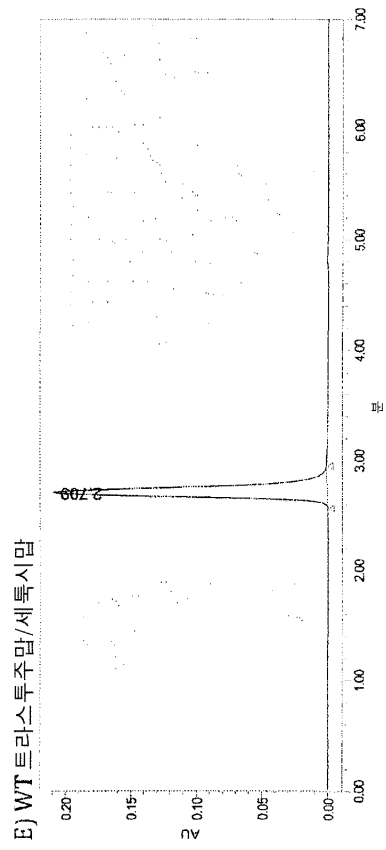
도면10c



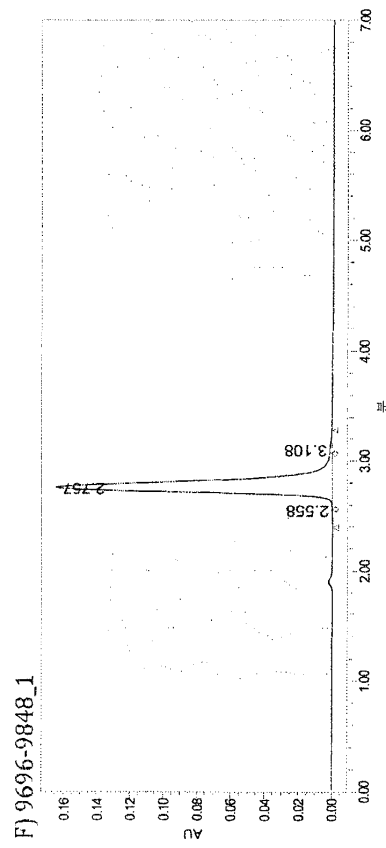
도면10d



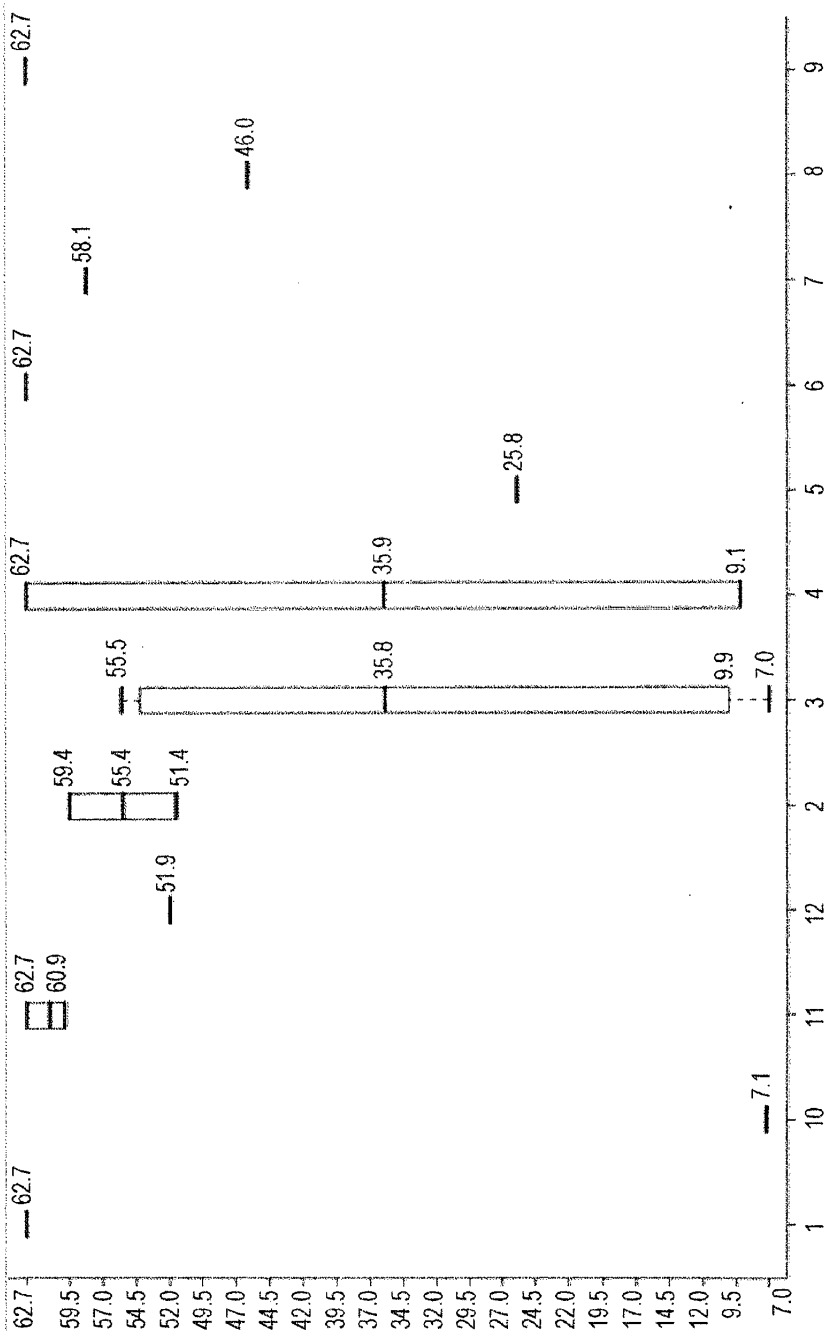
도면10e



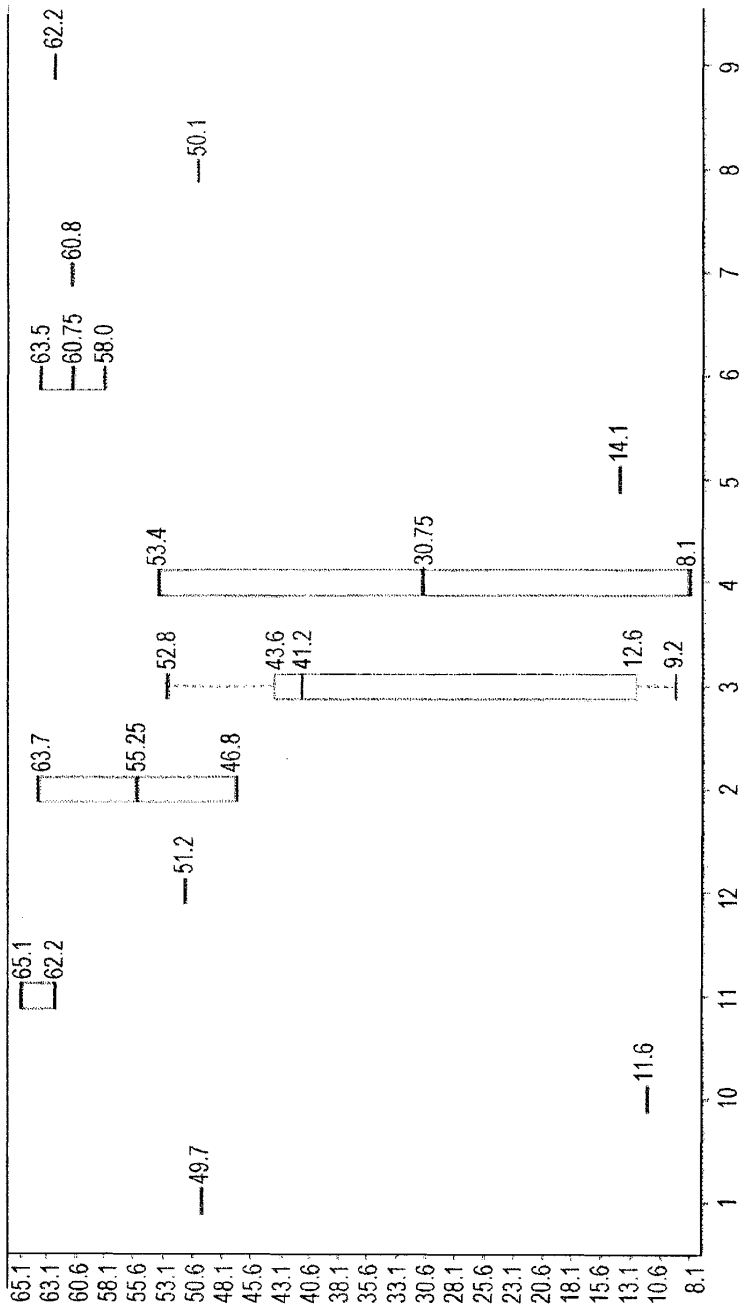
도면10f



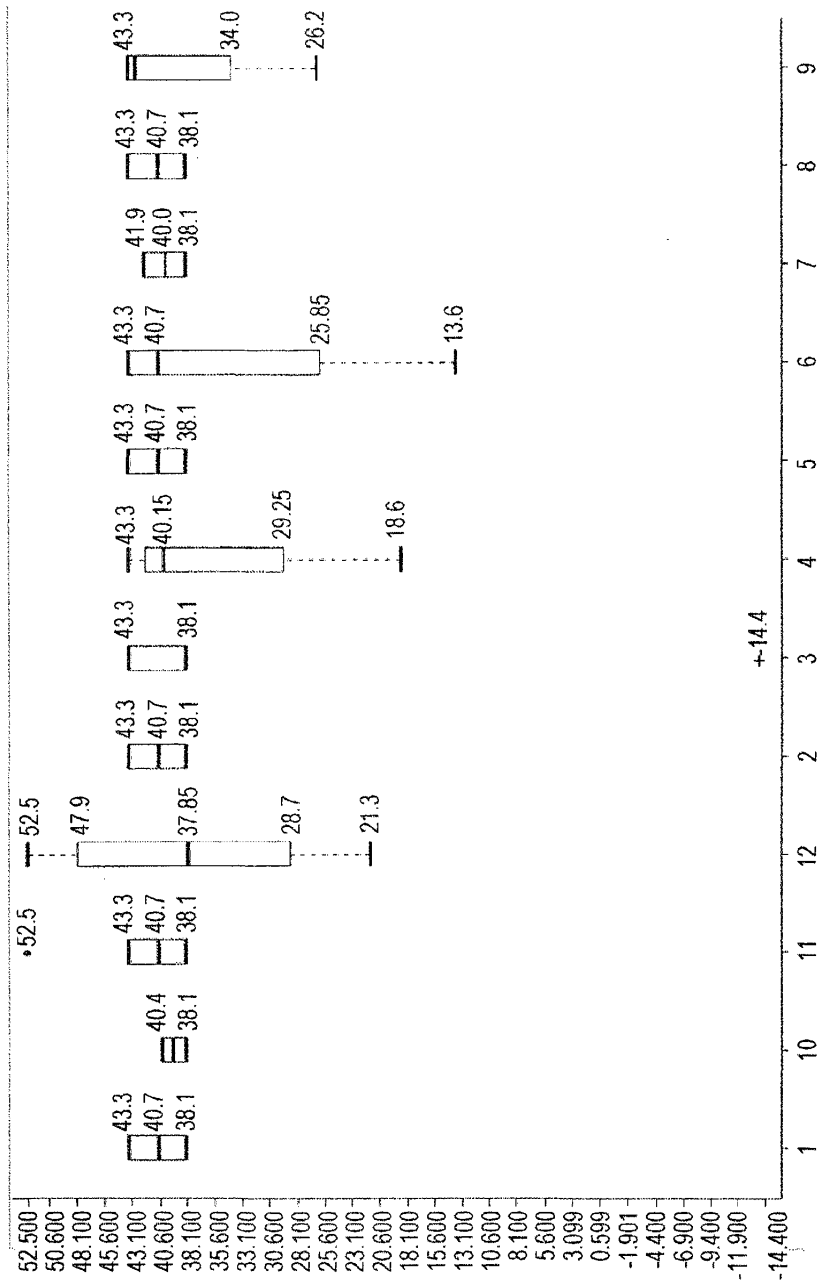
도면11a



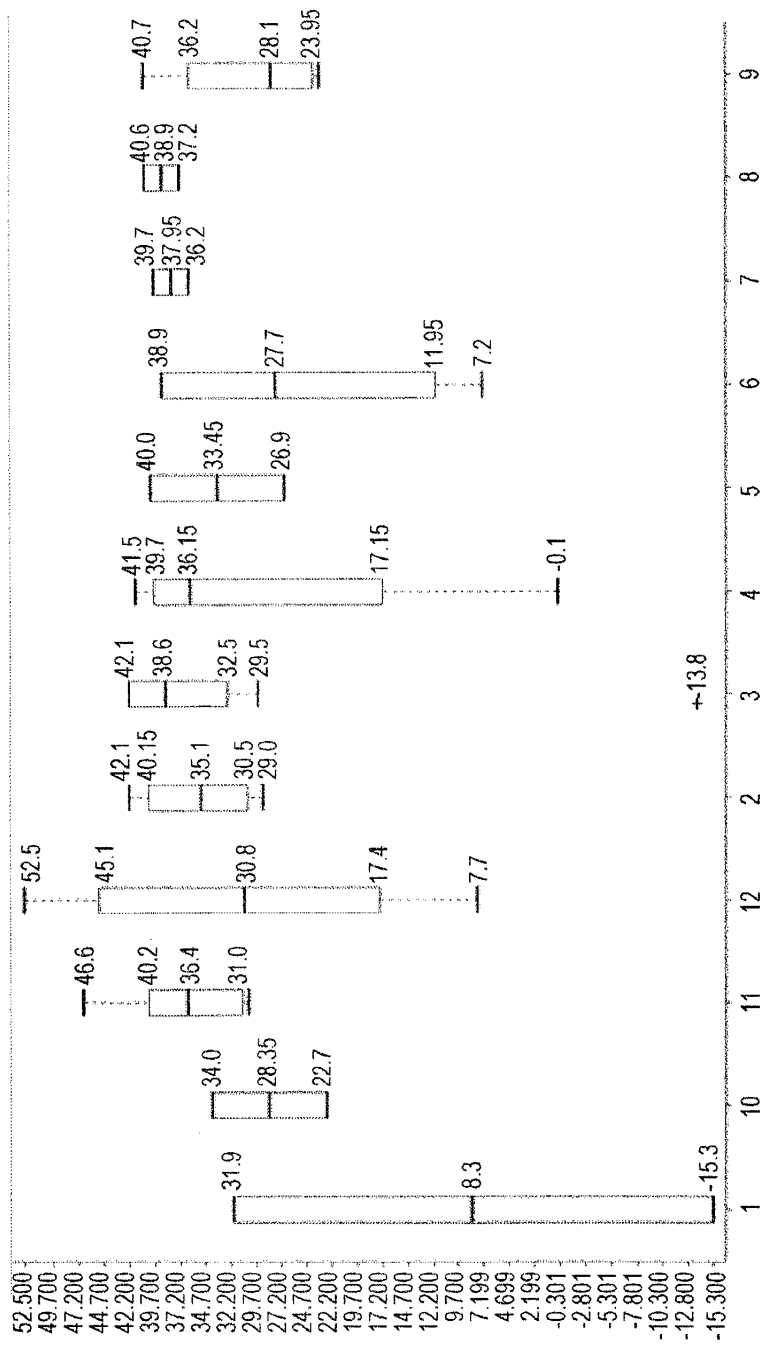
도면11b



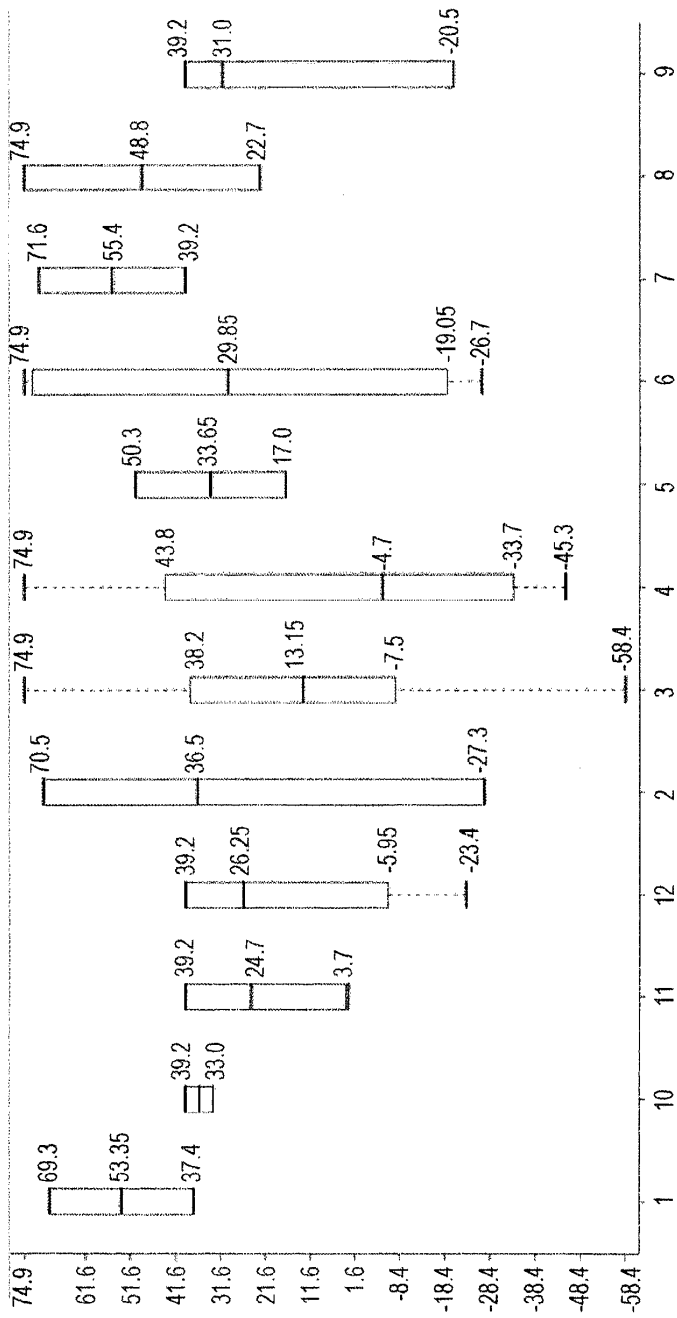
도면11c



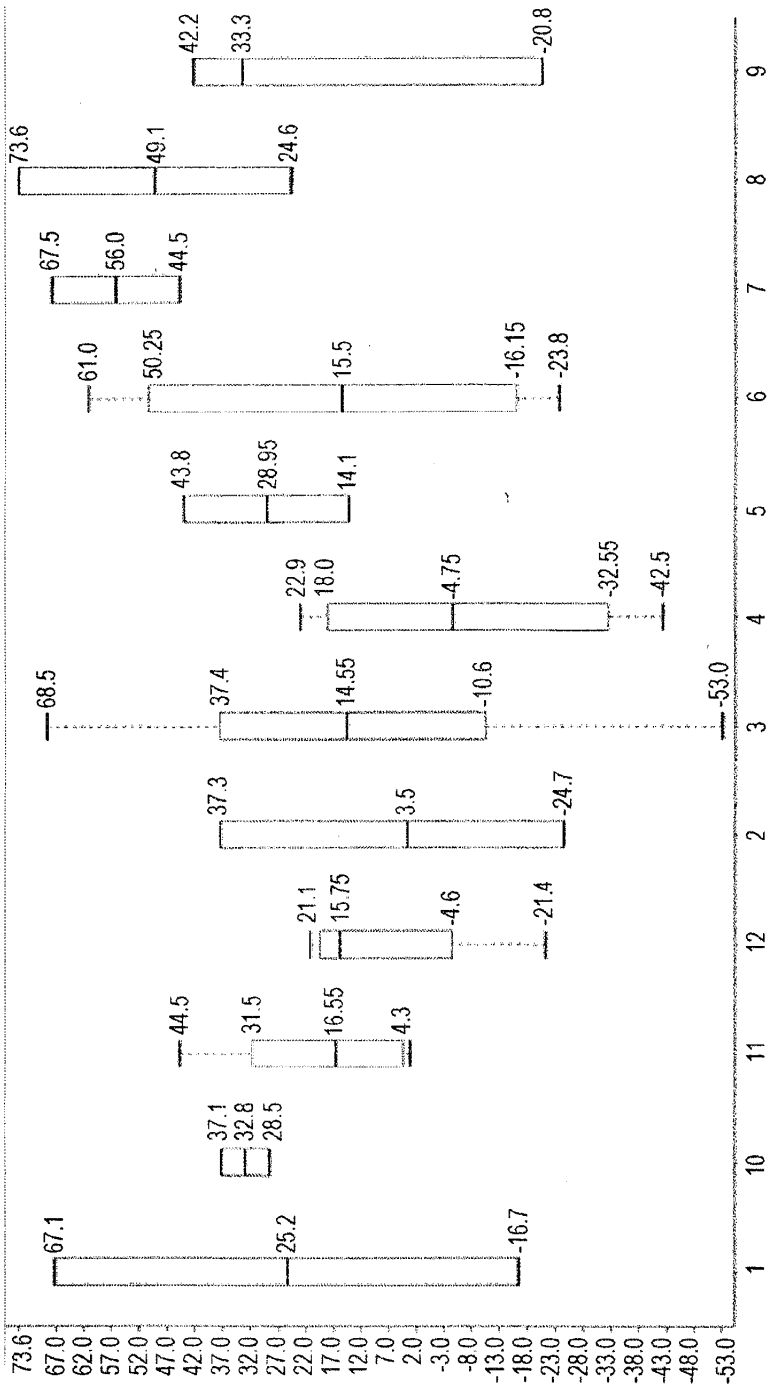
도면11d



도면11e

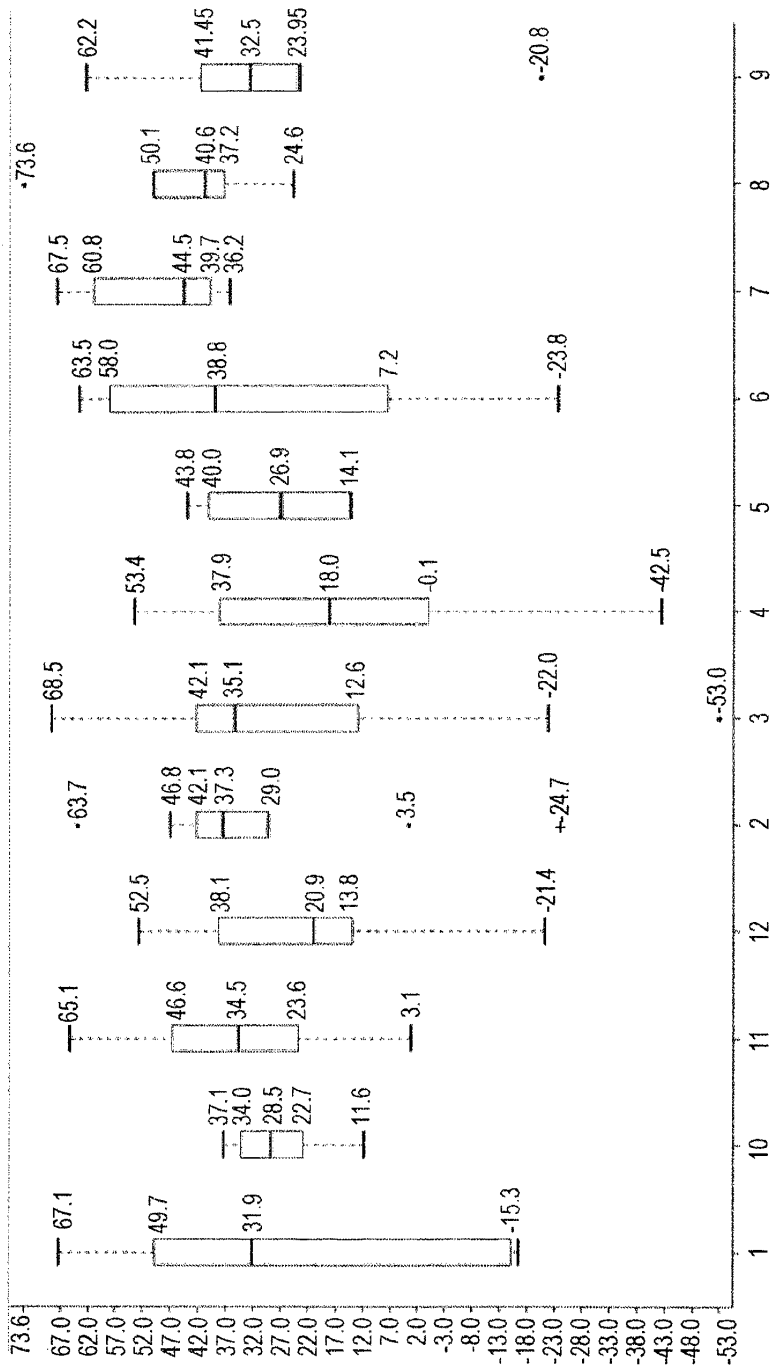


도면11f

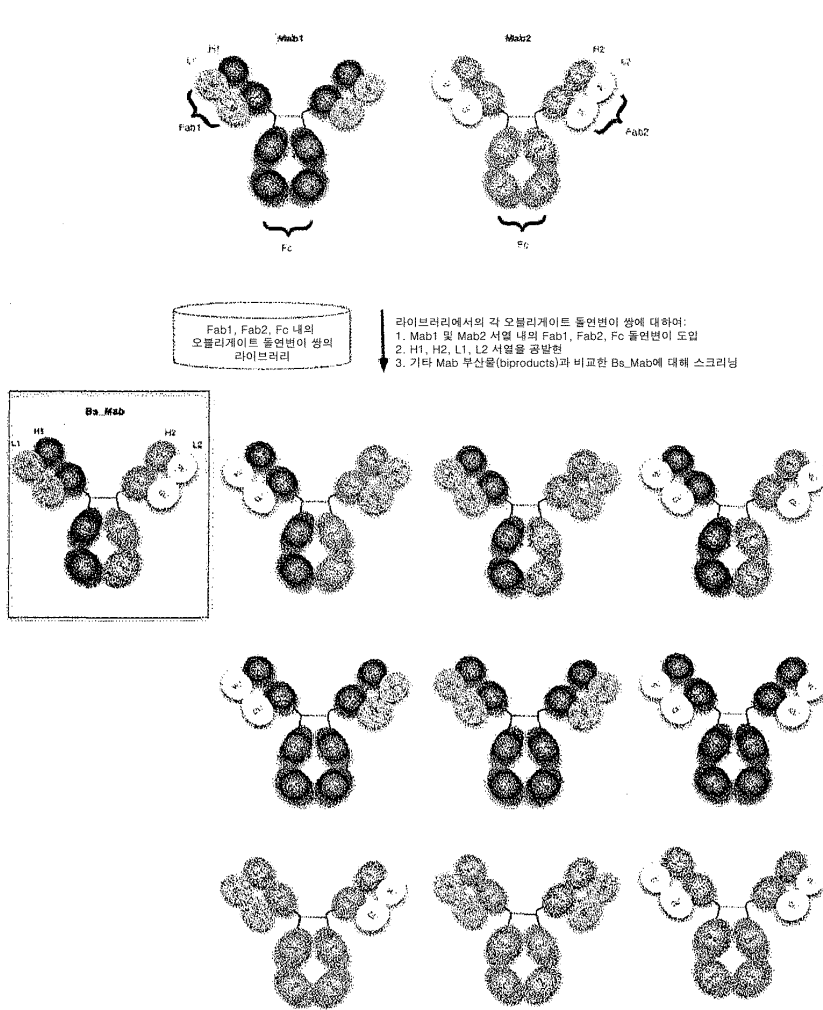




도면11h



도면12



서열목록

- <110> ZYMEWORKS INC.
- <120> MODIFIED ANTIGEN BINDING POLYPEPTIDE CONSTRUCTS AND USES THEREOF
- <130> 97993-945204 (000110PC)
- <150> 62/154,055
- <151> 2015-04-28
- <150> 62/003,663
- <151> 2014-05-28
- <160> 12
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1  
 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 Arg Asp Ile Lys Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Ala Thr Ser Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly Glu Ser 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> 2  
 <211> 214  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

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> 3  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide  
 <400> 3  
 Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn  
 20 25 30  
 Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
  
 Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 4

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Asp Pro Glu Gln Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Thr Ala Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

<210> 5

<211

> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 5

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys



<210> 6  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide  
 <400> 6

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

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



<210> 7

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 7

gaggtgcagc tggtggaag cggaggagga ctggtgcagc caggaggatc tctgcgactg 60

agttgcgcc cttcaggatt caacatcaag gacacctaca ttcactgggt gcgacaggct 120

ccaggaaaag gactggagtg ggtggctcga atctatccca ctaatggata cacccggtat 180

gccgactccg tgaaggggag gtttactatt agcgccgata catccaaaa cactgcttac 240

ctgcagatga acagcctgcg agccgaagat accgctgtgt actattgcag tcgatgggga 300

ggagacggat tctacgctat ggattattgg ggacagggga ccctgggtac agtgagctcc 360

gcctctacca agggccccag tgtgtttccc ctggctcctt ctagtaaadc cacctctgga 420

gggacagccg ctctgggatg tctggtgaag gactatttcc cggagcctgt gaccgtgagt 480

tggaactcag ggcacctgac aagcggagtg cacacttttc ctgctgtgct gcagtcaagc 540

gggctgtact cctgtctctc tgtggtgaca gtccaagtt caagcctggg cacacagact 600

tatatctgca acgtgaatca taagccctca aatacaaaag tggacaagaa agtggagccc 660

aagagctgtg ataagacca cacctgccct ccctgtccag ctccagaact gctgggagga 720

cctagcgtgt tctgtttcc ccctaagcca aaagacactc tgatgatttc caggactccc 780

gaggtgacct gcgtgggtgg ggacgtgtct cagcaggacc ccgaagtgaa gttcaactgg 840

tacgtggatg gcgtggaagt gcataatgct aagacaaaac caagagagga acagtacaac 900

tccacttate gcgtcgtgag cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacgggaag 960

gagtataagt gcaaagtcag taataaggcc ctgcctgctc caatcgaaaa aacctctct 1020

aaggccaaag gccagccaag ggagccccag gtgtacacac tgccaccag cagagacgaa 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacatgt ctggtgaaag gcttctatcc tagtgatatt 1140

gctgtggagt gggaatcaaa tggacagcca gagaacaatt acaagaccac acctccagtg 1200

ctggacagcg atggcagctt cttcctgtat tccaagctga cagtggataa atctcgatgg 1260

cagcagggga acgtgtttag ttgttcagtg atgcatgaag ccctgcacaa tcattacact 1320

cagaagagcc tgtccctgtc tcccggc 1347

<210> 8

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 8

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcaacttgc gggcaagtca ggacgttaac accgctgtag cttggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcatcctttt tgtacagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtcgac tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag cattacacta cccccccac tttcggccaa      300
gggaccaaag tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccaa      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                                642

```

<210> 9

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 9

```

caggtgcagc tgaaacagag cggccccggc ctggtgcagc cgagccagag cctgagcatt      60

acctgcaccg tgagcggett tagcctgacc aactatggcg tgcatgggt gcgccagagc      120
ccgggcaaag gcctggaatg gctgggcgtg atttgagcg gcggcaacac cgattataac      180
accccgttta ccagccgctt gagcattaac aaagataaca gcaaaagcca ggtgtttttt      240
aaaatgaaca gcctgcagag caacgatacc gcgatttatt attgcgcgcg cgcgctgacc      300
tattatgatt atgaatttgc gtattggggc cagggcacc tggtagacct gagcgcggcg      360
agcaccaaaag gcccagcgt gtttccgctg gcgccagca gcaaaagcac cagcggcggc      420
accgcggcgc tgggctgctt ggtgaaagat tttttccgg aaccggtgac cgtgagctgg      480

aacagcggcg cgtgaccag cggcgtgcat acctttccgg cggtagctga gagcagcggc      540
ctgtatagcc tgagcagcgt ggtgacctgt ccgagcagca gcctggggcac ccagacctat      600
atgtgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaaagtg ataaaaaagt ggaaccgaaa      660

```

agctgcgata aaaccatac ctgcccgccg tgcccggcgc cggaactgct gggcggcccc 720  
 agcgtgtttc tgittccgcc gaaaccgaaa gatacctga tgattagccg caccccgaa 780  
 gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgagccat gaagatccgg aagtgaaatt taactggtat 840  
 gtggatggcg tggaagtgca taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtataacagc 900

acctatcgcg tggtagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960  
 tataaatgca aagttagcaa caaagcgtg cggcgccga ttgaaaaaac cattagcaaa 1020  
 gcgaaaggcc agccgcgcga accgcaggtg tataacctgc cgccgagccg cgatgaactg 1080  
 accaaaaacc aggtgagcct gacctgctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg 1140  
 gtggaatggg aaagcaacgg ccagccgga aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200  
 gatagcgatg gcagcttttt tctgtatagc aaactgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260  
 cagggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320

aaaagcctga gcctgagccc gggc 1344

<210> 10

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 10

gacatcctgc tgactcagag cccagtgatc ctgtcagtca gcccaggaga ggggtgtcc 60  
 ttctcttgca gagcaagtca gtcaatcgga acaaatattc actggtacca gcagaggact 120  
 aacggctccc ctgcctgct gattaagtat gctagcgaat ccatctctgg cattccatct 180  
 cggttcagtg gctcaggag cggaacagac ttactctgt ccatcaattc tgtggagagt 240

gaagacattg ccgattacta ttgccagcag aacaataact ggcccaccac attcggcgt 300  
 gggaccaagc tggagctgaa acgaacagtg gccgtcctt ctgtcttcat ctttcccct 360  
 agtgacgaac agctgaaaag cggcacagcc tccgtgtct gtctgctgaa taactttac 420  
 ccaagagagg caaaggtgca gtggaaagtc gataatgcc tgcagtcagg gaacagccag 480  
 gagtccgtga ctgaacagga ctctaaggat agtacctatt cactgagctc cactctgacc 540  
 ctgtccaag ctgattacga gaagcacaaa gtgtatgcat gcgaagtcac ccatcagggg 600  
 ctgtctagtc ccgtgacaaa gagctttaa cggggagagt gt 642

<210> 11

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 11

```

gaggtgcagc tggtcgaatc tggaggagga ctggtgcagc caggagggtc actgagactg      60
agctgcgccg cttccggctt caacatcaag gactactata tgcaactggg gaggcaggca      120
cctggcaaag gactggagtg ggtgggactg atcgaccag aacaggggaa caccatctac      180
gaccctaagt ttcagatag ggcaaccatt tctgccgaca acagtaaaaa tacagcttat      240
ctgcagatga acagcctgag ggctgaagat actgcagtgt actattgcgc acgcgacacc      300

gcagcctact tcgattattg gggacagggc accttggtca cagtgcagctc cgcatcaact      360
aagggaacca gcgtgtttcc actggcccc tctagtaaat ccacttctgg aggcaccgct      420
gcactgggct gtctggtgaa ggattacttc ccagagcccc tcacagtgcg ctggaactcc      480
ggggccctga ccagcggagt ccatacattt cctgctgtgc tgcagtcaag cgggctgtac      540
tcctgtcctt ctgtggtcac cgtgccaagt tcaagcctgg gaactcagac ctatatctgc      600
aacgtgaatc acaagccttc aaatacaaaa gtcgacaaga aagtggaacc aaagactgtg      660
gataaaacac atacttgccc accttgtcct gcaccagagc tgctgggagg accaagcgtg      720

ttcctgttcc cacccaagcc caaagacacc ctgatgattt cccgcacacc agaagtcact      780
tgcgtggtcg tggacgtgtc tcacaggagc cccgaagtca agttcaactg gtacgtggat      840
ggcgtcgagg tgcataatgc caagacaaaa ccccgaggag aacagtaca ctccacatat      900
agagtcgtgt ctgtcctgac tgtgctgcac caggactggc tgaacgggaa ggagtataag      960
tgcaaagtga gtaataagcc cctgcccgct cctatcgaga aaacaattag caaggccaaa      1020
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacact ctgcctccat ctcgggacga gctgactaag      1080
aaccaggtca gtctgacctg tctggtgaaa ggattctatc ccagcgatat cgctgtggag      1140

tgggaatcca atggccagcc tgagaacaat tacaagacca caccctgt gctggactct      1200
gatggcagtt tctttctgta tagtaagctg accgtcgata aatcacgatg gcagcagggg      1260
aacgtgttca gctgttcagt gatgcacgaa gcctgcaca accattacac ccagaagagc      1320
ctgagcctgt ctccccgc

```

<210> 12

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 12

gacatccaga tgacacagtc ccctagctcc ctgagtcct cagtggggga cagagtcact	60
atcacctgcc gggcttccag agatattaag tcttacctga actggtatca gcagaagcca	120
ggcaaagcac ccaaggtgct gatctactat gccaccagtc tggctgaagg agtgccttca	180
cggttcagcg gctccgggtc tggaactgac tacacactga ctatttctag tctgcagcct	240
gaggatttcg ctacctacta ttgcctgcag cacggcgaat ccccatggac ttttgccag	300
gggaccaaag tggagatcaa gaggacagtg gccgctccat ccgtcttcat ttttcccct	360
tctgacgaac agctgaaatc aggaactgcc agcgtggtct gtctgtgaa caatttctac	420
ccccgcgagg caaaagtgca gtggaaggtc gataacgccc tgcagagtgg caattcacag	480
gagagcgtga cagaacagga ctccaaagat tctacttata gtctgtcaag caccctgaca	540
ctgtctaagg ctgattacga gaagcacaaa gtgtatgcat gcgaagtcac ccatcagggg	600
ctgtcctctc ccgtgacaaa gagctttaat cggggagagt gt	642