

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0117348

(43) 공개일자 2023년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/22 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/22 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-7018740

(22) 출원일자(국제) 2021년10월29일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년06월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/057209

(87) 국제공개번호 WO 2022/098570

국제공개일자 2022년05월12일

(30) 우선권주장

63/113,920 2020년11월15일 미국(US)

63/109,814 2020년11월04일 미국(US)

(71) 출원인

한 에이치큐

미국, 캘리포니아 91362, 웨스트레이크 빌리지,
블루벨 피엘 1634

주 샤오란

미국, 캘리포니아 91320, 뉴버리 파크, 비아 캐나
다 4744

(72) 발명자

한 에이치큐

미국, 캘리포니아 91362, 웨스트레이크 빌리지,
블루벨 피엘 1634

주 샤오란

미국, 캘리포니아 91320, 뉴버리 파크, 비아 캐나
다 4744

(74) 대리인

허용록

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 TGF-베타 계열의 다중 리간드를 저해할 수 있는 신규한 이작용성 다중특이적 길항제 및 이의
용도

(57) 요약

본 발명의 개시는 선택적 방식으로 TGF- β 계열의 다중 구성원을 중화시킬 수 있는 신규한 폴리펩티드 길항제를 설명한다. 구체적으로, 본원에 개시되는 다중특이적 폴리펩티드 길항제는 적어도 하나의 액티빈-결합 도메인 및 적어도 하나의 TGF- β -결합 도메인을 포함하고, 따라서, TGF- β 및 액티빈 뿐만 아니라 액티빈-관련 리간드를 병 (뒷면에 계속)

대표도

액티빈-결합 폴리펩티드	링커	TGF β -결합 폴리펩티드
(융합 파트너 A)		(융합 파트너 B)

행하여 중화시킬 수 있다. 더욱이, 본 발명의 개시는 또한 동시 방식으로 액티빈, TGF- β 및 T-세포 면역 관문 (즉, PD1, PDL1 또는 CTLA4)을 억제하도록 설계되는 이작용성 다중특이적 폴리펩티드 길항제를 개시한다. 구체 적으로, 본원에 개시되는 이작용성 다중특이적 길항제는 적어도 하나의 액티빈-결합 도메인, 적어도 하나의 TGF- β -결합 도메인 및 적어도 하나의 PD1-, PDL1-결합 또는 CTLA4-결합 도메인을 포함한다. 또한, 섬유증 및 암과 같은 TGF- β 및 액티빈 둘 다의 과발현을 수반하는 특정 질환 상태를 치료하기 위한 그러한 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 폴리펩티드 길항제의 제약학적 조성물 및 그들의 치료적 용도가 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 단리된 다중특이적 길항제로서,

다중특이적 길항제 분자는 강력한 방식으로 액티빈 신호전달 및 TGF- β 신호전달을 동시에 중화하는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 2

제 1항에 있어서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 1-9에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드로 구성되는 군으로부터 선택되는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하고,

제2 항원-결합 분자는 서열번호: 18-21에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 TGF- β 계열 리간드로 구성되는 군으로부터 선택되는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 3

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항에 있어서, 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩티드("액티빈-결합 폴리펩티드")는 항-액티빈 항체(항-액티빈 A 항체 및 항-액티빈 B 항체를 포함함), 항-액티빈 항체의 단편, 야생형 액티빈 유형 2A 수용체(ActRIIA) 또는 액티빈 유형 2B 수용체(ActRIIB) 세포외 도메인(ECDs), 변형된 ActRIIA 및 ActRIIB 세포외 도메인, 야생형 및 변형된 천연 액티빈-결합 단백질 예컨대 폴리스타틴, 폴리스타틴-유사 단백질 및 프로펩티드, 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드를 표적화하는 파아지 디스플레이-유래된 폴리펩티드로 구성되는 군으로부터 선택되고;

TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩티드("TGF- β -결합 폴리펩티드")는 항-TGF- β 항체, 항-TGF- β 항체의 단편, 야생형 TGF- β 유형-2 수용체(TGF β RIIA 및 TGF β RIIB를 포함함) 세포외 도메인(ECDs), 변형된 TGF β RIIA 및 TGF β RIIB 세포외 도메인, 및 TGF- β 리간드를 표적화하는 파아지 디스플레이-유래된 길항적 폴리펩티드로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 액티빈-결합 폴리펩티드는 서열번호: 1-17에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드의 군으로부터 선택되고, TGF- β -결합 폴리펩티드는 서열번호: 18-25에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 액티빈-결합 폴리펩티드는 단리된 항-액티빈 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함하고, TGF- β -결합 폴리펩티드는 단리된 항-TGF- β 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 6

제 5항에 있어서, 단리된 항-액티빈 항체 또는 그것의 항원-결합 단편 및 단리된 항-TGF- β 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 단클론성 Abs(mAbs), 다클론성 Abs, Ab 단편(예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fc, 등), 키메라 Abs, 미니-Abs 또는 도메인 Abs(dAbs), 이중 특이적 Abs, 이중특이적 Abs, 이형접합(heteroconjugate) Abs, 단일 사슬 Abs(SCA), 단일 사슬 가변 영역 단편(ScFv), 인간화된 Abs, 완전 인간 Abs, 및 필요한 특이성의 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린(Ig) 분자의 임의의 다른 변형된 배열로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 7

제 5항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 완전 인간, 인간화된 및 키메라 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 8

제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 액티빈-결합 폴리펩티드는 서열번호: 10에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 11에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 10에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 11에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 12에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 13에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 12에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 13에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 14에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 15에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 14에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 15에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 16에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 17에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 16에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 17에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체인 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 9

제 5항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, TGF- β -결합 폴리펩티드는 서열번호: 22에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 23에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 22에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 23에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 24에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 25에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 24에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 25에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체인 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 10

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항에 있어서, 다중특이적 길항제 분자는 서열번호: 54-71에 제시되는 아미노산으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 11

제 1항 내지 제 2항 중 어느 한 항에 있어서, 다중특이적 길항제 폴리펩티드는 서열번호: 72-84에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄로 구성되는 군으로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 및 25에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄로 구성되는 군으로부터 선택되는 경쇄를 포함하는 폴리펩티드 분자인 것을 특징으로 하는, 단리된 다중특이적 길항제.

청구항 12

액티빈 리간드 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩티드("액티빈-결합 폴리펩티드") 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩티드("TGF- β -결합 폴리펩티드") 및 T-세포 면역 관문 PD-1 리간드, PD-L1 리간드 또는 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 폴리펩티드("PD-1/PD-L1/CTLA-4-결합 폴리펩티드")를 포함하는 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 폴리펩티드로서,

이작용성 다중특이적 길항제 분자는 TGF- β , 액티빈, 및 T-세포 면역 관문을 동시에 억제하는 것을 특징으로 하는, 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 폴리펩티드.

청구항 13

제 12항에 있어서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 폴리펩티드("PD-1-결합 폴리펩티드")를 포함하며; PD-1-결합 폴리펩티드는 서열번호: 26에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 27에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 26에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 27에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 28에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 29에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

을 포함하는 항체; 서열번호: 28에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 29에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 30에 제시되는 중쇄 아미노산 서열; 서열번호: 31에 제시되는 경쇄 아미노산 서열; 서열번호: 30에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 31에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 32에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 33에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 32에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 33에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 38에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 39에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 38에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 39에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 40에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 41에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 40에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 41에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 42에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 43에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 42에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 43에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 44에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 45에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 44에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 45에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체인 것을 특징으로 하는, 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 분자.

청구항 14

제 12항에 있어서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 폴리펩티드("CTLA-4-결합 폴리펩티드")를 포함하며; CTLA-4-결합 폴리펩티드는 서열번호: 34에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 35에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 34에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 35에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 36에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 37에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 36에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 37에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체인 것을 특징으로 하는, 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 분자.

청구항 15

제 12항에 있어서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 폴리펩티드("PD-L1 결합 폴리펩티드")를 포함하며; PD-L1 결합 폴리펩티드는 서열번호: 46에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 47에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 46에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 47에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 48에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 49에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 48에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 49에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 50에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 51에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 50에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 51에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 52에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 53에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 52에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 53에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체인 것을 특징으로 하는, 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 분자.

청구항 16

제 12항에 있어서, 이작용성 다중특이적 분자는 서열번호: 85-120에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51 및 53에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄로부터 선택되는 경쇄를 포함하는 이작용성 다중특이적 길항제 분자로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 분자.

청구항 17

제 16항에 있어서, 이작용성 다중특이적 분자는 서열번호: 85-102에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 27에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 이작용성 다중특이적 길항제 분자로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 분자.

청구항 18

제 16항에 있어서, 이작용성 다중특이적 분자는 서열번호: 103-120에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 35에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄로 구성되는 이작용성 다중특이적 길항제 분자로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 단리된 이작용성 다중특이적 길항제 분자.

청구항 19

제약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 따른 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 20

제 19항의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 병원(pathogenesis)이 TNF- α -매개된 NF- κ B 신호전달 경로 및 액티빈-매개된 Smad2/3 신호전달 경로 둘 다의 활성화를 수반하는 질환 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서, 질환 상태는 혈액 장애, 효과없는 적혈구생성, 빈혈, 범혈구감소증, 골수이형성 증후군; 섬유성 질환: NASH, 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 다발성 신장 질환, 심장 섬유증, 근육 섬유증, 골수 섬유증, 피부 섬유증, 눈의 섬유증, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 흑색종, 근이영양증, 척추 근육 위축증, 척수 손상, 뇌졸중, 통각성 통증, 신경병증성 통증, 근육감소증, 암 악액질, 신경성 식욕부진, 뼈 전이, 뼈 취도, 골절, 골감소증, 골다공증, 폐 고혈압, 심근경색, 심부전, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환, 류마티스관절염, 염증성 장 질환, SARS-CoV, 사이토카인 폭풍 증후군, 패혈증, 및 화상 손상으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 22

제 19항의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 방법으로,

암은 흑색종, 다발성 골수종, 폐암, 췌장암, 결장직장암, 간암, 위암, 신장암, 방광암, 두경부암, 갑상선암, 유방암, 난소암, 자궁내막 암, 고환암, 전립선암 및 뇌암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 23

제 22항에 있어서, 방법은 항-PD1, 항-PDL1, 및 항-CTL4 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 면역 관문 억제제와 병용하는 공동-요법을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 24

제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 따른 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 25

제 24항의 핵산 분자를 포함하는 재조합 벡터.

청구항 26

제 25항의 재조합 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 27

a) 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로 숙주 세포를 형질전환시키는 단계, b) 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 발현에 적합한 조건에 따라 숙주 세포를 배양하는 단계 및 c) 배양물로부터 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 회수하는 단계를 포함하는,

제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항의 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 생산하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 특허 출원

[0002] 본 출원은 2020년 11월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 제 63/113,918호, 및 2020년 11월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 제 63/109,814호의 이익을 주장하며, 각각은 본 명세서에 전체 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 형질전환 성장 인자 베타(Transforming Growth Factor Beta; TGF- β) 슈퍼패밀리는 TGF- β 단백질, 액티빈, 성장 분화 인자(Growth Differentiation Factor; GDF), 골 형성 단백질(Bone Morphogenetic Protein; BMP), 신경교 유래 신경친화도 인자(Glial-derived Neurotrophic Factor; GDNF), 인히빈, 결절, 레프티(Lefty), 및 뮐러식 억제 물질(Müllerian Inhibiting Substance; MIS)로 구성된다. TGF- β 슈퍼패밀리의 리간드는 세린/트레오닌 키나제 도메인을 갖는 유형 I 및 유형 II 수용체 서브유닛으로 구성되는 이종이량체 수용체 복합체에 결합하는 이량체를 형성한다. 리간드 결합 다음에, 유형 II 수용체는 유형 I 수용체를 인산화하고 활성화하여, 전사 활성을 유도하거나 억제하는 Smad-의존적 신호전달 캐스케이드를 개시한다.

[0004] TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 및 TGF- β 3)는 세포 표면 상의 고-친화도 수용체 TGF β RII 및 TGF β RIIB의 그 결합 및 활성화를 통해 Smad2/3 신호전달을 중재한다. TGF- β 는 면역 기능, 세포 증식 및 분화, 섬유생성, 상피-중간엽 전이, 조혈, 근육생성 및 골 개형을 포함하는 광범위한 생물학 활성의 조절에서 중요한 역할을 한다. 상승된 TGF- β 수준 및 결과적으로 증가된 Smad2/3 신호전달은 암, 섬유증, 빈혈, 뼈 전이, 골 손실, 통증, 근육 손실, 인슐린 저항성, 만성 신장 질환, 간 질환, 및 심혈관 질환을 포함하는 많은 질환 상태의 병인 및 진행에 연루되어 있다.

[0005] 또한, TGF- β 슈퍼패밀리의 서브세트로서, 액티빈(Activin) 및 관련된 단백질(액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB, GDF-8 및 GDF-11을 포함함)은 또한 세포 표면 상의 그들의 고-친화도 수용체 ActRIIA 및 ActRIIB의 결합 및 활성화를 통해 Smad2/3 신호전달을 매개한다. 액티빈 및 관련된 단백질은 면역 기능, 세포 분화, 근육생성, 섬유생성, 골 개형, 조혈, 및 생식 생리학을 포함하는 광범위한 생물학 활성을 조절한다. 분비된 당단백질인 폴리스타틴(Follistatin; FST)은 액티빈 및 액티빈-관련 리간드에 결합하여 그들의 신호전달 활성을 부정적으로(negatively) 제어한다. 액티빈 및 관련된 리간드의 과발현 및 증가된 Smad2/3 신호전달은 많은 고통스러운 상태, 예컨대 암, 섬유증, 빈혈, 뼈 전이, 뼈 취도, 골절, 근육 소모 장애, 악액질, 폐 고혈압, 통증, 인슐린 저항성, 만성 신장 질환, 간 질환, 심근경색 및 심부전의 병인 및 진행에 연루되어 있다.

[0006] TGF- β /액티빈-Smad2/3 신호전달 경로는 섬유증의 병인 및 진행에서 중심적인 역할을 한다. 섬유증의 병인 및 진행의 근본적인 핵심 메커니즘은 증가된 TGF- β /액티빈-Smad2/3 신호전달이며, 이는 섬유아세포의 증식 및 활성화를 초래하고 결과적으로, 질환 조직에서 COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A2, COL6A1 및 COL6A3와 같은 세포 외 기질 성분의 과발현을 초래한다. 증거는 TGF- β 및 액티빈이 섬유증 동안 둘 다 상향조절된다는 점을 나타낸다. 상승될 때, TGF- β 또는 액티빈은 섬유아세포 활성화를 야기할 수 있어서, 섬유증을 초래한다. TGF- β 및 액티빈이 둘 다 상승되므로, 섬유증을 더 효과적으로 약화시키기 위해 TGF- β 뿐만 아니라 액티빈도 억제하는 것이 중요하다.

[0007] TGF- β /액티빈-Smad2/3 신호전달 경로는 또한 부분적으로 중양 면역 감시에 대한 그것의 엄청난 영향으로 인해 암의 병인 및 진행에 중요한 역할을 한다. TGF- β 및 액티빈은 다양한 암에서 고도로 과발현된다. 암 미세환경에서 TGF- β 및 액티빈의 과잉생산은 조절 T 세포(Treg)에서 Smad2/3 신호전달의 활성화를 초래하고 그들의 증

식 및 활성화를 야기한다. Treg의 증가된 활성은 차례로 CD8+ 세포독성 T 세포의 억제를 야기하며, 그것에 의해 암 세포를 검출하고 제거하는 CD8+ 세포독성 T 세포의 능력을 감소시킨다. 현재, 면역 종양학에서의 다수의 임상 시험은 TGF- β 억제제 및 T 세포 관문 억제제(예컨대 항-PD1 항체 및 항-CTLA4 항체) 상에 집중되고 있다. 그러나, TGF- β 및 액티빈이 다양한 암에서 둘 다 고도로 과발현되고, 상승된 TGF- β 와 유사하게, 상승된 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드가 또한 Treg의 활성화를 통해 암 면역 감시를 억제할 수 있다는 점을 주목하는 것이 중요하다. 따라서, 상승된 TGF- β 및 상승된 액티빈의 병행 억제(parallel inhibition)는 Treg를 더 효과적으로 약화시킬 수 있고 그것에 의해 암에서 면역 감시를 보다 효과적으로 복원할 수 있다. 따라서, 암에서 상승된 TGF- β (즉, TGF- β 1, TGF- β 2 및 TGF- β 3)뿐만 아니라 상승된 액티빈(즉, 액티빈 A, 액티빈 B 및 액티빈 AB)을 중화시킬 수 있는 다중특이적 폴리펩티드 길항제는 면역 관문 억제제와 병용으로 공동 치료를 포함하는 암 치료에 대해 우수한 효능 및 더 나은 반응 속도를 가져올 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 일 양태에서, 본 발명은 강력한 방식으로 액티빈 신호전달 및 TGF- β 신호전달을 동시에 중화하기 위해 특이적으로 설계되는 신규한 폴리펩티드-기반 다중특이적 길항제 분자를 제공한다. 다양한 구현예에서, 다중특이적 길항제 분자는 도 1 내지 도 4에 도시된 바와 같이 설계된다.
- [0009] 다양한 구현예에서, 다중특이적 길항제는 액티빈 리간드 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자("액티빈-결합 폴리펩티드") 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자("TGF- β -결합 폴리펩티드")를 포함하는 다중특이적 폴리펩티드 분자이다. 다양한 구현예에서, "액티빈-결합 폴리펩티드"는 액티빈(즉, 액티빈 A, 액티빈 B 또는 액티빈 AB) 및/또는 액티빈-관련 리간드(즉, GDF8 또는 GDF11)에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드로부터 선택되며, 이는 항-액티빈 항체(항-액티빈 A 항체 및 항-액티빈 B 항체를 포함함), 항-액티빈 항체의 단편, 야생형 액티빈 유형 2A 수용체(ActRIIA) 또는 액티빈 유형 2B 수용체(ActRIIB) 세포외 도메인(extracellular domains; ECDs), 변형된 ActRIIA 및 ActRIIB 세포외 도메인, 야생형 및 변형된 천연(native) 액티빈-결합 단백질 예컨대 폴리스타틴, 폴리스타틴-유사 단백질 및 프로펩티드, 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드를 표적화하는 파아지 디스플레이-유래된(display-derived) 폴리펩티드를 포함하지만, 이에 제한되지 않고, "TGF- β -결합 폴리펩티드"는 항-TGF- β 항체, 항-TGF- β 항체의 단편, 야생형 TGF- β 유형-2 수용체(TGF β RIIA 및 TGF β RIIB를 포함함) 세포외 도메인 (ECD), 변형된 TGF β RIIA 및 TGF β RIIB 세포외 도메인, 및 TGF- β 리간드를 표적화하는 파아지 디스플레이-유래된 길항적 폴리펩티드로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0010] 다양한 구현예에서, 다중특이적 길항제 분자는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 단리된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 단리된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함한다. 다양한 구현예에서, 단리된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 단클론성 Abs(mAbs), 다클론성 Abs, Ab 단편(예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fc, 등), 키메라 Abs, 미니(mini)-Abs 또는 도메인 Abs(dAbs), 이중 특이적 Abs, 이중특이적 Abs, 이형접합(heteroconjugate) Abs, 단일 사슬 Abs(single chain Abs; SCA), 단일 사슬 가변 영역 단편(single chain variable region fragment; ScFv), 인간화된 Abs, 완전 인간 Abs, 및 필요한 특이성의 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린(immunoglobulin; Ig) 분자의 임의의 다른 변형된 배열(configuration)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, 다중특이적 분자는 완전 인간, 인간화된 및 키메라 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0011] 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 1에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 2에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 3에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 4에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 5에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 6에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 7에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 8에 제

시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 9에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합한다.

[0012] 다양한 구현예에서, 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 10에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 11에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 10에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 11에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 12에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 13에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 12에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 13에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.

[0013] 다양한 구현예에서, 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자는 서열번호: 14에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 15에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 14에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 15에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 16에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 17에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 16에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 17에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.

[0014] 다양한 구현예에서, 제2 항원-결합 분자는 서열번호: 18에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제2 항원-결합 분자는 서열번호: 19에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제2 항원-결합 분자는 서열번호: 20에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 제2 항원-결합 분자는 서열번호: 21에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합한다.

[0015] 다양한 구현예에서, TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자는 서열번호: 22에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 23에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 22에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 23에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 24에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 25에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 24에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 25에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.

[0016] 다양한 구현예에서, 다중특이적 길항제는 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 폴리펩티드 분자이며, 여기서 액티빈 리간드 결합 분자는 서열번호: 1-17에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드의 군으로부터 선택되고, TGF- β 리간드 결합 분자는 서열번호: 18-25에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드의 군으로부터 선택된다.

[0017] 다양한 구현예에서, 다중특이적 길항제는 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 폴리펩티드 분자이며, 여기서 다중특이적 분자는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된다: 서열번호: 72-84에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 및 25에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄로부터 선택되는 경쇄를 포함하는 다중특이적 분자.

[0018] 다양한 구현예에서, 다중특이적 길항제는 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 다중특이적 폴리펩티드 분자이며, 여기서 다중특이적 분자는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된다: 서열번호: 54-71에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 다중특이적 폴리펩티드 분자.

[0019] 다른 양태에서, 본 발명은 TGF- β , 액티빈, 및 T-세포 면역 관문(PD1, PDL1 또는 CTL4를 포함함)을 동시에 억제하기 위해 특이적으로 설계되는 신규한 폴리펩티드-기반 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 제공한다. 다양한 구현예에서, 이작용성 다중특이적 길항제는 액티빈 리간드 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자("액티빈-결합 폴리펩티드") 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자("TGF- β -결합 폴리펩티드") 및 PD-1 리간드, PD-L1 리간드 또는 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자("PD-1/PD-L1/CTLA-4-결합 폴리펩티드")를 포함하는 이작용성 다중특이적 분자이다. 다양한 구현예에서, 이

작용성 다중특이적 길항제 분자는 도 5 내지 도 6에 도시된 바와 같이 설계된다.

- [0020] 다양한 구현예에서, PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자는 서열번호: 26에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 27에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 26에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 27에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 28에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 29에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 28에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 29에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.
- [0021] 다양한 구현예에서, PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자는 서열번호: 30에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 31에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 30에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 31에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 32에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 33에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 32에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 33에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.
- [0022] 다양한 구현예에서, PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자는 서열번호: 38에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 39에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 38에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 39에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 40에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 41에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 40에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 41에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.
- [0023] 다양한 구현예에서, PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자는 서열번호: 42에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 43에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 42에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 43에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 44에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 45에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 44에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 45에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.
- [0024] 다양한 구현예에서, CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자는 서열번호: 34에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 35에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 34에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 35에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 36에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 37에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 36에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 37에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.
- [0025] 다양한 구현예에서, PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자는 서열번호: 46에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 47에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 46에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 47에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 48에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 49에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 48에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 49에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.
- [0026] 다양한 구현예에서, PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 분자는 서열번호: 50에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 51에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 50에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 51에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 52에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 서열번호: 53에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체; 및 서열번호: 52에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 53에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는 단리된 항체이다.
- [0027] 다양한 구현예에서, 이작용성 다중특이적 길항제는 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩티드 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩티드 및 PD-1 리간드, PD-L1 리간드 또는 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원-결합 폴리펩티드를 포함하는 이작용성 다중특이적 분자이며, 여기서 이작용성 다중특이적 분자는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된다: 서열번호: 85-120에 제시되는 아미

노산 서열을 포함하는 중쇄로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51 및 53에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄로부터 선택되는 경쇄를 포함하는 이작용성 다중특이적 분자. 다양한 구현예에서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 서열번호: 85-102에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 27에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 이작용성 다중특이적 길항제 분자이다. 다양한 구현예에서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 서열번호: 103-120에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄로부터 선택되는 중쇄 및 서열번호: 35에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 이작용성 다중특이적 길항제 분자이다.

[0028] 다른 양태에서, 본 개시는 제약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 단리된 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0029] 다른 양태에서, 본 개시는 병원(pathogenesis)이 액티빈 신호전달 및 TGF- β 신호전달의 병행 활성화(parallel activation)를 수반하는 다양한 복잡성 질환 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0030] 다양한 구현예에서, 본 발명의 신규한 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 다음의 상태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 장애의 치료를 위해 광범위한 적용을 가질 수 있다: 혈액 장애: 효과없는 적혈구생성, 빈혈, 범혈구감소증, 골수이형성 증후군; 섬유성 질환: 비알코올성 지방간염/NASH, 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환, 심장 섬유증, 근육 섬유증, 골수 섬유증, 피부 섬유증, 및 눈의 섬유증; 혈액학적 악성종양: 다발성 골수종, 백혈병, 및 림프종; 고형 암: 흑색종, 다발성 골수종, 폐암, 췌장암, 결장직장암, 간암, 위암, 신장암, 방광암, 두경부암, 갑상선암, 유방암, 난소암, 자궁내막 암, 고환암, 전립선암, 뇌암, 및 육종; 전이: 뼈 전이, 폐 전이, 간 전이, 뇌 전이; 관문 억제제 예컨대 항-PD1, 항-PDL1 및 항-CTL4 항체와 병용한 암 치료; 신경근육 질환: 근이영양증, 척추 근육 위축증, 척수 손상, 뇌졸중; 통증: 통각성 통증, 신경병증성 통증; 소모성 장애: 근육감소증, 암 악액질, 심장 악액질, 신장 악액질, 류마티스성 악액질, 및 신경성 식욕부진; 뼈 장애: 뼈 전이, 암의 골격-관련된 이벤트, 뼈 취도, 골절, 골감소증, 및 골다공증; 심혈관 질환: 폐 고혈압, 심근경색, 심부전; 대사 장애: 인슐린 저항성, 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환; 염증성 질환: 류마티스관절염, 염증성 장 질환; 감염: SARS-CoV, 사이토카인 폭풍 증후군, 패혈증; 및 트라우마: 화상 손상.

[0031] 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 장애 또는 병태의 치료용 약제를 제조하기 위한 이작용성 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 용도를 제공한다.

[0032] 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 다양한 구현예에서, 단리된 핵산 분자는 본원에 설명되는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 본원에 설명되는 적어도 하나의 이중 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다. 다양한 구현예에서, 핵산 분자는 본원에 설명되는 링커 또는 힌지 링커를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다.

[0033] 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 설명되는 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 다양한 구현예에서, 벡터는 발현 벡터이다. 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 핵산을 포함하는 단리된 세포를 제공한다. 다양한 구현예에서, 세포는 본 개시의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포이다. 다른 양태에서, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 제조하는 방법은 단백질을 또는 폴리펩티드의 발현을 촉진시키는 조건 하에서 숙주 세포를 배양함으로써 제공된다.

[0034] 다른 양태에서, 액티빈, 또는 액티빈-관련 리간드, 예컨대 GDF8 또는 GDF11에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 제공하기 위한 방법이 본원에 설명되는 바와 같이 제공되며, 방법은 a) 상기 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로 숙주 세포를 형질전환시키는 단계, b) 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 발현에 적합한 조건에 따라서 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 c) 배양물로부터 이작용성 길항제 분자를 회수하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 생산되는 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0035] 정의

[0036] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로

사용된다. 다양한 구현예에서, "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 알파 탄소가 펩티드 결합을 통해 링크되는 아미노산의 사슬이다. 따라서, 사슬의 한 단부에서의 말단 아미노산(아미노 말단)은 자유 아미노 기를 갖는 반면, 사슬의 다른 단부에서의 말단 아미노산(카복시 말단)은 자유 카복실 기를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노 말단"(약칭된 N-말단)은 펩티드의 아미노 말단에서 아미노산 상의 자유 α-아미노 기 또는 펩티드 내의 임의의 다른 위치에서 아미노산의 α-아미노 기(펩티드 결합에 참여할 때 아미노 기)를 지칭한다. 유사하게, 용어 "카복시 말단"은 펩티드의 카복시 말단 상의 자유 카복실 기 또는 펩티드 내의 임의의 다른 위치에서 아미노산의 카복실 기를 지칭한다. 펩티드는 또한 아미드 결합과는 대조적으로 에테르에 의해 결합되는 아미노산과 같은 펩티드 모방체(mimetics)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본질적으로 임의의 폴리아미노산을 포함한다.

[0037] 본 개시의 폴리펩티드는 임의의 방식으로 그리고 임의의 이유로, 예를 들어, 다음: 즉, (1) 단백질분해에 대한 감수성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위한 결합 친화도를 변경하고, (4) 결합 친화도를 변경하고, (5) 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 수여하거나 변형하기 위해 변형된 폴리펩티드를 포함한다.

[0038] 본원에 사용되는 바와 같은 아미노산 "치환"은 모(parent) 폴리펩티드 서열의 특정 위치의 하나의 아미노산과 상이한 아미노산의 폴리펩티드에서의 대체를 지칭한다. 아미노산 치환은 당업계에서 잘 알려진 유전적 또는 화학적 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 단일 또는 다중 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환)은 자연 발생 서열에서(예를 들어, 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 외부의 폴리펩티드의 일부에서) 이루어질 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산과 기능적으로 유사한 아미노산의 폴리펩티드에서의 치환을 지칭한다. 다음의 6개 그룹은 각각 서로에 대해 보존적 치환인 아미노산을 포함한다:

- [0039] 1) 알라닌(A), 세린(S), 및 트레오닌(T)
- [0040] 2) 아스파르트산(D) 및 글루탐산(E)
- [0041] 3) 아스파라긴(N) 및 글루타민(Q)
- [0042] 4) 아르기닌(R) 및 라이신(K)
- [0043] 5) 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 및 발린(V)
- [0044] 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 및 트립토판(W).

[0045] "비-보존적 아미노산 치환"은 다른 부류로부터의 구성원에 대한 이들 부류 중 하나의 구성원의 치환을 지칭한다. 그러한 변화를 만들 시, 다양한 구현예에 따르면, 아미노산의 소수성 지수가 고려될 수 있다. 각각의 아미노산은 그것의 소수성 및 전하 특성에 기초하여 소수성 지수가 할당되었다. 그들은 다음과 같다: 이소류신(+4.5); 발린(+4.2); 류신(+3.8); 페닐알라닌(+2.8); 시스테인/시스틴(+2.5); 메티오닌(+1.9); 알라닌(+1.8); 글리신(-0.4); 트레오닌(-0.7); 세린(-0.8); 트립토판(-0.9); 티로신(-1.3); 프롤린(-1.6); 히스티딘(-3.2); 글루타메이트(-3.5); 글루타민(-3.5); 아스파르테이트(-3.5); 아스파라긴(-3.5); 라이신(-3.9); 및 아르기닌(-4.5).

[0046] 단백질 상에 상호작용 생물학적 기능을 수여할 시 친수성 아미노산 지표의 중요성은 당업계에서 이해되고 있다(예를 들어, Kyte 등의, 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131 참고). 특정 아미노산은 유사한 소수성 지수 또는 점수를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있고 여전히 유사한 생물학적 활성을 유지할 수 있는 것으로 알려져 있다. 소수성 지수에 기초하여 변화를 만들 시, 다양한 구현예에서, 친수성 지수가 ±2 내에 있는 아미노산의 치환이 포함된다. 다양한 구현예에서, ±1 내에 있는 것들이 포함되고, 다양한 구현예에서, ±0.5 내에 있는 것들이 포함된다.

[0047] 또한, 유사 아미노산의 치환은 친수성에 기초하여, 특히 그것에 의해 생성되는 생물학적 기능성 단백질 또는 펩티드가, 본원에 설명되는 바와 같이, 면역학적 구현예에서 사용하기 위해 의도되는 경우 효과적으로 이루어질 수 있다는 점이 당업계에서 이해된다. 다양한 구현예에서, 단백질의 가장 큰 국소 평균 친수성은, 그것의 인접한 아미노산의 친수성에 의해 지배됨에 따라, 그것의 면역원성 및 항원성, 즉, 단백질의 생물학적 특성과 상관된다.

[0048] 다음의 친수성 값은 이들 아미노산 잔기에 할당되었다: 아르기닌(+3.0); 라이신(+3.0); 아스파르테이트(+3.0, +.1); 글루타메이트(+3.0, +.1); 세린(+0.3); 아스파라긴(+0.2); 글루타민(+0.2); 글리신(0); 트레오닌(-0.4); 프롤린(-0.5, +.1); 알라닌(-0.5); 히스티딘(-0.5); 시스테인(-1.0); 메티오닌(-1.3); 발린(-1.5); 류신(-

1.8); 이소류신(-1.8); 티로신(-2.3); 페닐알라닌(-2.5) 및 트립토판(-3.4). 유사한 친수성 값에 기초하여 변화를 만들 시, 다양한 구현예에서, 친수성 값이 ± 2 내에 있는 아미노산의 치환이 포함되고, 다양한 구현예에서, ± 1 내에 있는 것들이 포함되고, 다양한 구현예에서, ± 0.5 내에 있는 것들이 포함된다.

[0049] 예시적인 아미노산 치환이 표 1에 제시된다.

[0050] 표 1

[0051] 원래 잔기 예시적인 치환 바람직한 치환

[0052] Ala Val, Leu, Ile Val

[0053] Arg Lys, Gln, Asn Lys

[0054] Asn Gln

[0055] Asp Glu

[0056] Cys Ser, Ala Ser

[0057] Gln Asn Asn

[0058] Glu Asp Asp

[0059] Gly Pro, Ala Ala

[0060] His Asn, Gln, Lys, Arg Arg

[0061] Ile Leu, Val, Met, Ala, Leu

[0062] Phe, 노르류신

[0063] Leu 노르류신, Ile, Ile

[0064] Val, Met, Ala, Phe

[0065] Lys Arg, 1,4 디아미노-부티르산, Arg

[0066] Gln, Asn

[0067] Met Leu, Phe, Ile Leu

[0068] Phe Leu, Val, Ile, Ala, Tyr Leu

[0069] Pro Ala Gly

[0070] Ser Thr, Ala, Cys Thr

[0071] Thr Ser

[0072] Trp Tyr, Phe Tyr

[0073] Tyr Trp, Phe, Thr, Ser Phe

[0074] Val Ile, Met, Leu, Phe, Leu

[0075] Ala, 노르류신

[0076] 당업자는 잘 알려진 기술을 사용하여 본원에 제시되는 바와 같은 폴리펩티드의 적합한 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 다양한 구현예에서, 당업자는 활성에 대해 중요한 것으로 여겨지지 않는 영역을 표적화함으로써 활성을 파괴하는 것 없이 변화될 수 있는 분자의 적합한 영역을 식별할 수 있다. 다른 구현예에서, 당업자는 유사한 폴리펩티드 사이에 보존되는 분자의 잔기 및 일부를 식별할 수 있다. 추가 구현예에서, 생물학적 활성 또는 구조에 대해 중요할 수 있는 영역조차도 생물학적 활성을 파괴하는 것 없이 또는 폴리펩티드 구조에 악영향을 미치는 것 없이 보존적 아미노산 치환을 받을 수 있다.

[0077] 추가로, 당업자는 활성 또는 구조에 대해 중요한 유사한 폴리펩티드의 잔기를 식별하는 구조-기능 연구를 검토할 수 있다. 그러한 비교의 관점에서, 당업자는 유사한 폴리펩티드의 활성 또는 구조에 대해 중요한 아미노산 잔기에 대응하는 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 중요성을 예측할 수 있다. 당업자는 그러한 예측된 중요한 아미

노산 잔기에 대해 화학적으로 유사한 아미노산 치환을 선택할 수 있다.

- [0078] 당업자는 또한 유사한 폴리펩티드에서 3차원 구조 및 그러한 구조와 관련된 아미노산 서열을 분석할 수 있다. 그러한 정보를 고려하여, 당업자는 그것의 3차원 구조와 관련하여 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 정렬을 예측할 수 있다. 다양한 구현예에서, 당업자는, 그러한 잔기가 다른 분자와의 중요한 상호작용에 수반될 수 있으므로, 폴리펩티드의 표면 상에 있을 것으로 예측되는 아미노산 잔기에 라디칼(radical) 변화를 만들지 않도록 선택할 수 있다. 더욱이, 당업자는 각각의 원하는 아미노산 잔기에서 단일 아미노산 치환을 함유하는 테스트 변이체를 생성할 수 있다. 그 다음, 변이체는 당업자에게 공지된 활성 검증을 사용하여 스크리닝될 수 있다. 그러한 변이체는 적합한 변이체에 대한 정보를 수집하기 위해 사용될 수도 있다. 예를 들어, 특정 아미노산 잔기에 대한 변화가 파괴되거나, 바람직하지 않게 감소되거나, 부적합한 활성을 야기한다는 것을 발견한 경우, 그러한 변화를 갖는 변이체는 회피될 수 있다. 다시 말해서, 그러한 일상적인 실험으로부터 수집되는 정보에 기초하여, 당업자는 추가 치환이 단독으로 또는 다른 돌연변이와 함께 회피되어야 하는 아미노산을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0079] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "폴리펩티드 단편" 및 "말단절단된 폴리펩티드"는 대응하는 전장 단백질과 비교하여 아미노-말단 및/또는 카복시-말단 결실을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 다양한 구현예에서, 단편은, 예를 들어, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 100, 적어도 150, 적어도 200, 적어도 250, 적어도 300, 적어도 350, 적어도 400, 적어도 450, 적어도 500, 적어도 600, 적어도 700, 적어도 800, 적어도 900 또는 적어도 1000개의 아미노산 길이일 수 있다. 다양한 구현예에서, 단편은 또한, 예를 들어, 최대 1000, 최대 900, 최대 800, 최대 700, 최대 600, 최대 500, 최대 450, 최대 400, 최대 350, 최대 300, 최대 250, 최대 200, 최대 150, 최대 100, 최대 50, 최대 25, 최대 10, 또는 최대 5 개의 아미노산 길이일 수 있다. 단편은, 그것의 단부 중 하나 또는 둘 다에서, 하나 이상의 추가 아미노산, 예를 들어, 상이한 자연-발생 단백질로부터의 아미노산 서열(예를 들어, Fc 또는 류신 지퍼 도메인) 또는 인공 아미노산 서열(예를 들어, 인공 링커 서열)을 더 포함할 수 있다.
- [0080] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "폴리펩티드 변이체", "하이브리드 폴리펩티드" 및 "폴리펩티드 돌연변이체"는 하나 이상의 아미노산 잔기가 다른 폴리펩티드 서열에 비해 아미노산 서열에 삽입, 결실 및/또는 치환되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 다양한 구현예에서, 삽입, 결실, 또는 치환될 아미노산 잔기의 수는, 예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 75, 적어도 100, 적어도 125, 적어도 150, 적어도 175, 적어도 200, 적어도 225, 적어도 250, 적어도 275, 적어도 300, 적어도 350, 적어도 400, 적어도 450 또는 적어도 500개의 아미노산 길이일 수 있다. 본 개시의 하이브리드는 융합 단백질을 포함한다.
- [0081] 폴리펩티드의 "유도체"는, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민), 인산화, 및 글리코실화와 같은 다른 화학적 모이어티(moiety)에 대한 접합(conjugation)인, 예를 들어, 화학적으로 변형된 폴리펩티드이다.
- [0082] 용어 "% 서열 동일성"은, 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬될 때, 용어 "% 동일성"과 본원에서 상호교환적으로 사용되고 2개 이상의 펩티드 서열 사이의 아미노산 서열 동일성의 수준 또는 2개 이상의 뉴클레오티드 서열 사이의 뉴클레오티드 서열 동일성의 수준을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 사용되는 바와 같이, 80% 동일성은 정의된 알고리즘에 의해 결정되는 80% 서열 동일성과 동일한 것을 의미하고 주어진 서열이 다른 서열의 다른 길이와 적어도 80% 동일하다는 것을 의미한다. 다양한 구현예에서, % 동일성은, 예를 들어, 주어진 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 이상의 서열 동일성으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, % 동일성은, 예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 99%의 범위에 있다.
- [0083] 용어 "% 서열 상동성"은, 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬될 때, 용어 "% 상동성"과 본원에서 상호교환적으로 사용되고 2개 이상의 펩티드 서열 사이의 아미노산 서열 상동성의 수준 또는 2개 이상의 뉴클레오티드 서열 사이의 뉴클레오티드 서열 상동성의 수준을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이, 80% 상동성은 정의된 알고리즘에 의해 결정되는 80% 서열 상동성과 동일한 것을 의미하고, 따라서 주어진 서열의 상동체는 주어진 서열의 길이에 걸쳐 80%보다 더 큰 서열 상동성을 갖는다. 다양한 구현예에서, % 상동성은, 예를 들어, 주어진 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 이상의 서열 상동성으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, % 상동성은, 예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는

약 95% 내지 약 99%의 범위에 있다.

- [0084] 2개의 서열 사이의 동일성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 컴퓨터 프로그램은, NCBI 웹사이트의 인터넷 상에서 공개적으로 이용가능한, BLAST 프로그램의 세트(suite), 예를 들어, BLASTN, BLASTX, 및 TBLASTX, BLASTP 및 TBLASTN을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, Altschul 등의, J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990(공개된 기본 설정, 즉, 파라미터 $w=4$, $t=17$ 와 관련하여 특별히 참조함) 및 Altschul 등의, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402, 1997을 참고한다. 서열 검색은 전형적으로 GenBank 단백질 서열 및 다른 공개 데이터베이스의 아미노산 서열과 관련하여 주어진 아미노산 서열을 평가할 때 BLASTP 프로그램을 사용하여 수행된다. BLASTX 프로그램은 GenBank 단백질 서열 및 다른 공개 데이터베이스의 아미노산 서열에 대해 모든 해독틀(reading frame)에서 번역된 핵산 서열을 검색하기 위해 선호된다. BLASTP 및 BLASTX 둘 다는 11.0의 개방 껍패널티, 및 1.0의 확장된 껍패널티의 디폴트 파라미터를 사용하여 실행되고 BLOSUM-62 매트릭스를 이용한다.
- [0085] 퍼센트 서열 동일성을 계산하는 것에 더하여, BLAST 알고리즘은 또한 2개의 서열 사이의 유사성의 통계적 분석을 수행한다(예를 들어, Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 90:5873-5787, 1993을 참조함). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 하나의 척도는 최소 합계 확률($P(N)$)이며, 이는 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 일치가 우연히 발생할 확률의 표시를 제공한다. 예를 들어, 핵산은 테스트 핵산 대 참조 핵산의 비교에서의 최소 합계 확률이, 예를 들어, 약 0.1 미만, 약 0.01 미만, 또는 약 0.001 미만인 경우 참조 서열과 유사한 것으로 간주된다.
- [0086] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "변형"은 펩티드 백본(예를 들어, 아미노산 서열)의 임의의 조작 또는 폴리펩티드의 번역 후 변형(예를 들어, 글리코실화)을 지칭한다.
- [0087] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항원 결합 분자"는 그것의 가장 넓은 의미에서 항원 결정인자에 특이적으로 결합하는 분자를 지칭한다. 항원 결합 분자의 예는 항체, 항체 단편 및 스캐폴드(scaffold) 항원 결합 단백질이다. 참조 분자(reference molecule)와 "동일한 에피토프(epitope)에 결합하는 항원 결합 분자"는 50% 이상만큼 경쟁 검정에서 그것의 항원에 대한 참조 분자의 결합을 차단하는 항원 결합 분자를 지칭하고, 정반대로, 참조 분자는 50% 이상만큼 경쟁 검정에서 그것의 항원에 대한 항원 결합 분자의 결합을 차단한다.
- [0088] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항원-결합 부위"는 항원 결정인자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자의 일부를 지칭한다. 보다 구체적으로, 용어 "항원-결합 부위"는 항원의 일부 또는 전부에 특이적으로 결합하고 이에 상보적인 영역(area)을 포함하는 항체의 일부를 지칭한다. 항원이 큰 경우, 항원 결합 분자는 항원의 특정 부분에만 결합할 수 있으며, 이 부분은 에피토프로 칭하여진다. 항원-결합 부위는, 예를 들어, 하나 이상의 가변 도메인(또한 소위 가변 영역)에 의해 제공될 수 있다. 바람직하게는, 항원-결합 부위는 항체 경쇄 가변 영역(VL) 및 항체 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다.
- [0089] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항원 결정인자"는 "항원" 및 "에피토프"와 동의어이고, 항원 결합 모이어티가 결합하여, 항원 결합 모이어티-항원 복합체를 형성하는 폴리펩티드 거대분자 상의 부위(예를 들어, 아미노산의 인접 스트레치 또는 비-인접 아미노산의 상이한 영역으로 이루어지는 형태적 배열(conformational configuration)을 지칭한다. 유용한 항원 결정인자는, 예를 들어, 종양 세포의 표면, 바이러스-감염된 세포의 표면, 다른 질환이 있는 세포의 표면, 면역 세포의 표면 상에서 발견되고/되거나, 혈청에서 유리된(free) 상태로 발견되고/되거나, 세포의 기질(ECM)에서 발견될 수 있다. 본원에서 항원으로서 유용한 단백질은, 달리 명시되지 않는 한, 포유류 예컨대 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 형태의 단백질일 수 있다. 다양한 구현예에서, 항원은 인간 단백질이다.
- [0090] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고 그들이 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 한 단클론성 항체, 다클론성 항체, 단일특이적 및 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.
- [0091] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래되는 반면, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지가 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래되는 항체를 지칭한다.
- [0092] "인간화된" 항체는 비-인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 적어도 하나, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 HVR(예를 들어, CDR)은 비-인간 항체의 그것에 대응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 항체의 그것에 대응한다. 인간화된 항체는 선택적으로 인간 항체

로부터 유래되는 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체의 "인간화된 형태", 예를 들어, 비-인간 항체는 인간화를 거친 항체를 지칭한다. 본 발명에 의해 포괄되는 다른 형태의 "인간화된 항체"는 불변 영역(constant region)이 특히 C1q 결합 및/또는 Fc 수용체(FcR) 결합과 관련하여 본 발명에 따른 특성을 생성하기 위해 원래 항체의 그것으로부터 추가로 변형되거나 변화된 것이다.

[0093] "인간" 항체는 인간 또는 인간 세포에 의해 생성되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 이용하는 비-인간 공급원으로부터 유래되는 항체의 그것에 대응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특히 비-인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체를 배제한다.

[0094] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단(population)으로부터 수득되는 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는, 예를 들어, 자연 발생 돌연변이를 포함하거나 단클론성 항체 제제의 생산 동안 발생하는 가능한 변이체 항체를 제외하고, 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합하며, 그러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 전형적으로 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지향되는 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제제와 대조적으로, 단클론성 항체 제제의 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지향된다.

[0095] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "단일특이적" 항체는 하나 이상의 결합 부위를 갖는 항체를 나타내며 그 각각은 동일한 항원의 동일한 에피토프에 결합한다. 용어 "이중특이적"은 항체가 적어도 2개의 별개의(distinct) 항원 결정인자, 예를 들어 상이한 항원 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합하는 한 쌍의 항체 중쇄 가변 도메인(VH) 및 항체 경쇄 가변 도메인(VL)에 의해 각각 형성되는 2개의 결합 부위에 특이적으로 결합할 수 있다는 것을 의미한다. 그러한 이중특이적 항체는 1+1 포맷이다. 다른 이중특이적 항체 포맷은 2+1 포맷(제1 항원 또는 에피토프에 대한 2개의 결합 부위 및 제2 항원 또는 에피토프에 대한 1개의 결합 부위를 포함함) 또는 2+2 포맷(제1 항원 또는 에피토프에 대한 2개의 결합 부위 및 제2 항원 또는 에피토프에 대한 2개의 결합 부위를 포함함)이다. 전형적으로, 이중특이적 항체는 2개의 항원 결합 부위를 포함하며, 그 각각은 상이한 항원 결정인자에 대해 특이적이다.

[0096] 본 출원 내에 사용되는 바와 같은 용어 "가(valent)"는 항원 결합 분자에서 결합 부위의 지정된 수의 존재를 나타낸다. 이와 같이, 용어 "2가", "4가", 및 "6가"는 항원 결합 분자에서 각각 2개의 결합 부위, 4개의 결합 부위, 및 6개의 결합 부위의 존재를 나타낸다. 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 적어도 "2가"이고 "3가" 또는 "다가"(예를 들어, "4가" 또는 "6가")일 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 항체는 2개 이상의 결합 부위를 갖고 이중특이적이다. 즉, 항체는 2개보다 많은 결합 부위가 있는(즉, 항체가 3가 또는 다가인) 경우에서도 이중특이적일 수 있다. 특히, 본 발명은, 그들이 특이적으로 결합하는 각각의 항원에 대해 1개의 결합 부위를 갖는, 이중특이적 2가 항체에 관한 것이다.

[0097] 용어 "전장 항체", "온전한 항체", 및 "전체의 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖는 항체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 본원에서 사용된다. "천연 항체"는 가변 구조를 갖는 자연 발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들어, 천연 IgG-클래스 항체는 디설파이드-결합되는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄로 구성되는 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이다. N-말단에서 C-말단까지, 각각의 중쇄는 가변 영역(VH), 또한 소위 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인, 이어서 3개의 불변 도메인(CH1, CH2, 및 CH3), 또한 소위 중쇄 불변 영역을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단까지, 각각의 경쇄는 가변 영역(VL), 또한 소위 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인, 이어서 경쇄 불변 도메인(CL), 또한 소위 경쇄 불변 영역을 갖는다. 항체의 중쇄는 5개의 유형, 소위 알파(IgA), 델타(IgD), 엡실론(IgE), 감마(IgG), 또는 뮤(IgM) 중 하나로 할당될 수 있으며, 그 중 일부는 하위유형, 예를 들어, 감마 1(IgG1), 감마 2(IgG2), 감마 3(IgG3), 감마 4(IgG4), 알파 1(IgA1) 및 알파 2(IgA2)로 더 나누어질 수 있다. 항체의 경쇄는, 그것의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 2개의 유형, 소위 카파 및 람다 중 하나로 할당될 수 있다.

[0098] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 교차-Fab 단편; 선형 항체; 단쇄 항체 분자(예를 들어, scFv); 항체 단편 및 단일 도메인 항체로부터 형성되는 다중특이적 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, Hudson 등의, Nat Med 9, 129-134 (2003)을 참고한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어, Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)를 참고하고; 또한 WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 제5,571,894호 및 제5,587,458호를 참고한다. 회수 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체 내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의를 위해, 미

국 특허 번호 제5,869,046호를 참고한다. 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이며, 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson 등의, Nat Med 9, 129-134 (2003); 및 Hollinger 등의, Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)을 참고한다. 트리아바디 및 테트라바디는 또한 Hudson 등의, Nat Med 9, 129-134 (2003)에서 설명된다. 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다(Domantis, Inc., Waltham, Mass.; 예를 들어, 미국 특허 번호 제6,248,516 B1호를 참고함). 또한, 항체 단편은 VH 도메인의 특징, 즉 VL 도메인과 함께 조립될 수 있는 특징, 또는 VL 도메인의 특징, 즉 VH 도메인과 함께 기능적 항원 결합 부위에 조립될 수 있는 특징을 갖는 단일 사슬 폴리펩티드를 포함하고 그것에 의해 전장 항체의 항원 결합 특성을 제공한다. 항체 단편은, 본원에 설명되는 바와 같이, 온전한 항체의 단백질 분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예를 들어, E. 콜라이 또는 파아지)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술에 의해 이루어질 수 있다.

[0099] 온전한 항체의 파파인 소화는 2개의 동일한 항원-결합 단편, 소위 각각 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인 그리고 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)을 포함하는 "Fab" 단편을 생성한다. 따라서, 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "Fab 단편"은 경쇄(CL)의 VL 도메인 및 불변 도메인, 그리고 중쇄의 VH 도메인 및 제1 불변 도메인(CH1)을 포함하는 경쇄 단편을 포함하는 항체 단편을 지칭한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카복시 말단에서 수개의 잔기의 첨가에 의해 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올 그룹을 갖는 Fab' 단편이다. 펩신 처리는 2개의 항원-결합 부위(2개의 Fab 단편) 및 Fc 영역의 일부를 갖는 F(ab')₂ 단편을 산출한다.

[0100] "단일 사슬 Fab 단편" 또는 "scFab"는 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 도메인 1(CH1), 항체 경쇄 가변 도메인(VL), 항체 경쇄 불변 도메인(CL) 및 링커로 구성되는 폴리펩티드이며, 여기서 상기 항체 도메인 및 상기 링커는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음의 순서 중 하나를 갖는다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, b) VL-CL-링커-VH-CH1, c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 d) VL-CH1-링커-VH-CL; 및 여기서 상기 링커는 적어도 30개 아미노산, 바람직하게는 32개 내지 50개 아미노산의 폴리펩티드이다. 상기 단일 사슬 Fab 단편은 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 자연(natural) 디설파이드 결합을 통해 안정화된다. 또한, 이들 단일 사슬 Fab 분자는 시스테인 잔기(예를 들어, 카바트 넘버링(Kabat numbering)에 따른 가변 중쇄의 위치 44 및 가변 경쇄의 위치 100)의 삽입을 통한 사슬간 디설파이드 결합의 생성에 의해 더 안정화될 수도 있다.

[0101] "단일-사슬 가변 단편(scFv)"은, 10 내지 약 25 아미노산의 짧은 링커 펩티드로 연결되는, 항체의 중쇄(VH) 및 경쇄(VL)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 링커는 통상적으로 용해도를 위한 세린 또는 트레오닌 뿐만 아니라, 가요성을 위한 글리신이 풍부하고, VH의 N-말단과 VL의 C-말단을 연결하거나, 그 반대도 마찬가지일 수 있다. 이러한 단백질은, 불변 영역의 제거 및 링커의 도입에도 불구하고, 원래 항체의 특이성을 유지한다. scFv 항체는, 예를 들어, Houston, J. S., Methods in Enzymol. 203 (1991) 46-96에서 설명된다. 또한, 항체 단편은 VH 도메인의 특징, 즉 VL 도메인과 함께 조립될 수 있는 특징, 또는 VL 도메인의 특징, 즉 VH 도메인과 함께 기능적 항원 결합 분자에 조립될 수 있는 특징을 갖는 단일 사슬 폴리펩티드를 포함하고 그것에 의해 전장 항체의 항원 결합 특성을 제공한다.

[0102] 본원의 용어 "Fc 도메인" 또는 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 항체 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 특히, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226에서, 또는 Pro230에서 중쇄의 카복실-말단까지 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 라이신(Lys447)은 존재할 수 있고 존재하지 않을 수 있다. 중쇄의 아미노산 서열은 항상 C-말단 라이신으로 제시되며, 그러나 C-말단 라이신이 없는 변이체가 본 발명에 포함된다.

[0103] IgG Fc 영역은 IgG CH2 및 IgG CH3 도메인을 포함한다. 인간 IgG Fc 영역의 "CH2 도메인"은 통상적으로 대략 위치 231의 아미노산 잔기에서 대략 위치 340의 아미노산 잔기까지 연장된다. 일 구현예에서, 탄수화물 사슬은 CH2 도메인에 부착된다. 본원의 CH2 도메인은 천연 서열 CH2 도메인 또는 변이체 CH2 도메인일 수 있다. "CH3 도메인"은 Fc 영역에서 CH2 도메인에 대한 잔기 C-말단의 스트레치(stretch)를 포함한다(즉, IgG의 대략 위치 341의 아미노산 잔기에서 대략 위치 447의 아미노산 잔기까지). 본원의 CH3 영역은 천연 서열 CH3 도메인 또는 변이체 CH3 도메인일 수 있다(예를 들어, 그것의 하나의 사슬에 도입된 "돌출부"("knob") 및 그것의 다른 사슬에 대응하는 도입된 "공동"("hole")을 갖는 CH3 도메인; 참조로 본원에 명시적으로 통합되는, 미국 특허 번호 제5,821,333호를 참고함). 그러한 변이체 CH3 도메인은 본원에 설명되는 바와 같이 2개의 비-동일한 항체 중쇄의 이중이량체화를 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서

의 아미노산 잔기의 넘버링은, Kabat 등의, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991에 설명되는 바와 같은, EU 넘버링 시스템, 또한 소위 EU 지표에 따른다.

- [0104] "놉-인투-홀(knob-into-hole)" 기술은 예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,731,168호; 제7,695,936호; Ridgway 등의, Prot Eng 9, 617-621 (1996) 및 Carter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001)에서 설명된다. 일반적으로, 방법은 제1 폴리펩티드의 계면에 돌출부("knob")를 도입하고 제2 폴리펩티드의 계면에 대응하는 공동("hole")을 도입하는 것을 수반함으로써, 돌출부는 이중이량체 형성을 촉진하고 동종이량체 형성을 방해하기 위해 공동에 위치될 수 있다. 돌출부는 작은 아미노산 측쇄를 제1 폴리펩티드의 계면으로부터 더 큰 측쇄(예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체함으로써 구성될 수 있다. 돌출부와 동일한 또는 유사한 크기의 보상 공동은 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 것(예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체함으로써 제2 폴리펩티드의 계면에 생성된다. 돌출부 및 공동은, 예를 들어, 부위 특이적 돌연변이유발에 의해, 또는 펩티드 합성에 의해 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 변경함으로써 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 놉(knob) 변형은 Fc 도메인의 2개의 서브유닛 중 하나에서 아미노산 치환 T366W를 포함하고, 홀(hole) 변형은 Fc 도메인의 2개의 서브유닛 중 다른 하나에서 아미노산 치환 T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 놉(knob) 변형을 포함하는 Fc 도메인의 서브유닛은 추가적으로 아미노산 치환 S354C를 포함하고, 홀(hole) 변형을 포함하는 Fc 도메인의 서브유닛은 추가적으로 아미노산 치환 Y349C를 포함한다. 이들 2개의 시스테인 잔기의 도입은 Fc 영역의 2개의 서브유닛 사이에 이황화물 브릿지의 형성을 야기하며, 따라서 이량체를 추가로 안정화시킨다(Carter, J Immunol Methods 248, 7-15 (2001)).
- [0105] "면역글로불린의 Fc 영역과 동등한 영역"은 면역글로불린의 Fc 영역의 자연 발생 대립유전자 변이체 뿐만 아니라 치환, 첨가, 또는 결실을 생산하지만 이펙터 기능(예컨대 항체-의존적 세포 독성)을 매개하는 면역글로불린의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 변형을 갖는 변이체를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산은 생물학적 기능의 실질적인 손실 없이 면역글로불린의 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단으로부터 결실될 수 있다. 그러한 변이체는 활성에 최소의 영향을 미치기 위해 당업계에 공지된 일반적인 규칙에 따라 선택될 수 있다(예를 들어, Bowie, J. U. 등, Science 247:1306-10 (1990)을 참고함).
- [0106] 용어 "이펙터 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인하는 그러한 생물학적 활성을 지칭하며, 이는 항체 아이소타입에 따라 달라진다. 항체 이펙터 기능의 예는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성(complement dependent cytotoxicity; CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC), 항체-의존적 세포 식균작용(antibody-dependent cellular phagocytosis; ADCP), 사이토카인 분비, 항원 제시 세포에 의한 면역 복합체-매개된 항원 흡수, 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절, 및 B 세포 활성화.
- [0107] "활성화 Fc 수용체"는 항체의 Fc 영역에 의한 관여(engagement) 후 이펙터 기능을 수행하기 위해 수용체-함유 세포를 자극하는 신호전달 이벤트를 유도하는 Fc 수용체이다. 활성화 Fc 수용체는 Fc γ RIII α (CD16a), Fc γ RI (CD64), Fc γ RII α (CD32), 및 Fc α RI (CD89)를 포함한다. 특정 활성화 Fc 수용체는 인간 Fc γ RIII α 이다 (UniProt 기탁 번호 P08637, 버전 141을 참고함).
- [0108] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 그것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키는 것이다. 일부 구현예에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 예를 들어, 본 발명의 이중특이적 항체는 TGF- β /액티빈-Smad2/3 신호전달 경로를 억제하기 위해 TGF- β 및 액티빈을 통한 신호 전달을 차단한다.
- [0109] 본원에 사용되는 바와 같이, "특이적 결합"은 결합이 항원에 대해 선택적이고 원치 않는 또는 비-특이적 상호작용과 식별될 수 있는 것으로 의미된다. 특이적 항원에 결합하는 항원 결합 분자의 능력은 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA) 또는 당업자에게 친숙한 다른 기술, 예를 들어, (BIAcore 기기 상에서 분석되는) 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술(Liljeblad 등의, Glyco J 17, 323-329 (2000)), 및 기존의 결합 검정(Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002))을 통해 측정될 수 있다.
- [0110] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "친화도" 또는 "결합 친화도"는 분자(예를 들어, 항체) 및 그것의 결합 파트너(예를 들어, 항원)의 단일 결합 부위 사이의 비-공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 분자 X의 그것의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수(dissociation constant; KD)에 의해 표현될 수 있으며, 이는 해리 및 결합 속도 상수(각각 koff 및 kon)의 비율이다. 친화도를 측정하기 위한 특정 방법은 표면 플라즈몬 공명(SPR)이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 항체의 "고친화도"는 표적 항원에 대해 10^{-9} M 이하 및 심지어 보

다 구체적으로 10^{-10} M 이하의 K_d 를 갖는 항체를 지칭한다. 용어 항체의 "저친화도"는 10^{-8} M 이상의 K_d 를 갖는 항체를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "감소된 결합"은, 예를 들어 SPR에 의해 측정되는 바와 같은, 각각의 상호작용에 대한 친화도의 감소를 지칭한다. 정반대로, "증가된 결합"은 각각의 상호작용에 대한 결합 친화도의 증가를 지칭한다.

[0111] 용어 "액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 이중특이적 항체", "액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및 TGF- β 에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체", "액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및 TGF- β 에 대해 특이적인 이중특이적 항원 결합 분자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 항체가 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및 TGF- β 를 표적화할 시 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및 TGF- β 에 결합할 수 있는 이중특이적 항체를 지칭한다.

[0112] 용어 "항-액티빈 항체" 및 "액티빈에 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는 항체"는 항체가 액티빈을 표적화할 시 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 액티빈, 특히 세포 표면 상에 발현되는 액티빈 폴리펩티드에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일 구현예에서, 관련없는, 비-액티빈 단백질에 대한 항-액티빈 항체의 결합의 정도는, 예를 들어, 방사선면역검정(RIA) 또는 유동 세포측정(FACS)에 의해 또는 Biacore® 시스템과 같은 바이오센서 시스템을 사용하는 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 측정되는 바와 같이 액티빈에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 인간 액티빈에 결합하는 항원 결합 분자는, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M의 인간 액티빈에 결합하기 위한 결합 친화도의 K_D 값을 갖는다. 하나의 바람직한 구현예에서, 결합 친화도의 각각의 K_D 값은 액티빈 결합 친화도에 대해 인간 액티빈의 세포외 도메인(ECD)(액티빈-ECD)을 사용하는 표면 플라즈몬 공명 검정에서 결정된다. 용어 "항-액티빈 항체"는 또한 액티빈 및 제2 항원에 결합할 수 있는 이중특이적 항체를 포괄한다.

[0113] 용어 "항-TGF- β 항체" 및 "TGF- β 에 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는 항체"는 항체가 TGF- β 를 표적화할 시 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 TGF- β , 특히 세포 표면 상에 발현되는 TGF- β 폴리펩티드에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일 구현예에서, 관련없는, 비-TGF- β 단백질에 대한 항-TGF- β 항체의 결합의 정도는, 예를 들어, 방사선면역검정(RIA) 또는 유동 세포측정(FACS)에 의해 또는 Biacore® 시스템과 같은 바이오센서 시스템을 사용하는 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 측정된 바와 같이 TGF- β 에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 인간 TGF- β 에 결합하는 항원 결합 분자는, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M의 인간 TGF- β 에 결합하기 위한 결합 친화도의 K_D 값을 갖는다. 하나의 바람직한 구현예에서, 결합 친화도의 각각의 K_D 값은 TGF- β 결합 친화도에 대해 인간 TGF- β 의 세포외 도메인(ECD)(TGF- β -ECD)을 사용하는 표면 플라즈몬 공명 검정에서 결정된다. 용어 "항-TGF- β 항체"는 또한 TGF- β 및 제2 항원에 결합할 수 있는 이중특이적 항체를 포괄한다.

[0114] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "융합 단백질"은 원래 별개의 단백질에 대해 코딩한 2개 이상의 유전자를 포함하는 융합 폴리펩티드 분자를 지칭하며, 여기서 융합 단백질의 구성요소는, 직접적으로 또는 펩티드 링커를 통해, 펩티드-결합에 서로 연결된다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "융합된"은, 직접적으로 또는 하나 이상의 펩티드 링커를 통해, 펩티드 결합에 의해 링크되는 구성요소를 지칭한다.

[0115] "링커"는, 공유적으로, 또는 이온성, 반데르발스 또는 수소 결합을 통해, 2개의 다른 분자를 연결하는 분자, 예를 들어, 5' 단부에서 하나의 상보적 서열 및 3' 단부에서 다른 상보적 서열에 혼성화하며, 따라서 2개의 비-상보적 서열을 연결하는 핵산 분자를 지칭한다. "절단 가능한 링커"는 절단 가능한 링커에 의해 연결되는 2개의 구성요소를 분리하기 위해 분해되거나 그렇지 않으면 절단될 수 있는 링커를 지칭한다. 절단 가능한 링커는 일반적으로 효소, 전형적으로 펩티다제, 프로테아제, 뉴클레아제, 리파제 등에 의해 절단된다. 절단 가능한 링커는 또한, 예를 들어, 온도, pH, 염 농도 등의 변화와 같은 환경적 단서(environmental cue)에 의해 절단될 수 있다.

[0116] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "펩티드 링커"는 하나 이상의 아미노산, 전형적으로 약 2-20개의 아미노산을 포함하는 펩티드를 지칭한다. 펩티드 링커는 당업계에 공지되어 있거나 본원에서 설명된다. 적합한, 비-면역원성 링커 펩티드는, 예를 들어, $(G_4S)_n$, $(SG_4)_n$ 또는 $G_4(SG_4)_n$ 펩티드 링커를 포함한다. "n"은 일반적으로 1 내지 10 사이, 전형적으로 2 내지 4 사이의 숫자이다.

[0117] "제약학적 조성물"은 동물에서 제약학적 용도에 적합한 조성물을 지칭한다. 제약학적 조성물은 활성제 및 제약

학적으로 허용가능한 담체의 약리학적 유효량을 포함한다. "약리학적 유효량"은 의도된 약리학적 결과를 생산하는 데 효과적인 제제(agent)의 그러한 양을 지칭한다. "제약학적으로 허용가능한 담체"는 표준 제약학적 담체, 비히클, 완충액, 및 부형제, 예컨대 포스페이트 완충 식염수 용액, 5%의 텍스트로스 수용액, 및 에멀전, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 및 다양한 유형의 습윤제 및/또는 보조제 중 임의의 것을 지칭한다. 적합한 제약학적 담체 및 제형(formulation)은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed. 2005, Mack Publishing Co, Easton에서 설명된다. "제약학적으로 허용가능한 염"은, 예를 들어, 금속 염(나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등) 및 암모니아 또는 유기 아민의 염을 포함하는 제약학적 용도를 위한 화합물로 제형화될 수 있는 염이다.

[0118] 본원에 사용되는 바와 같이, "치료"(및 그것의 문법적인 변형 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료받는 개인의 질환의 자연스러운 과정을 변경하려는 시도의 임상 개입을 지칭하고 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접 또는 간접적 병리적 결과의 완화, 전이 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 경감, 및 관해(remission) 또는 개선된 예후를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용되는 바와 같이, 질환, 장애 또는 병태(condition)를 "완화하다"는 것은 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 중증도 및/또는 발생 빈도를 감소시키는 것을 의미한다. 또한, "치료"에 대한 본원의 언급(reference)은 치유적, 완화적 및 예방적 치료에 대한 언급을 포함한다.

[0119] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 특정 장애, 병태 또는 질환을 치료하기에 충분한 예컨대 그것의 증상 중 하나 이상을 개선, 완화, 경감 및/또는 지연시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 암 또는 다른 원치 않는 세포 증식과 관련하여, 유효량은: (i) 암 세포의 수를 감소시키고/시키거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/시키거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제하고, 지연시키고, 어느 정도까지 늦추고 바람직하게는 중지시키고/시키거나; (iv) 종양 전이를 억제하고/하거나(즉, 어느 정도까지 늦추고 바람직하게는 중지시킴); (v) 종양 성장을 억제하고/하거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지 및 지연시키고/시키거나; (vii) 암과 연관되는 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 경감시키기에 충분한 양을 포함한다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0120] 어구 "투여하는" 또는 "투여되도록 야기하는"은 환자에게 쟁점이 되는 제제(들)/화합물(들)의 투여를 제어하고/하거나 허용하는 의료 전문가(예를 들어, 의사), 또는 환자의 의료 관리를 제어하는 사람에 의해 취해지는 액션(action)을 지칭한다. 투여되도록 야기하는 것은 적절한 치료 레지멘의 진단 및/또는 결정, 및/또는 환자에 대한 특정 제제(들)/화합물을 처방하는 것을 수반할 수 있다. 그러한 처방은, 예를 들어, 처방전 양식의 초안 작성, 의료 기록에 주석 달기 등을 포함할 수 있다. 투여가 본원에서 설명되는 경우, "투여되도록 야기하는 것"이 또한 고려된다.

[0121] 용어 "환자," "개체", 및 "대상체"는 상호교환적으로 사용되고 포유류, 바람직하게는 인간 또는 비-인간 영장류를 지칭하지만, 또한 사육된 포유류(예를 들어, 개 또는 고양이), 실험실 포유류(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터, 기니아 피그), 및 농업 포유류(예를 들어, 말, 소, 돼지, 양)를 지칭할 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는, 외래환자, 또는 다른 임상 맥락으로서, 병원, 정신과 치료 시설에서 의사 또는 다른 의료 종사자의 보호 하에 있는 인간(예를 들어, 성인 남성, 성인 여성, 청소년 남성, 청소년 여성, 남성 아동, 여성 아동)일 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는 일차 면역 결핍, AIDS를 갖는 환자; 특정 면역억제 약물을 복용하는 암 및 이식 환자; 및 면역계에 영향을 미치는 선천적 질환(예를 들어, 선천성 무감마글로불린혈증, 선천성 IgA 결핍)을 갖는 환자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역저하된 환자 또는 약화된 면역계를 갖는 환자일 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는 방광암, 폐암, 흑색종, 및 높은 비율의 돌연변이를 갖는 것으로 보고되는 다른 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역원성 암을 갖는다(Lawrence 등의, Nature, 499(7457): 214-218, 2013).

[0122] 용어 "면역요법"은 특이적 종양 항원에 고갈 항체를 사용하는 치료; 항체-약물 접합체(conjugate)를 사용하는 치료; 효능적, 길항적, 또는 차단적 항체를 공동자극 또는 공동억제 분자(면역 관문) 예컨대 CTLA-4, PD-1, OX-40, CD137, GITR, LAG3, TIM-3, SIRP, CD40, CD47, Siglec 8, Siglec 9, Siglec 15, TIGIT 및 VISTA에 사용하는 치료; 이중특이적 T 세포 관여 항체(BiTE®) 예컨대 블리나투모맵을 사용하는 치료; 생물학적 반응 조절제 예컨대 IL-2, IL-12, IL-15, IL-21, GM-CSF, IFN- α , IFN- β 및 IFN- γ 의 투여를 수반하는 치료; 치료적 백신 예컨대 시푸류셀-T를 사용하는 치료; 바실러스 칼메트-구에린(BCG)을 사용하는 치료; 수지상 세포 백신, 또는 종양 항원 펩티드 백신을 사용하는 치료; 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포를 사용하는 치료; CAR-NK 세포를 사용하는 치료; 종양 침윤 림프구(TIL)를 사용하는 치료; 입양 전달된 항종양 T 세포(생체의 확장 및/또는 TCR 트랜스제닉)를 사용하는 치료; TALL-104 세포를 사용하는 치료; 및 면역자극성 제제 예컨대 톨(Toll)-유사 수용체

(TLR) 효능제 CpG 및 이미퀴모드를 사용하는 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 암 치료를 지칭한다.

[0123] "저항성 또는 불응성 암"은, 예를 들어, 화학요법, 수술, 방사선 요법, 줄기 세포 이식, 및 면역요법을 포함하는 이전의 항-암 요법에 반응하지 않는 종양 세포 또는 암을 지칭한다. 종양 세포는 치료의 초기에 저항성 또는 불응성일 수 있거나, 그들은 치료 동안 저항성 또는 불응성이 될 수 있다. 불응성 종양 세포는 치료의 개시에서 반응하지 않거나 초기에 짧은 기간 동안 반응하지만 치료에 반응하지 않는 종양을 포함한다. 불응성 종양 세포는 또한 항암 요법으로의 치료에 반응하지만 요법의 후속 라운드에 반응하지 않는 종양을 포함한다. 본 발명의 목적 상, 불응성 종양 세포는 또한 항암 요법의 치료에 의해 억제된 것으로 보이지만 치료가 중단된 후 최대 5년, 때때로 최대 10년 또는 그 이상 재발하는 종양을 포괄한다. 항암 요법은 화학요법제 단독, 방사선 단독, 표적 요법 단독, 면역요법 단독, 수술 단독, 또는 이들의 조합을 이용할 수 있다. 제한이 아닌 설명의 편의를 위해, 불응성 종양 세포는 저항성 종양과 상호교환가능하는 점이 이해될 것이다.

[0124] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "중합체"는 일반적으로 단독중합체; 공중합체, 예컨대, 예를 들어, 블록, 그라프트, 랜덤 및 교대 공중합체; 및 삼원중합체; 및 이들의 블렌드 및 변형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 더욱이, 달리 특별히 제한되지 않는 한, 용어 "중합체"는 물질의 모든 가능한 기하학적 배열을 포함할 것이다. 이들 배열은 아이소택틱, 신디오택틱, 및 랜덤 대칭을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0125] "폴리뉴클레오티드"는 뉴클레오티드 단위로 구성되는 중합체를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드는 자연 발생 핵산, 예컨대 데옥시리보핵산("DNA") 및 리보핵산("RNA") 뿐만 아니라 핵산 유사체를 포함한다. 핵산 유사체는 비-자연 발생 염기, 자연 발생 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 뉴클레오티드와의 연결(linkage)에 관여하는 뉴클레오티드를 포함하거나 포스포디에스테르 결합 이외의 연결을 통해 부착되는 염기를 포함하는 것들을 포함한다. 따라서, 뉴클레오티드 유사체는, 예를 들어 그리고 제한 없이, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로트리에스테르, 포스포르아미데이트, 보라노포스페이트, 메틸포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오티드, 펩티드-핵산(PNAs) 등을 포함한다. 이러한 폴리뉴클레오티드는, 예를 들어, 자동화 DNA 합성기를 사용하여 합성될 수 있다. 용어 "핵산"은 전형적으로 큰 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 용어 "올리고뉴클레오티드"는 전형적으로 짧은 폴리뉴클레오티드를 지칭하며, 일반적으로 약 50개의 뉴클레오티드보다 크지 않다. 뉴클레오티드 서열이 DNA 서열(즉, A, T, G, C)에 의해 표현될 때, 이것은 또한 RNA 서열(즉, A, U, G, C)을 포함하며 여기서 "U"는 "T"를 대체한다는 점이 이해될 것이다.

[0126] 종래의 표기법은 폴리뉴클레오티드 서열을 설명하기 위해 본원에서 사용된다: 단일 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 왼쪽 단부는 5'-단부이고; 이중-가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 왼쪽 방향은 5'-방향으로 지칭된다. 초기 RNA 전사체에 대한 뉴클레오티드의 5'에서 3'으로 첨가의 방향은 전사 방향으로 지칭된다. mRNA와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥은 "코딩 가닥"으로 지칭되고; 그러한 DNA로부터 전사되는 mRNA와 동일한 서열을 갖고 RNA 전사체의 5'에서 5'-단부에 위치되는 DNA 가닥 상의 서열은 "업스트림 서열"로 지칭되고; RNA와 동일한 서열을 갖고 코딩 RNA 전사체의 3'에서 3'-단부에 있는 DNA 가닥 상의 서열은 "다운스트림 서열"로 지칭된다.

[0127] "상보적"은 2개의 폴리뉴클레오티드의 상호작용 표면의 위상적 호환성 또는 매칭을 함께 지칭한다. 따라서, 2개의 분자는 상보적으로서 설명될 수 있고, 더욱이, 접촉 표면 특징은 서로에 대해 상보적이다. 제1 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열이 제2 폴리뉴클레오티드의 폴리뉴클레오티드 결합 파트너의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 동일한 경우, 또는 제1 폴리뉴클레오티드가 엄격한 혼성화 조건 하에서 제2 폴리뉴클레오티드에 혼성화할 수 있는 경우 제2 폴리뉴클레오티드에 상보적이다.

[0128] "~에 특이적으로 혼성화하는" 또는 "특이적 혼성화" 또는 "~에 선택적으로 혼성화하다"는 서열이 복합 혼합물(예를 들어, 총 세포) DNA 또는 RNA에 존재할 때 엄격한 조건 하에서 특정 뉴클레오티드 서열에 우선적으로 핵산 분자의 결합, 이중화, 또는 혼성화를 지칭한다. 용어 "엄격한 조건"은 프로브가 그것의 표적 하위서열에 우선적으로 혼성화하고, 다른 서열에 보다 적은 정도로 혼성화하거나, 전혀 혼성화하지 않을 조건을 지칭한다. 서던(southern) 및 노던(northern) 혼성화와 같은 핵산 혼성화 실험의 맥락에서 "엄격한 혼성화" 및 "엄격한 혼성화 세척 조건"은 서열-의존적이고 상이한 환경적 파라미터 하에서 상이하다. 핵산의 혼성화에 대한 광범위한 가이드는 Tijssen, 1993, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Acid Probes, part I, chapter 2, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays", Elsevier, N.Y.; Sambrook 등의, 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 3.sup.rd ed., NY; 및 Ausubel 등의, eds., Current Edition, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, NY에서 발견될 수 있다.

- [0129] 일반적으로, 고도로 엄격한 혼성화 및 세척 조건은 정의된 이온 강도 및 pH에서 특이적 서열에 대한 열 융점 (T_m)보다 약 5°C 더 낮도록 선택된다. T_m 은 표적 서열의 50%가 완벽하게 매칭된 프로브에 혼성화하는 (정의된 이온 강도 및 pH 하의) 온도이다. 매우 엄격한 조건은 특정 프로브에 대한 T_m 과 동일하도록 선택된다. 서던 또는 노던 블롯(blot)의 필터 상에 약 100개보다 많은 상보적 잔기를 갖는 상보적 핵산의 혼성화를 위한 엄격한 혼성화 조건의 예는 42°C에서 1 mg의 해파린을 갖는 50% 포르말린이며, 혼성화는 밤새 수행된다. 고도로 엄격한 세척 조건의 예는 약 15분 동안 72°C에서 0.15 M NaCl이다. 엄격한 세척 조건의 예는 15분 동안 65°C에서 0.2 x SSC 세척이다. SSC 완충액의 설명에 대해 Sambrook 등을 참고한다. 고 엄격성 세척은 배경 프로브 신호를 제거 하기 위해 저 엄격성 세척을 앞세울 수 있다. 예를 들어, 약 100개보다 많은 뉴클레오타이드의 듀플렉스에 대한 예시적인 중간 엄격성 세척은 15분 동안 45°C에서 1 x SSC이다. 예를 들어, 약 100개보다 많은 뉴클레오타이드의 듀플렉스에 대한 예시적인 저 엄격성 세척은 15분 동안 40°C에서 4-6 x SSC이다. 일반적으로, 특정 혼성화 검정 에서 관련없는 프로브에 대해 관찰된 것보다 2 x(또는 그 이상)의 신호 대 잡음비는 특이적 혼성화의 검출을 나타낸다.
- [0130] "프라이머"는 지정된 폴리뉴클레오타이드 주형(template)에 특이적으로 혼성화할 수 있고 상보적 폴리뉴클레오타이드의 합성을 위한 개시 시점을 제공할 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 그러한 합성은 폴리뉴클레오타이드 프라이머가 합성이 유도되는 조건 하에서, 즉, 뉴클레오타이드, 상보적 폴리뉴클레오타이드 주형, 및 DNA 중합효소와 같은 중합을 위한 제제의 존재에서 배치될 때 발생한다. 프라이머는 전형적으로 단일 가닥이지만 이중-가닥일 수 있다. 프라이머는 전형적으로 데옥시리보핵산이지만, 매우 다양한 합성 및 자연 발생 프라이머가 많은 적용에 유용하다. 프라이머는 그것이 합성의 개시를 위한 부위의 역할을 하기 위해 혼성화하도록 설계되는 주형에 상보적이지만 주형의 정확한 서열을 반영할 필요는 없다. 그러한 경우에, 주형에 대한 프라이머의 특이적 혼성화는 혼성화 조건의 엄격성에 의존한다. 프라이머는, 예를 들어, 발색, 방사성, 또는 형광 모이어티로 라벨링되고 검출가능한 모이어티로서 사용될 수 있다.
- [0131] "프로브"는, 폴리뉴클레오타이드와 관련하여 사용될 때, 다른 폴리뉴클레오타이드의 지정된 서열에 특이적으로 혼성화할 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 프로브는 표적 상보적 폴리뉴클레오타이드에 특이적으로 혼성화하지만 주형의 정확한 상보적 서열을 반영할 필요는 없다. 그러한 경우에, 표적에 대한 프로브의 특이적 혼성화는 혼성화 조건의 엄격성에 의존한다. 프로브는, 예를 들어, 발색, 방사성, 또는 형광 모이어티로 라벨링되고 검출가능한 모이어티로서 사용될 수 있다. 프로브가 상보적 폴리뉴클레오타이드의 합성을 위한 개시 시점을 제공하는 경우, 프로브는 프라이머일 수 있다.
- [0132] "벡터"는 이것에 링크되는 다른 핵산을 세포 안으로 도입하기 위해 사용될 수 있는 폴리뉴클레오타이드이다. 하나의 유형의 벡터는 "플라스미드"이며, 이는 추가 핵산 세그먼트가 결합될 수 있는 선형 또는 원형 이중 가닥 DNA 분자를 지칭한다. 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관된 바이러스)이며, 여기서 추가 DNA 세그먼트는 바이러스 게놈 안으로 도입될 수 있다. 특정 벡터는 그들이 도입되는 숙주 세포에서 자율적 복제가 가능하다(예를 들어, 박테리아 복제 기점을 포함하는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유류 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포 안으로 도입 시 숙주 세포의 게놈 안으로 통합되고, 그것에 의해 호스트 게놈과 함께 복제된다. "발현 벡터"는 선택된 폴리뉴클레오타이드의 발현을 지시할 수 있는 벡터의 유형이다.
- [0133] "조절 서열"은 그것이 작동가능하게 링크되는 핵산의 발현(예를 들어, 발현의 수준, 타이밍, 또는 위치)에 영향을 미치는 핵산이다. 조절 서열은, 예를 들어, 조절된 핵산에 대해 직접적으로, 또는 하나 이상의 다른 분자(예를 들어, 조절 서열 및/또는 핵산에 결합하는 폴리펩티드)의 작용(action)을 통해 그것의 영향을 가할 수 있다. 조절 서열의 예는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 제어 요소(예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함한다. 조절 서열의 추가 예는, 예를 들어, Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. 및 Baron 등의, 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06에서 설명된다. 뉴클레오타이드 서열은 조절 서열이 뉴클레오타이드 서열의 발현(예를 들어, 발현의 수준, 타이밍, 또는 위치)에 영향을 미치는 경우 조절 서열에 "작동가능하게 링크된다".
- [0134] "숙주 세포"는 본 개시의 폴리뉴클레오타이드를 발현시키기 위해 사용될 수 있는 세포이다. 숙주 세포는 원핵생물, 예를 들어, *E. 콜라이*일 수 있거나, 그것은 진핵생물, 예를 들어, 단세포 진핵생물(예를 들어, 효모 또는 다른 진균), 식물 세포(예를 들어, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 랫트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마일 수 있다. 전형적으로, 숙주 세포는 폴리펩티드-인코딩 핵산으로 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 배양된 세포이며, 이는 그 다음에 숙주 세포에서 발현될 수 있다. 어구 "재조합 숙주 세포"는 발현될 핵산으로 형질전환 또는 형질감염된 숙주 세

포를 나타내기 위해 사용될 수 있다. 숙주 세포는 또한 핵산을 포함하지만 조절 서열이 그것이 핵산과 작동가능하게 링크되도록 숙주 세포 내로 도입되지 않는 한 원하는 수준으로 그것을 발현시키지 않는 세포일 수 있다. 용어 숙주 세포는 특정 대상 세포 뿐만 아니라 그러한 세포의 자손 또는 잠재적인 자손을 지칭하는 것으로 이해된다. 특정 변형이, 예를 들어, 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 발생할 수 있기 때문에, 그러한 자손은, 사실상, 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본원에 사용되는 바와 같은 용어의 범위 내에 포함된다.

[0135] 용어 "단리된 분자"(여기서 분자는, 예를 들어, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드임)는 그것의 기원 또는 유도원 덕분에 (1) 그것의 천연 상태에서 그것을 동반하는 자연적으로 연관된 구성요소와 연관되지 않거나, (2) 동일한 종으로부터의 다른 분자가 실질적으로 없거나, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연에서 발생하지 않는 분자이다. 따라서, 화학적으로 합성되거나, 그것이 자연적으로 기원하는 세포와 다른 세포 시스템에서 발현되는 분자는 그것의 자연적으로 연관된 구성요소로부터 "단리(isolated)"될 것이다. 분자는 또한, 당업계에 잘 알려진 정제 기술을 사용하여, 단리에 의해 자연적으로 연관된 구성요소가 실질적으로 없도록 렌더링될 수 있다. 분자 순도 또는 균질성은 당업계에 잘 알려진 다수의 수단에 의해 검정될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 샘플의 순도는 당업계에 잘 알려진 기술을 사용하여 폴리펩티드를 시각화하기 위해 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 및 겔의 염색을 사용하여 검정될 수 있다. 특정 목적을 위해, 더 높은 분해능은 HPLC 또는 정제를 위해 당업계에 잘 알려진 다른 수단을 사용함으로써 제공될 수 있다.

[0136] 단백질 또는 폴리펩티드는 샘플의 적어도 약 60% 내지 75%가 단일 종의 폴리펩티드를 나타낼 때 "실질적으로 순수한", "실질적으로 균질한", 또는 "실질적으로 정제된" 것이다. 폴리펩티드 또는 단백질은 단량체 또는 다량체일 수 있다. 실질적으로 순수한 폴리펩티드 또는 단백질은 전형적으로 단백질 샘플의 약 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% w/w, 보다 일반적으로 약 95%를 포함할 것이고, 바람직하게는 99% 순도를 초과할 것이다. 단백질 순도 또는 균질성은 당업계에 잘 알려진 다수의 수단, 예컨대 단백질 샘플의 폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 의해 표시될 수 있으며, 이어서 당업계에 잘 알려진 얼룩으로 겔을 염색 시 단일 폴리펩티드 밴드를 시각화할 수 있다. 특정 목적을 위해, 더 높은 분해능은 HPLC 또는 정제를 위해 당업계에 잘 알려진 다른 수단에 의해 제공될 수 있다.

[0137] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "라벨" 또는 "라벨링된"은 항체에 다른 분자의 혼입(incorporation)을 지칭한다. 일 구현예에서, 라벨은 검출가능한 마커, 예를 들어, 방사성으로 라벨링된 아미노산의 혼입 또는 마킹된 아비딘(예를 들어, 광학 또는 열량측정 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소적 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 바이오티닐 모이어티의 폴리펩티드에 대한 부착이다. 다른 구현예에서, 라벨 또는 마커는 치료제, 예를 들어, 약물 접합체(conjugate) 또는 독소일 수 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 라벨링하는 다양한 방법은 당업계에 공지되어 있고 사용될 수 있다. 폴리펩티드에 대한 라벨의 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 방사성 동위원소 또는 방사선헤중(예를 들어, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I), 형광 라벨(예를 들어, FITC, 로다민, 란타늄 포스포르), 효소적 라벨 (예를 들어, 서양고추냉이 과산화효소, β-갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제), 화학발광 마커, 바이오티닐 그룹, 이차 리포터(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체용 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 인식되는 미리결정된 폴리펩티드 에피토프, 자성 제제, 예컨대 가돌리늄 킬레이트, 독소 예컨대 백일해 독소, 탁솔, 사이코칼라신 B, 그라마이시딘 D, 에티뎀 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 및 푸로마이신 및 이들의 유사체 또는 동형체. 다양한 구현예에서, 라벨은 잠재적 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암(arm)에 의해 부착된다.

[0138] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "이중성"은 천연(native) 또는 자연적으로 발견되지 않는, 예를 들어, 기존 천연 조성물 또는 상태를 다른 공급원으로부터 유래되는 것과 대체함으로써 달성될 수 있는 조성물 또는 상태를 지칭한다. 유사하게, 그러한 단백질이 자연적으로 발현되는 유기체 이외의 유기체에서 단백질의 발현은 이중성 발현 시스템 및 이중성 단백질을 구성한다.

[0139] 본원에 설명되는 본 개시의 양태 및 구현예는 양태 및 구현예로 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0140] 본원의 값 또는 파라미터의 "약(about)"에 대한 언급은 그러한 값 또는 파라미터 자체에 관한 변이를 포함(및

설명)한다. 예를 들어, "약 X"를 지칭하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0141] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "or", 및 "the"는 맥락이 달리 명확히 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 본원에 설명되는 본 개시의 양태 및 변형은 양태 및 변이로 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0142] 액티빈 및 액티빈-관련 리간드

[0143] 액티빈 A, 액티빈 B 및 액티빈 AB를 포함하는 액티빈 및 마이오스타틴(GDF-8) 및 GDF-11을 포함하는 액티빈-관련 단백질은 세포 표면 상의 그들의 고-친화도 수용체 ActRIIA 및 ActRIIB의 결합 및 활성화를 통해 Smad2/3 신호전달을 매개한다. 액티빈 및 관련된 단백질은 중배엽 유도, 세포 분화, 근육생성, 골 개형, 조혈, 섬유생성, 및 생식 생리학을 포함하는 광범위한 생물학 활성의 조절에 중대한 역할을 한다. 분비된 당단백질인 폴리스타틴(FST)은 그들의 신호전달 활성을 부정적으로 제어하기 위해 액티빈 및 액티빈-관련 리간드에 결합한다.

[0144] 다양한 구현예에서, 본 발명의 이작용성 분자는 서열번호: 1-9에 제시되는 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 결합할 수 있다:

[0145] 인간 ActRIIA-ECD

[0146] ETQECLFFNANWEKDRTNQTVGEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYD
RTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPP (서열번호: 1)

[0147] 인간 ActRIIB-ECD

[0148] ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYD
RQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEV TYEPPPTAPT (서열번호: 2)

[0149] 인간 폴리스타틴 315

[0150] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPC
KETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRCVCAPDCSNITWKGVCGLDGKTYRNECALLKARCKE
QPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTY
SSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDS
KSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEDEDQDYSPFISSI
LEW (서열번호: 3)

[0151] 인간 폴리스타틴 Δ HBS (변형된 폴리스타틴)

[0152] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPC
KETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVCAPDCSNITWKGVCGLDGKTYRNECALLKARCKE
QPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTY
SSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDS
KSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEDEDQDYSPFISSI
LEW (서열번호: 4)

[0153] 인간 폴리스타틴 288

[0154] GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPC
KETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRCVCAPDCSNITWKGVCGLDGKTYRNECALLKARCKE
QPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTY
SSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDS
KSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLEVKHSGSCN (서열번호: 5)

[0155] 변형된 인간 ActRIIB ECD

[0156] ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDINCYD
RQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 6)

[0157] 변형된 인간 ActRIIB ECD

[0158] ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDFNCYD
RQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 7)

[0159] 변형된 인간 ActRIIB ECD

[0160] ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCY
DRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPT (서열번호: 8)

[0161] 변형된 인간 ActRIIA ECD

[0162] GAILGRSETQECLFYANWELERTNQTVGVEPCEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCWLD
DFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS (서열번호: 9)

[0163] 다양한 구현예에서, 다중특이적 폴리펩티드 분자는 표 2에 제시되는 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 결합할 수 있다:

[0164] 표 2

[0165] 액티빈 및 액티빈-관련 리간드를 함유하는 폴리펩티드

리간드	데이터베이스	등록 번호
액티빈 A	UniProtKB	A4D1W7-1
액티빈 B	UniProtKB	P09529-1
GDF8	UniProtKB	A1C2F0-1
GDF11	UniProtKB	O95390-1

[0166]

[0167] TGF-β 리간드

[0168] TGF-β1, TGF-β2 및 TGF-β3을 포함하는 형질전환 성장 인자-베타(TGF-β)는 세포 표면 상의 고-친화도 수용체 TGFβRII 및 TGFβRIIB의 그것의 결합 및 활성화를 통해 Smad2/3 신호전달을 매개한다. TGF-β는 면역 기능, 세포 증식 및 분화, 상피-중간엽 전이, 섬유생성, 조혈, 근육생성, 골 개형, 암 진행 및 전이를 포함하는 광범위한 생물학 활성의 조절에 중대한 역할을 한다. 상승된 TGF-β 수준 및 결과적으로 증가된 Smad2/3 신호전달은 암, 빈혈, 뼈 전이, 골 손실, 섬유증, 통증, 근육 손실, 인슐린 저항성, 만성 신장 질환, 간 질환, 및 심혈관 질환을 포함하는 많은 질환 상태의 병인 및 진행에 연루되어 있다.

[0169] 다양한 구현예에서, 본 발명의 다중특이적 폴리펩티드 분자는 서열번호: 18-21에 제시되는 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 TGF-β 리간드에 결합할 수 있다:

[0170] 인간 TGF-β 수용체 II 동형 1

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDN
QKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKK
KPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLLIVFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQ
QKLSSTWETGKTRKLMFSEHCAIILEDSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVY
KAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELKQYWLIT
AFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNVLVKN
DLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMAL
VLWEMTSRCNAVGKDYEPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSWLNLHQGIQMV
CETLTECWDHDPPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK
(서열번호: 18)

[0171]

[0172] 인간 TGF-β 수용체 II-ECD 동형 1 (TGF-β RIIB-ECD)

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCA
AVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFS
EEYNTSNPD (서열번호: 19)

[0173]

[0174] 인간 TGF-β 수용체 II 동형 2

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTD
NNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHD
PKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIQVGTG
ISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQKLSSTWETGKTRKLMFSEHCAILEDSDISSTCANNIN
HNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHE
NILQFLTAEERKTELKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHSDHTP
CGRPKMPIVHRDLKSSNVLKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSQVGTARYMAPEVLE
SRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPFSGSKVREHPCVESMKDNVL
RDRGRPEIPSWLNLHQGIQMVCELTTECWDHDPPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSE
EKIPEDGSLNTTK (서열 번호: 20)

[0175]

[0176] 인간 TGF-β 수용체 II-ECD 동형 2 (TGF-β RIIA-ECD)

TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTC
DNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKE
KKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열 번호: 21)

[0177]

[0178] 다양한 구현예에서, 다중특이적 폴리펩티드 분자는 표 3에 제시되는 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 TGF-β 리간드에 결합할 수 있다:

[0179] 표 3

[0180] TGF-β 리간드를 함유하는 폴리펩티드

리간드	데이터베이스	등록 번호
TGF-β1	UniProtKB	P01137-1
TGF-β2	UniProtKB	P61812-1
TGF-β3	UniProtKB	P10600-1

[0181]

[0182] 액티빈 및/또는 TGF-β 항체 및 항체 단편

[0183] 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및/또는 TGF-β 리간드 및/또는 수용체에 결합하는 신규한 항체를 생성하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및/또는 TGF-β 리간드에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체를 생성하기 위한 방법은 검출가능한 면역 반응을 자극하기에 효과적인 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및/또는 TGF-β 리간드를 포함하는 면역원성 조성물을 마우스에 투여하는 단계, 마우스로부터 항체-생산 세포(예를 들어, 비장으로부터의 세포)를 수득하고 항체-생산 세포와 골수종 세포를 융합하여 항체-생산 하이브리도마를 수득하는 단계, 및 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및/또는 TGF-β 리간드에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체를 생산하는 하이브리도마를 식별하기 위해 항체-생산 하이브리도마를 시험하는 단계를 포함할 수 있다. 일단 수득되면, 하이브리도마는 세포 배양에서, 선택적으로 하이브리도마-유래된 세포가 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 및/또는 TGF-β 리간드에 특이적으로 결합하는 단클론성 항체를 생산하는 배양 조건에서 증식될 수 있다. 단클론성 항체는 세포 배양물로부터 정제될 수 있다. 그 다음, 다양한 상이한 기술은 특히 바람직한 항체를 식별하기 위해 항원/항체 상호작용을 시험하기 위해 이용가능하다.

[0184] 필수 특이성의 항체를 생산하거나 단리하는 다른 적합한 방법이 사용될 수 있으며, 예를 들어, 라이브러리로부터 재조합체 항체를 선택하는 방법, 또는 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생산할 수 있는 형질전환(transgenic) 동물(예를 들어, 마우스)의 면역화에 의존하는 방법을 포함한다. 예를 들어, Jakobovits 등의, Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 90: 2551-2555, 1993; Jakobovits 등의, Nature, 362: 255-258, 1993; Lonberg 등의, 미국 특허 번호 5,545,806; 및 Surani 등의, 미국 특허 번호 제5,545,807호를 참고한다.

[0185] 항체는 수많은 방식으로 조작될 수 있다. 그들은 단일-사슬 항체(작은 모듈식 면역약물 또는 SMIPsTM 을 포함), Fab 및 F(ab')₂ 단편 등으로 이루어질 수 있다. 항체는 인간화, 키메라화, 탈면역화, 또는 완전 인간화될 수 있다. 수많은 간행물은 많은 유형의 항체 및 그러한 항체를 조작하는 방법을 제시한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제6,355,245호; 제6,180,370호; 제5,693,762호; 제6,407,213호; 제6,548,640호; 제5,565,332호; 제5,225,539호; 제6,103,889호; 및 제5,260,203호를 참고한다.

- [0186] 키메라 항체는 당업계에 공지된 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 뮤린(또는 다른 종) 단클론성 항체 분자의 Fc 불변 영역(constant region)을 인코딩하는 유전자는 뮤린 Fc를 인코딩하는 영역을 제거하기 위해 제한 효소로 소화되고, 인간 Fc 불변 영역을 인코딩하는 유전자의 등가 부분은 치환된다(Robinson 등의, 국제 특허 공개 PCT/US86/02269; Akira 등의, 유럽 특허 출원 제184,187호; Taniguchi, M., 유럽 특허 출원 제171,496호; Morrison 등의, 유럽 특허 출원 제173,494호; Neuberger 등의, 국제출원 WO 86/01533; Cabilly 등의, 미국 특허 번호 제4,816,567호; Cabilly 등의, 유럽 특허 출원 제125,023호; Better 등의, Science, 240:1041-1043, 1988; Liu 등의, Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 84:3439-3443, 1987; Liu 등의, J. Immunol., 139:3521-3526, 1987; Sun 등, Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 84:214-218, 1987; Nishimura 등의, Canc. Res., 47:999-1005, 1987; Wood 등의, Nature, 314:446-449, 1985; 및 Shaw 등의, J. Natl Cance Inst., 80:1553-1559, 1988)을 참고한다.
- [0187] 항체를 인간화하기 위한 방법은 당업계에 설명되어 있다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는, 비인간 CDR에 더하여, 비인간인 공급원으로부터 도입되는 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 인간화는 본질적으로 인간 항체의 대응하는 서열에 대해 초가변 영역 서열을 치환함으로써 Winter 및 동료의 방법을 따라 수행될 수 있다 (Jones 등의, Nature, 321:522-525, 1986; Riechmann 등의, Nature, 332:323-327, 1988; Verhoeven 등의, Science, 239:1534-1536, 1988). 따라서, 그러한 "인간화된" 항체는 키메라 항체(미국 특허 번호 4,816,567)이며 여기서 온전한 인간 가변 영역보다 실질적으로 더 적은 영역이 비인간 종으로부터의 대응하는 서열에 의해 치환된다. 실제로, 인간화된 항체는 전형적으로 인간 항체이며 여기서 일부 초가변 영역 잔기 및 가능하게는 일부 프레임워크 영역 잔기는 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기에 의해 치환된다.
- [0188] Queen 등에 대한 미국 특허 번호 제5,693,761호는 항체를 인간화하기 위한 Winter 등에 대한 개선을 개시하고, 입체 또는 다른 화학적 비상용성 때문에, 결합능(avidity) 손실을 마우스 항체에서 발견되는 결합-가능한 형태로 CDR의 폴딩을 방해하는 인간화된 프레임워크의 구조적 모티프의 문제의 탓으로 돌리는 전체에 기초한다. 이러한 문제를 다루기 위해, Queen은 선형 펩티드 서열에서 밀접하게 상동인 인간 프레임워크 서열을 인간화된 마우스 항체의 프레임워크 서열에 사용하는 것을 교시한다. 따라서, Queen의 방법은 종 간의 프레임워크 서열을 비교하는 데 중점을 둔다. 전형적으로, 모든 이용가능한 인간 가변 영역 서열은 특정 마우스 서열과 비교되고 대응하는 프레임워크 잔기 사이의 백분율 동일성이 계산된다. 최고 백분율을 갖는 인간 가변 영역은 인간화 프로젝트를 위한 프레임워크 서열을 제공하기 위해 선택된다. Queen은 또한 결합-가능한 형태로 CDR을 지지하는 데 중요한 마우스 프레임워크로부터의 특정 아미노산 잔기를 인간화된 프레임워크에 유지하는 것이 중요하다는 것을 교시한다. 잠재적 중요성은 분자 모델로부터 평가된다. 유지를 위한 후보 잔기는 전형적으로 선형 서열에서 CDR에 인접하거나 물리적으로 임의의 CDR 잔기의 6A 내에 있는 것들이다.
- [0189] "프레임워크 셔플링(reshuffling)"으로 지칭되는 항체를 인간화하는 다른 방법은 개별 인간 생식계열 프레임워크의 풀(pool)로 프레임에 융합되는 비인간 CDR 가변 영역을 갖는 조합 라이브러리를 생성하는 것에 의존한다(Dall'Acqua 등의, Methods, 36:43, 2005). 그 다음, 라이브러리는 양호한 결합을 유지하는 인간화된 항체를 인코딩하는 클론을 식별하기 위해 스크리닝된다.
- [0190] 완전 인간 항체를 만들기 위한 방법은 당업계에 설명되어 있다. 예로서, 항-액티빈 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 생산하기 위한 방법은 파아지 상에 인간 항체의 라이브러리를 합성하는 단계, 라이브러리를 액티빈 폴리펩티드 또는 그것의 항체-결합 부분으로 스크리닝하는 단계, 액티빈 폴리펩티드에 결합하는 파아지를 단리하는 단계, 및 파아지로부터 항체를 수득하는 단계를 포함한다. 다른 예로서, 파아지 디스플레이 기술에서 사용하기 위한 항체의 라이브러리를 제조하기 위한 하나의 방법은 면역 반응을 생성하기 위해 인간 면역글로불린 좌위(loci)를 포함하는 비-인간 동물을 액티빈 폴리펩티드 또는 그것의 항원부로 면역화하는 단계, 면역화된 동물로부터 항체-생산 세포를 추출하는 단계; 추출된 세포로부터 본 발명의 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 RNA를 단리하는 단계, cDNA를 생산하기 위해 RNA를 역전사하는 단계, 프라이머를 사용하여 cDNA를 증폭하는 단계, 및 항체가 파아지 상에서 발현되도록 cDNA를 파아지 디스플레이 벡터에 cDNA를 삽입하는 단계를 포함한다. 본 발명의 재조합 항-액티빈 항체는 이러한 방식으로 수득될 수 있다.
- [0191] 본 발명의 재조합 인간 항-액티빈 및/또는 TGF- β 항체는 또한 재조합 조합 항체 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 바람직하게는 라이브러리는, B 세포로부터 단리되는 mRNA로부터 제조되는 인간 V_L 및 V_H cDNA를 사용하여 생성되는, scFv 파아지 디스플레이 라이브러리이다. 그러한 라이브러리를 제조하고 스크리닝하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 파아지 디스플레이 라이브러리를 생성하기 위한 키트는 상업적으로 입수 가능하다(예를 들어, Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, 카탈로그 번호 27-9400-01; 및

Stratagene SurfZAPTM 파아지 디스플레이 키트, 카탈로그 번호 240612). 또한, 항체 디스플레이 라이브러리를 생성하고 스크리닝할 시 사용될 수 있는 다른 방법 및 시약이 존재하며(예를 들어, 미국 특허 번호 제5,223,409호; PCT 공개 번호 WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; Fuchs 등의, Bio/Technology, 9:1370-1372 (1991); Hay 등의, Hum. Antibod. Hybridomas, 3:81-85, 1992; Huse 등의, Science, 246:1275-1281, 1989; McCafferty 등의, Nature, 348:552-554, 1990; Griffiths 등의, EMBO J., 12:725-734, 1993; Hawkins 등의, J. Mol. Biol., 226:889-896, 1992; Clackson 등의, Nature, 352:624-628, 1991; Gram 등의, Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 89:3576-3580, 1992; Garrad 등의, Bio/Technology, 9:1373-1377, 1991; Hoogenboom 등의, Nuc. Acid Res., 19:4133-4137, 1991; 및 Barbas 등의, Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 88:7978-7982, 1991을 참고함), 모두는 본원에 참조로 통합된다.

[0192] 인간 항체는 또한 그것의 게놈 내에 인간 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 좌위 중 일부 또는 전부를 포함하는 비-인간, 형질전환 동물을 인간 IgE 항원, 예를 들어, XenoMouseTM 동물(Abgenix, Inc./Amgen, Inc.--Fremont, Calif.)로 면역화함으로써 생산된다. XenoMouseTM 마우스는 인간 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 좌위의 큰 단편을 포함하고 마우스 항체 생산이 부족한 조작된 마우스 균주이다. 예를 들어, Green 등의, Nature Genetics, 7:13-21, 1994 및 미국 특허 번호 제5,916,771호, 제5,939,598호, 제5,985,615호, 제5,998,209호, 제6,075,181호, 제6,091,001호, 제6,114,598호, 제6,130,364호, 제6,162,963호 및 제6,150,584호를 참고한다. XenoMouseTM 마우스는 완전 인간 항체의 성인-유사 인간 레퍼토리를 생산하고 항원-특이적 인간 항체를 생성한다. 일부 구현예에서, XenoMouseTM 마우스는 효모 인공 염색체(YAC)에서 인간 중쇄 좌위 및 카파 경쇄 좌위의 메가염기 크기의, 생식계열 배열 단편의 도입을 통해 인간 항체 V 유전자 레퍼토리의 대략 80%를 함유한다. 다른 구현예에서, XenoMouseTM 마우스는 대략 모든 인간 람다 경쇄 좌위를 더 함유한다. Mendez 등의, Nature Genetics, 15:146-156, 1997; Green 및 Jakobovits, J. Exp. Med., 188:483-495, 1998; 및 WO 98/24893을 참고한다. 일양태에서, 본 발명은 인간 면역글로불린 좌위를 포함하는 비-인간 형질전환 동물을 액티빈 및/또는 TGF- β 폴리펩티드로 면역화함으로써 비-인간, 비-마우스 동물로부터 항-액티빈 및/또는 TGF- β 항체를 만들기 위한 방법을 제공한다. 상기 인용된 문서에 설명되는 방법을 사용하여 그러한 동물을 생산할 수 있다.

[0193] 항-액티빈 항체

[0194] 본 발명의 다양한 구현예에서, 항-액티빈 항체는 서열번호: 10에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIIPYNGNTNSA
QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMTVTSSA
STKGPSVFPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNIVYDGVGVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHN
HYTQKSLSLSPGK (서열번호: 10)

[0195]

[0196] 서열번호: 11에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 11)

[0197]

[0198] 또는 서열번호: 10에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 11에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0199] 서열번호: 12에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIIPYNGNTNSA
QKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMTVTSS
(서열번호: 12)

[0200]

[0201] 서열번호: 13에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSG
SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVL (서열번호: 13)

[0202]

[0203] 또는 서열번호: 12에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 13에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-액티빈 A 항체이다.

[0204]

다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 10, 11, 12 또는 13에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 액티빈 A에 특이적으로 결합한다.

[0205]

본 발명의 다양한 구현예에, 항-액티빈 항체는 서열번호: 14에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKGLEWIGYILYTGGSFNP
KSRVSMVSGTSGNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARARSGITFTGIIVPGSFDIWWGQGTMTVTSSA
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVTVTPSSSLGKTITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPEFLGGPSVFLFPPK
KDTLMISRTPETVCVWDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRWVSVLTVLH
QDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVEFSCSVMEALHNH
YTQKSLSLSLGK (서열번호: 14)

[0206]

[0207] 서열번호: 15에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK
KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호: 15)

[0208]

[0209] 또는 서열번호: 14에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 15에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0210]

서열번호: 16에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKGLEWIGYILYTGGSFNP
KSRVSMVSGTSGNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARARSGITFTGIIVPGSFDIWWGQGTMTVTSS
(서열번호: 16)

[0211]

[0212] 서열번호: 17에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIK (서열번호: 17)

[0213]

[0214] 또는 서열번호: 16에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 17에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-액티빈 A 항체이다.

[0215]

다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 14, 15, 16 또는 17에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 액티빈 A에 특이적으로 결합한다.

[0216]

항-TGF- β 항체

[0217]

본 발명의 다양한 구현예에서, 항-TGF- β 항체는 서열번호: 22에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANYAQ
RFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGLTVTVSSASTKG
PSVFPAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVTLHQDW
LNGKEYCKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSLGK (서열번호: 22)

[0218]

[0219] 서열번호: 23에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 23)

[0220]

[0221] 또는 서열번호: 22에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 23에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0222] 서열번호: 24에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANYAQ
RFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGLTVTVSS
(서열번호: 24)

[0223]

[0224] 서열번호: 25에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIK (서열번호: 25)

[0225]

[0226] 또는 서열번호: 24에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 25에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-TGF- β 항체이다.

[0227] 다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 22, 23, 24 또는 25에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 TGF- β 에 특이적으로 결합한다.

[0228]

PD-1 및 PD-L1 및 CTLA-4 리간드

[0229]

다수의 면역-관문(immune-checkpoint) 단백질 항원은, 예를 들어, SIRP(대식세포, 단핵구, 수지상 세포 상에서 발현됨), CD47(종양 세포 및 다른 세포 유형 상에서 고도로 발현됨), VISTA(단핵구, 수지상 세포, B 세포, T 세포 상에서 발현됨), CD152(활성화된 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포 및 조절 T 세포에 의해 발현됨), CD279(활성화된 T 세포(CD4 및 CD8 둘 다), 조절 T 세포, 활성화된 B 세포, 활성화된 NK 세포, 무반응 T 세포, 단핵구, 수지상 세포에 의해 발현되는, 종양 침윤 림프구 상에서 발현됨), CD274(T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 혈관 내피 세포, 췌장 소도 세포 상에서 발현됨), 및 CD223(활성화된 T 세포, 조절 T 세포, 무반응 T 세포, NK 세포, NKT 세포, 및 형질세포양 수지상 세포에 의해 발현됨)을 포함하는 다양한 면역 세포 상에서 발현되는 것으로 보고되어 있다(예를 들어, Pardoll, D., Nature Reviews Cancer, 12:252-264, 2012를 참고함). 면역-관문 단백질 인 것으로 결정되는 항원에 결합하는 항체는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 다양한 항-CD276 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20120294796호(Johnson 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 다양한 항-CD272 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20140017255호(Mataraza 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 다양한 항-CD152/CTLA-4 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20130136749호(Korman 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 다양한 항-LAG-3/CD223 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20110150892호(Thudium 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 다양한 항-CD279 (PD-1) 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 번호 제7,488,802호(Collins 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 다양한 항-CD274 (PD-L1) 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20130122014호(Korman 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 다양한 항-TIM-3 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20140044728호(Takayanagi 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 다양한 항-B7-H4 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어,

어, 미국 특허 공개 번호 제20110085970호(Terrett 등) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고); 및 다양한 항-TIGIT 항체는 당업계에 설명되어 있다(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20180169239A1호(Grogan) 및 본원에 인용된 참조문헌을 참고). 이러한 참고문헌 각각은 이로써 그 안에 교시되는 특이적 항체 및 서열에 대해 전체적으로 참조에 의해 통합된다. 다양한 구현예에서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 CD279(PD-1), CD274(PDL-1), CD276, CD272, CD152, CD223 (LAG-3), CD40, SIRP α , CD47, OX-40, GITR, ICOS, CD27, 4-1BB, TIM-3, B7-H3, B7-H4, TIGIT, 및 VISTA로 구성되지만 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 면역-관문 단백질 리간드에 결합할 수 있다.

다양한 구현예에서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 표 4에 제시되는 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 PD-1 리간드, PD-L1 리간드, 또는 CTLA-4 리간드에 결합할 수 있다:

표 4

PD-1, PD-L1 CTLA-4 리간드를 함유하는 폴리펩티드

리간드	데이터베이스	등록 번호
PD-1	UniProtKB	Q15116-1
PD-L1	UniProtKB	Q9NZQ7-1
CTLA-4	UniProtKB	P16410-1

항-PD-1 및 항-PD-L1 및 항-CTLA-4 항체

본 발명의 다양한 구현예에서, 항-PD-1 항체는 서열번호: 26에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF
NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVTVSSAS
TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSWTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHL
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNH
YTQKSLSLSLGK (서열번호: 26)

서열번호: 27에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAstyleSGVPA
RFGSGSGSDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVWCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호: 27)

또는 서열번호: 26에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 27에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

서열번호: 28에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF
NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVTVSS
(서열번호: 28)

서열번호: 29에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAstyleSGVPA
RFGSGSGSDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPFTFGGGTKVEIK (서열번호: 29)

또는 서열번호: 28에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 29에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-PD-1 항체이다.

다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또

는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 26, 27, 28 또는 29에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합한다.

[0246] 본 발명의 다양한 구현예에서, 항-PD-1 항체는 서열번호: 30에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVESGGGVWQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL
APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCAVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSL
LGK (서열번호: 30)

[0247]

[0248] 서열번호: 31에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG
SGSGTDFTLTITSLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호: 31)

[0249]

[0250] 또는 서열번호: 30에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 31에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0251] 서열번호: 32에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVESGGGVWQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSS
(서열번호: 32)

[0252]

[0253] 서열번호: 33에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG
SGSGTDFTLTITSLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGGGTKVEIK (서열번호: 33)

[0254]

[0255] 또는 서열번호: 32에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 33에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-PD-1 항체이다.

[0256] 다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 30, 31, 32 또는 33에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합한다.

[0257] 본 발명의 다양한 구현예에서, 항-PD-1 항체는 서열번호: 38에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EVQLLES GGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYFA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWNIFDYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSLSLGT KTYTCNV DHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHN
HYTQKSLSL LGK (서열번호: 38)

[0258]

[0259] 서열번호: 39에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

DIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRASLSINTFLN WYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFSGS
SGSGTDFTLTITRLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호: 39)

[0260]

- [0261] 또는 서열번호: 38에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 39에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0262] 서열번호: 40에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- EVQLLESQGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWWSGISGGGRDITYFA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVK WGNIFYDYWGQGLTVTVSS
(서열번호: 40)
- [0263]
- [0264] 서열번호: 41에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- DIQMTQSPSSLSASVGD SITITCRASLSINTFLN WYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFSGS
GSGTDFTLTIRLTLPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTWVDFR (서열번호: 41)
- [0265]
- [0266] 또는 서열번호: 40에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 41에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-PD-1 항체이다.
- [0267] 다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 38, 39, 40 또는 41에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합한다.
- [0268] 본 발명의 다양한 구현예에서, 항-PD-1 항체는 서열번호: 42에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWWSIYPSGGITFYADT
VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (서열번호: 42)
- [0269]
- [0270] 서열번호: 43에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSN
RFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYSSSTRVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFPPSS
EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQW
KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (서열번호: 43)
- [0271]
- [0272] 또는 서열번호: 42에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 43에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- [0273] 서열번호: 44에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWWSIYPSGGITFYADT
VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLTVTVSS
(서열번호: 44)
- [0274]
- [0275] 서열번호: 45에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:
- QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSN
RFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYSSSTRVFGTGKVTVL (서열번호: 45)
- [0276]
- [0277] 또는 서열번호: 44에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 45에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-PD-1 항체이다.
- [0278] 다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 42, 43, 44 또는 45에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99%

동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합한다.

[0279] 본 발명의 다양한 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 서열번호: 34에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (서열번호: 34)

[0280]

서열번호: 35에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFS
GSGSGDTFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPRKAVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 35)

[0282]

[0283] 또는 서열번호: 34에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 35에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0284] 서열번호: 36에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

QVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호: 36)

[0285]

[0286] 서열번호: 37에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFS
GSGSGDTFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSSPWTFGQGTKVEIK (서열번호: 37)

[0287]

[0288] 또는 서열번호: 36에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 37에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-CTLA-4 항체이다.

[0289] 다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 둘 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 34, 35, 36 또는 37에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합한다.

[0290] 본 발명의 다양한 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 서열번호: 46에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열번호: 46)

[0291]

[0292] 서열번호: 47에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS
GSGSGDTFTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPRKAVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 47)

[0293]

[0294] 또는 서열번호: 46에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 47에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는

인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0295] 서열번호: 48에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호: 48)

[0296]

[0297] 서열번호: 49에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK (서열번호: 49)

[0298]

[0299] 또는 서열번호: 48에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 49에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-PD-L1 항체이다.

[0300] 다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 46, 47, 48 또는 49에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합한다.

[0301] 본 발명의 다양한 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 서열번호: 50에 제시되는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWVSFLT
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 50)

[0302]

[0303] 서열번호: 51에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 51)

[0304]

[0305] 또는 서열번호: 50에 제시되는 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호: 51에 제시되는 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

[0306] 서열번호: 52에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호: 52)

[0307]

[0308] 서열번호: 53에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKEIK (서열번호: 53)

[0309]

[0310] 또는 서열번호: 52에 제시되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 53에 제시되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 인간 항체 또는 항원-결합 단편인 항-PD-L1 항체이다.

[0311] 다양한 구현예에서, 본 발명은 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 다; 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 항체를 제공하며; 여기서 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역은 서열번호: 50, 51, 52 또는 53에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열에 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며; 여기서 항체는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합한다.

[0312] 다중특이적 길항제 분자

[0313] 일 양태에서, 본 발명은 강력한 방식으로 액티빈 신호전달 및 TGF- β 신호전달을 동시에 중화하도록 특이적으로 설계되고 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 신규한 폴리펩티드-기반 이작용성 길항제 분자를 제공한다. 다양한 구현예에서, 다중특이적 길항제 분자는 액티빈에 특이적으로 결합하는 단리된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 단리된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편을 포함한다. 중요하게, 이들 다중특이적 길항제는 또한 유리한 특성 예컨대 생산성, 안정성, 결합 친화도, 생물학적 활성, 특정 세포의 특정 표적화, 표적화 효율 및 감소된 독성을 제공한다.

[0314] 예시적인 다중특이적 길항제 분자

[0315] 다양한 구현예에서, 본 발명의 이작용성 길항제 분자는 표 5에 설명되는 바와 같이 설계되고 융합 파트너 (fusion partner)를 포함하는 분자의 군으로부터 선택된다:

표 5

[0316]

ID	융합 파트너 A (액티빈-결합 폴리펩티드)	랭커	융합 파트너 B (TGF- β -결합 폴리펩티드)
	서열번호:	서열번호:	서열번호:
A115	서열번호: 1	124-143	서열번호: 19
A116	서열번호: 1	124-143	서열번호: 21
A140	서열번호: 2	124-143	서열번호: 19
A141	서열번호: 2	124-143	서열번호: 21
A142	서열번호: 3	124-143	서열번호: 19
A143	서열번호: 3	124-143	서열번호: 21
A117	서열번호: 4	124-143	서열번호: 19
A118	서열번호: 4	124-143	서열번호: 21
A144	서열번호: 5	124-143	서열번호: 19
A145	서열번호: 5	124-143	서열번호: 21
A146	서열번호: 6	124-143	서열번호: 19
A147	서열번호: 6	124-143	서열번호: 21
A148	서열번호: 7	124-143	서열번호: 19
A149	서열번호: 7	124-143	서열번호: 21
A150	서열번호: 8	124-143	서열번호: 19
A151	서열번호: 8	124-143	서열번호: 21
A152	서열번호: 9	124-143	서열번호: 19
A153	서열번호: 9	124-143	서열번호: 21
A154	서열번호: 12 및 서열번호: 13	124-143	서열번호: 19
A155	서열번호: 12 및 서열번호: 13	124-143	서열번호: 21
A156	서열번호: 16 및 서열번호: 17	124-143	서열번호: 19
A157	서열번호: 16 및 서열번호: 17	124-143	서열번호: 21
A158	서열번호: 1	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A159	서열번호: 2	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A160	서열번호: 3	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A161	서열번호: 4	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A162	서열번호: 5	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A163	서열번호: 6	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A164	서열번호: 7	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A165	서열번호: 8	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A166	서열번호: 9	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A167	서열번호: 12 및 서열번호: 13	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25
A168	서열번호: 16 및 서열번호: 17	124-143	서열번호: 24 및 서열번호: 25

[0317] 다양한 구현예에서, 강력한 방식으로 액티빈 신호전달 및 TGF- β 신호전달을 동시에 중화하도록 특이적으로 설계되고 액티빈 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 본 발명의 다중특이적 길항제 분자는 표 6에 설명되는 바와 같은 분자의 군으로부터

선택된다:

표 6

[0318]

다중특이적 길항제 분자	서열번호:
A115	서열번호: 54
A116	서열번호: 55
A140	서열번호: 56
A141	서열번호: 57
A142	서열번호: 58
A117	서열번호: 60
A118	서열번호: 61
A143	서열번호: 59
A144	서열번호: 62
A145	서열번호: 63
A146	서열번호: 64
A147	서열번호: 65
A148	서열번호: 66
A149	서열번호: 67
A150	서열번호: 68
A151	서열번호: 69
A152	서열번호: 70
A153	서열번호: 71
A216	서열번호: 121

[0319]

이작용성 다중특이적 길항제 분자

[0320]

다른 양태에서, 본 발명은 TGF- β , 액티빈 및 T-세포 면역 관문(PD1, PDL1 또는 CTL4를 포함함)을 동시에 억제 하도록 특이적으로 설계되는 신규한 폴리펩티드-기반 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 제공한다. 다양한 구현예에서, 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 액티빈 리간드 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자("액티빈-결합 폴리펩티드") 및 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자 ("TGF- β -결합 폴리펩티드") 및 PD-1 리간드, PD-L1 리간드 또는 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 제3 항원 결합 분자("PD-1/PD-L1/CTLA-4-결합 폴리펩티드")를 포함하는 이작용성 다중특이적 분자이다. 중요하게, 이들 이작용성 다중특이적 길항제는 또한 유리한 특성 예컨대 생산성, 안정성, 결합 친화도, 생물학적 활성, 특정 세포의 특정 표적화, 표적화 효율 및 감소된 독성을 제공한다.

[0321]

예시적인 이작용성 다중특이적 길항제 분자

[0322]

다양한 구현예에서, 본 발명의 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 표 7 및 8에 설명되는 바와 같이 설계되고 융합 파트너를 포함하는 분자의 군으로부터 선택된다:

표 7

[0323]

융합 파트너 A (PD-1/CTLA-4-결합 폴리 펩티드)		융합 파트너 B (액티빈-결합 폴리펩티드)		융합 파트너 C (TGF- β -결합 폴리펩티드)
서열번호:		서열번호:		서열번호:
서열번호: 28 및 서열번호: 29	링커	서열번호: 1	링커	서열번호: 19
서열번호: 28 및 서열번호: 29	링커	서열번호: 1	링커	서열번호: 21
서열번호: 28 및 서열번호: 29	링커	서열번호: 2	링커	서열번호: 19
서열번호: 28 및 서열번호: 29	링커	서열번호: 2	링커	서열번호: 21
서열번호: 28 및 서열번호: 29	링커	서열번호: 3	링커	서열번호: 19

[illegible]

서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 5	링커	서열번호: 21
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 6	링커	서열번호: 19
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 6	링커	서열번호: 21
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 7	링커	서열번호: 19
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 7	링커	서열번호: 21
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 8	링커	서열번호: 19
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 8	링커	서열번호: 21
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 9	링커	서열번호: 19
서열번호: 52 및 서열번호: 53	링커	서열번호: 9	링커	서열번호: 21

표 8

[0324]

이작용성 다중특이적 길항제 분자	서열번호:
A169	서열번호: 85 및 서열번호: 27
A170	서열번호: 86 및 서열번호: 27
A171	서열번호: 87 및 서열번호: 27
A172	서열번호: 88 및 서열번호: 27
A173	서열번호: 89 및 서열번호: 27
A174	서열번호: 90 및 서열번호: 27
A175	서열번호: 91 및 서열번호: 27
A176	서열번호: 92 및 서열번호: 27
A177	서열번호: 93 및 서열번호: 27
A178	서열번호: 94 및 서열번호: 27
A179	서열번호: 95 및 서열번호: 27
A180	서열번호: 96 및 서열번호: 27
A181	서열번호: 97 및 서열번호: 27
A182	서열번호: 98 및 서열번호: 27
A183	서열번호: 99 및 서열번호: 27
A184	서열번호: 100 및 서열번호: 27
A185	서열번호: 101 및 서열번호: 27
A186	서열번호: 102 및 서열번호: 27
A187	서열번호: 103 및 서열번호: 35
A188	서열번호: 104and 서열번호: 35
A189	서열번호: 105 및 서열번호: 35
A190	서열번호: 106 및 서열번호: 35
A191	서열번호: 107 및 서열번호: 35
A192	서열번호: 108 및 서열번호: 35
A193	서열번호: 109 및 서열번호: 35
A194	서열번호: 110 및 서열번호: 35
A195	서열번호: 111 및 서열번호: 35
A196	서열번호: 112 및 서열번호: 35
A197	서열번호: 113 및 서열번호: 35
A198	서열번호: 114 및 서열번호: 35
A199	서열번호: 115 및 서열번호: 35
A200	서열번호: 116 및 서열번호: 35
A201	서열번호: 117 및 서열번호: 35
A202	서열번호: 118 및 서열번호: 35
A203	서열번호: 119 및 서열번호: 35

A204	서열번호: 120 및 서열번호: 35
------	----------------------

[0325]

링커

[0326]

다양한 구현예에서, 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 분자는 링커 및/또는 힌지 링커 펩티드에 의해 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자에 부착된다. 링커 또는 힌지 링커는 상대적으로 이차 구조가 없거나 나선 형태를 디스플레이하는 5, 10, 15, 20, 30, 40개 이상의 아미노산 사이의 인공 서열일 수 있다.

[0327]

펩티드 링커는 단백질 도메인 사이에 공유 연결 및 추가 구조적 및/또는 공간적 가요성(flexibility)을 제공한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 펩티드 링커는 가요성 아미노산 잔기, 예컨대 글리신 및 세린을 함유한다. 다양한 구현예에서, 펩티드 링커는 1-100개의 아미노산을 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 스페이서는 GGGSGGS(서열번호: 131)의 모티프를 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 링커는 GGGGS(서열번호: 134)_n의 모티프를 함유할 수 있으며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다. 다른 구현예에서, 링커는 또한 글리신 및 세린 이외의 아미노산을 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 링커는 AEAAAKEAAAKEAAKA(서열번호: 129)와 같은 α -나선 형태의 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 단백질 모티프를 함유할 수 있다. 다양한 구현예에서, 링커 길이 및 조성물은 발현 수준 및 응집 경향을 포함하지만 이에 제한되지 않는 활성 또는 현상성을 최적화하기 위해 조정될 수 있다. 다른 구현예에서, 펩티드 링커는 단순한 화학 결합, 예를 들어, 아미드 결합(예를 들어, PEG의 화학적 접합(conjugation)에 의함)일 수 있다.

[0328]

예시적인 펩티드 링커는 표 9에 제공된다:

[0329]

표 9

링커 서열	서열번호:
GGSGGGSGGS	124
GGGS	125
GSSGGSGSGSG	126
GSSGT	127
GGGGSGGGSGGS	128
AEAAAKEAAAKEAAKA	129
GGSGGGSGSGSGSGGS	130
GGSGGS	131
GSGST	132
GGSS	133
GGGS	134
GSGG	135
SGGG	136
GSGS	137
GSGSGS	138
GSGSGSGS	139
GSGSGSGSGS	140
GSGSGSGSGSGS	141
GGGGSGGGGS	142
GGGGSGGGSGGGGS	143

[0330]

[0331]

폴리뉴클레오티드

[0332]

다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 대상(subject) 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 그러한 핵산은 DNA 또는 RNA 분자일 수 있다. DNA는, 예를 들어, cDNA, 게놈 DNA, 합성 DNA, PCR에 의해 증폭된 DNA, 및 이들의 조합을 포함한다. 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 게놈 DNA는 다수의 종에 대해 이용가능한 게놈 라이브러리로부터 취득된다. 합성 DNA는 코딩 영역 및 측접 서열의 일부 또는 전부를 재구성하기 위해 중첩하는 올리고뉴클레오티드 단편의 화학적 합성 다음에 이어지는 단편의 어셈블리로부터 이용가능하다. RNA는 mRNA의 고-수준 합성을 지시하는 원핵 발현 벡터, 예컨대 T7 프로모터 및 RNA 중합효소를 사용하는 벡터로부터 취득될 수 있다. cDNA는 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 발현하는 다양한 조직으로부터 단리되는 mRNA로부터 제조되는 라이브러리로부터 취득된다. 본 개시의 DNA 분자는 전장 유전자 뿐만 아니라 폴리뉴클레오티드 및 그것의 단편을 포함한다. 전장 유전자는 또한 N-말단 신

호 서열을 인코딩하는 서열을 포함할 수 있다.

- [0333] 다양한 구현예에서, 단리된 핵산 분자는 본원에 설명되는 폴리리뉴클레오티드를 포함하고, 본원에 설명되는 적어도 하나의 이중 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다. 다양한 구현예에서, 핵산 분자는 본원에 설명되는 링커 또는 힌지 링커를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 더 포함한다.
- [0334] 다양한 구현예에서, 본 개시의 재조합 핵산은 발현 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자에서 하나 이상의 조절 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 링크될 수 있다. 따라서, 용어 조절 서열은 프로모터, 인핸서, 및 다른 발현 제어 요소를 포함한다. 예시적인 조절 서열은 Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)에서 설명된다. 전형적으로, 상기 하나 이상의 조절 뉴클레오티드 서열은 프로모터 서열, 리더 또는 신호 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 개시 및 종결 서열, 번역 개시 및 종결 서열, 및 인핸서 또는 활성자 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않을 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같은 구성적 또는 유도성 프로모터는 본 개시에 의해 고려된다. 프로모터는 자연 발생 프로모터, 또는 하나보다 많은 프로모터의 요소를 결합하는 하이브리드 프로모터일 수 있다. 발현 작제물(construct)은 플라스미드와 같은 에피솜 상의 세포에 존재할 수 있거나, 발현 작제물은 염색체에 삽입될 수 있다. 다양한 구현예에서, 발현 벡터는 형질전환된 숙주 세포의 선택을 허용하기 위해 선택가능한 마커 유전자를 함유한다. 선택가능한 마커 유전자는 당업계에 잘 알려져 있고 사용되는 숙주 세포에 따라 달라질 것이다.
- [0335] 본 개시의 다른 양태에서, 대상 핵산은 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하고 적어도 하나의 조절 서열에 작동가능하게 링크되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터에 제공된다. 용어 "발현 벡터"는 폴리뉴클레오티드 서열로부터 폴리펩티드를 발현시키기 위한 플라스미드, 파아지, 바이러스 또는 벡터를 지칭한다. 숙주 세포에서 발현하기에 적합한 벡터는 용이하게 입수 가능하고 핵산 분자는 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 벡터에 삽입된다. 그러한 벡터는 DNA 서열의 발현을 제어하는 매우 다양한 발현 제어 서열을 포함할 수 있으며 그것에 작동적으로 링크될 때 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 DNA 서열을 발현시키기 위해 이들 벡터에서 사용될 수 있다. 이러한 유용한 발현 제어 서열은, 예를 들어, SV40의 초기 및 후기 프로모터, tet 프로모터, 아데노바이러스 또는 사이토메갈로바이러스 즉시 초기 프로모터, RSV 프로모터, lac 시스템, trp 시스템, TAC 또는 TRC 시스템, 발현이 T7 RNA 중합효소에 의해 지시되는 T7 프로모터, 파아지 램다의 주요 작동자 및 프로모터 영역, fd 코트 단백질에 대한 제어 영역, 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 당분해 효소에 대한 프로모터, 산 포스파타제, 예를 들어, PhoS의 프로모터, 효모 α -메이팅 인자의 프로모터, 배칼로바이러스 시스템의 다면체 프로모터 및 원핵 또는 진핵 세포 또는 그들의 바이러스의 유전자 발현을 제어하는 것으로 공지된 다른 서열, 및 다양한 이들의 조합을 포함한다. 발현 벡터의 설계는 형질전환된 숙주 세포의 선택 및/또는 발현되도록 요구되는 단백질의 유형과 같은 인자에 의존할 수 있다는 점이 이해되어야 한다. 더욱이, 벡터의 카피 수, 그러한 카피 수를 제어하는 능력 및 항생제 마커와 같이 벡터에 의해 인코딩되는 임의의 다른 단백질의 발현이 또한 고려되어야 한다.
- [0336] 본 개시의 재조합 핵산은 클로닝된 유전자, 또는 그것의 일부를원핵 세포, 진핵 세포(효모, 조류, 곤충 또는 포유류), 또는 둘 다에서 발현에 적합한 벡터에 결합시킴으로써 생산될 수 있다. 재조합 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 생산을 위한 발현 비히클(vehicle)은 플라스미드 및 다른 벡터를 포함한다. 예를 들어, 적합한 벡터는 다음과 같은 유형의 플라스미드를 포함한다: pBR322-유래된 플라스미드, pEMBL-유래된 플라스미드, pEX-유래된 플라스미드, pBTac-유래된 플라스미드 및 원핵 세포, 예컨대 *E. 콜라이*에서 발현을 위한 pUC-유래된 플라스미드.
- [0337] 일부 포유류 발현 벡터는 박테리아에서 벡터의 증식을 용이하게 하는 원핵 서열, 및 진핵 세포에서 발현되는 하나 이상의 진핵 전사 단위 둘 다를 함유한다. The pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo 및 pHyg 유래된 벡터는 진핵 세포의 형질감염에 적합한 포유류 발현 벡터의 예이다. 이들 벡터의 일부는 원핵 및 진핵 세포 둘 다에서 복제 및 약물 내성 선택을 용이하게 하기 위해, pBR322와 같은, 박테리아 플라스미드로부터의 서열로 변형된다. 대안적으로, 바이러스 예컨대 소 유두종 바이러스(BPV-1), 또는 엡슈타인-바르 바이러스(pHEBo, pREP-유래된 및 p205)의 유도체는 진핵 세포에서 단백질의 일시적 발현을 위해 사용될 수 있다. 다른 바이러스(레트로바이러스 포함) 발현 시스템의 예는 아래의 유전자 요법 전달 시스템의 설명에서 발견될 수 있다. 플라스미드의 제조 및 숙주 유기체의 형질전환에 이용되는 다양한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 일반적인 재조합 절차 뿐만 아니라, 원핵 및 진핵 세포 둘 다에 대한 다른 적합한 발현 시스템에 대해, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) Chapters 16 and 17을 참고한다. 일부 경우에, 배칼로바이러스 발현 시스템의 사용에 의해 재조합 폴리펩티드를 발현시키는 것이 바람직할 수 있다. 그러한 배칼

로바이러스 발현 시스템의 예는 pVL-유래된 벡터(예컨대 pVL1392, pVL1393 및 pVL941), pAcUW-유래된 벡터(예컨대 pAcUW1), 및 pBlueBac-유래된 벡터(예컨대 pBlueBac III를 함유하는 B-gal)를 포함한다.

[0338] 다양한 구현예에서, 벡터는 Pcmv-Script 벡터(Stratagene, La Jolla, Calif.), pcDNA4 벡터(Invitrogen, Carlsbad, Calif.) 및 pCI-neo 벡터(Promega, Madison, Wis.)와 같은 CHO 세포에서 대상 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 생산을 위해 설계될 것이다. 명백한 바와 같이, 대상 유전자 작제물은, 예를 들어, 정제를 위한, 융합 단백질 또는 변이체 단백질을 포함하는 단백질을 생산하기 위해, 배양물에서 증식되는 세포에서 대상 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 발현을 야기하기 위해 사용될 수 있다.

[0339] 따라서, 본 개시는 추가로 대상 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 생산하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 인코딩하는 발현 벡터로 형질감염되는 숙주 세포는 이작용성 길항제 분자의 발현이 발생하는 것을 허용하는 적절한 조건 하에서 배양될 수 있다. 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 포함하는 세포 및 배지(medium)의 혼합물로부터 분리되고 단리될 수 있다. 대안적으로, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 세포질로 또는 멤브레인 분획에 유지될 수 있고 세포는 수확되고, 용해되고 단백질 단리될 수 있다. 세포 배양물은 숙주 세포, 배지 및 다른 부산물을 포함한다. 세포 배양물에 적합한 배지는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0340] 본 개시의 폴리펩티드 및 단백질은 당업자에게 잘 알려진 단백질 정제 기술에 따라 정제될 수 있다. 이들 기술은, 한 수준에서, 단백질성 및 비-단백질성 분획의 미정제 분획화를 수반한다. 다른 단백질로부터 펩티드 폴리펩티드를 분리한 후, 관심 있는 펩티드 또는 폴리펩티드는 부분적인 또는 완전한 정제(또는 균질성에 대한 정제)를 달성하기 위해 크로마토그래피 및 전기영동 기술을 사용하여 더 정제될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "단리된 폴리펩티드" 또는 "정제된 폴리펩티드"는 다른 구성요소로부터 단리가 가능한 조성물을 지칭하도록 의도되며, 여기서 폴리펩티드는 그것의 자연적으로 얻을 수 있는 상태에 비해 임의의 정도로 정제된다. 따라서, 정제된 폴리펩티드는 또한 그것이 자연적으로 발생할 수 있는 환경으로부터 자유로운 폴리펩티드를 지칭한다. 일반적으로, "정제된"은 다양한 다른 구성요소를 제거하기 위해 분획화를 거친 폴리펩티드 조성물을 지칭할 것이고, 이 조성물은 그것의 표현된 생물학적 활성을 실질적으로 유지한다. 용어 "실질적으로 정제된"이 사용되는 경우, 이러한 지정은 펩티드 또는 폴리펩티드 조성물을 지칭할 것이며 여기서 폴리펩티드 또는 펩티드는 조성물에서 단백질의 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90% 이상을 구성하는 것과 같이 조성물의 주요 구성요소를 형성한다.

[0341] 정제에서 사용하기에 적합한 다양한 기술은 당업자에게 잘 알려져 있을 것이다. 이들은, 예를 들어, 암모늄 설페이트, PEG, 항체(면역침강) 등을 이용한 침전 또는 열 변성 다음에 이어지는 원심분리에 의한 침전; 크로마토그래피 예컨대 친화도 크로마토그래피 (단백질-A 컬럼), 이온 교환, 겔 여과, 역상, 하이드로실인회석, 소수성 상호작용 크로마토그래피; 등전점 초점조절; 겔 전기영동; 및 이들 기술의 조합을 포함한다. 일반적으로 당업계에 공지된 바와 같이, 다양한 정제 단계를 수행하는 순서는 변경될 수 있거나, 특정 단계는 생략될 수 있고, 여전히 실질적으로 정제된 폴리펩티드의 제조를 위한 적합한 방법을 야기한다고 믿어진다.

[0342] 제약학적 조성물

[0343] 다른 양태에서, 본 개시는 제약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 단리된 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 그러한 제약학적으로 허용가능한 담체는 잘 알려져 있고 당업자에 의해 이해되고 광범위하게 설명되어 있다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990을 참고함). 제약학적으로 허용가능한 담체는, 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투질농도, 점도, 명확성, 색상, 등장성, 냄새, 멸균, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 목적을 위해 포함될 수 있다. 이러한 제약학적 조성물은 폴리펩티드의 물리적 상태, 안정성, *생체 내* 방출 속도, 및 *생체 내* 제거(clearance) 속도에 영향을 미칠 수 있다. 적합한 제약학적으로 허용가능한 담체는 아미노산(예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 항균제; 항산화제(예컨대 아스코르브산 산, 아황산나트륨 또는 나트륨 수소-설파이트); 완충액(예컨대 보레이트, 바이카보네이트, 트리스-HCl, 시트레이트, 포스페이트, 다른 유기 산); 증량제(예컨대 만니톨 또는 글리신), 킬레이트화제(예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착화제(예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 당당류; 이당류 및 다른 탄수화물(예컨대 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린); 단백질(예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제; 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티

드; 염 형성 반대 이온(예컨대 나트륨); 보존제(예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산 산, 살리실산 산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 산 또는 과산화수소); 용매(예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올(예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁화제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대 플루로닉스, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팜); 안정성 강화제(수크로스 또는 소르비톨); 등장성 강화제(예컨대 알칼리 할로겐화금속(바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 클로라이드, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 제약학적 보조제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0344] 제약학적 조성물의 일차 비히클 또는 담체는 본질적으로 수성 또는 비-수성일 수 있다. 예를 들어, 적합한 비히클 또는 담체는, 아마도 비경구 투여용 조성물에서 통상적인 다른 물질로 보충되는, 주사용 물, 생리적 식염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있다. 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합되는 식염수는 되는 추가의 예시적인 비히클이다. 다른 예시적인 제약학적 조성물은 약 pH 7.0-8.5의 Tris 완충액, 또는 약 pH 4.0-5.5의 아세테이트 완충액을 포함하며, 이는 소르비톨 또는 그것의 적합한 대체물을 더 포함할 수 있다. 본 개시의 일 구현예에서, 조성물은 원하는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물을 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태로 선택적 제형화 제제(Remington's Pharmaceutical Sciences, supra)와 혼합함으로써 저장을 위해 제조될 수 있다. 또한, 치료적 조성물은 적절한 부형제 예컨대 수크로스를 사용하여 동결건조물로 제형화될 수 있다. 최적의 제약학적 조성물은, 예를 들어, 의도된 투여 경로, 전달 포맷, 및 원하는 복용량에 따라 당업자에 의해 결정될 것이다.

[0345] 비경구 투여가 고려될 때, 치료적 제약학적 조성물은 제약학적으로 허용가능한 비히클에 원하는 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 포함하는 무발열원, 비경구로 허용가능한 수용액의 형태일 수 있다. 비경구 주사에 특히 적합한 비히클은 폴리펩티드가 적절하게 보존된 멸균, 등장 용액으로서 제형화되는 멸균 증류수이다. 다양한 구현예에서, 주사가 가능한 투여에 적합한 제약학적 제형은 수용액, 바람직하게는 생리적으로 양립 가능한 완충액 예컨대 헵크스(Hanks) 용액, 링거액, 또는 생리적으로 완충 식염수로 제형화될 수 있다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질(substance), 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 오일성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시키고 고농축 용액의 제조를 허용하기 위해 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다.

[0346] 다양한 구현예에서, 치료적 제약학적 조성물은 콜로이드성 분산 시스템을 사용하여 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 콜로이드성 분산 시스템은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스피어, 비드, 및 수중유에멀전, 마이셀, 혼합된 마이셀, 및 리포솜을 포함하는 지질-기반 시스템을 포함한다. 리포솜 생산에 유용한 지질의 예는 포스파티딜 화합물, 예컨대 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 스펡고지질, 세레브로시드, 및 강글리오시드를 포함한다. 예시적 인지질은 에그(egg) 포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 및 디스테아로일포스파티딜콜린을 포함한다. 리포솜의 표적화는 또한, 예를 들어, 항기-특이성, 세포 특이성, 및 세포소기관-특이성에 기초하여 가능하고 당업계에 공지되어 있다.

[0347] 다양한 구현예에서, 제약학적 조성물의 경구 투여가 고려된다. 이러한 방식으로 투여되는 제약학적 조성물은 정제 및 캡슐과 같은 고체 투여 형태의 배합에서 관례상 사용되는 그러한 담체를 사용하거나 사용하지 않고 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 고체 투여 형태(캡슐, 정제, 환제, 당의정, 파우더, 과립 등)에서, 본 개시의 하나 이상의 치료적 화합물은 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 인산 제이칼슘, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합될 수 있다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스, 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산 산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 사차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색 제제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제약학적 조성물은 또한 완충제를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등 뿐만 아니라, 락토스 또는 유당과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투약 형태(dosage form)는 제약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 투약 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화

제 및 유화제, 에컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면종자, 땅콩, 옥수수, 발아, 올리브, 캐스터, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 그리고 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 보조제 에컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제, 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0348] 다양한 구현예에서, 피부 또는 점막에 대한 제약학적 조성물의 국소 투여가 고려된다. 국소 제형은 피부 또는 각질층 침투 증진제로서 효과적인 것으로 공지된 다양한 제제 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 이들의 예는 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 프로필렌 글리콜, 메틸 또는 이소프로필 알코올, 디메틸 설펍사이드, 및 아존(azone)이다. 추가 제제는 제형을 화장용으로 허용가능하게 만들기 위해 더 포함될 수 있다. 이들의 예는 지방, 왁스, 오일, 염료, 방향제, 보존제, 안정화제, 및 표면-활성제이다. 당 업계에 공지된 것들과 같은 각질용해 제제가 또한 포함될 수 있다. 그 예는 살리실산 및 황이다. 국부 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 파우더, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치, 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 제약학적으로 허용가능한 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충액, 또는 추진제와 멸균 조건 하에서 혼합될 수 있다. 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 개시의 당해 화합물(예를 들어, 다중 특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자)에 더하여, 부형제, 에컨대 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0349] 본원에 사용하기 위해 고려되는 추가의 제약학적 조성물은 지속된-전달 또는 제어된-전달 제형에서 폴리펩티드를 수반하는 제형을 포함한다. 다양한 다른 지속된-전달 또는 제어된-전달 수단, 에컨대 리포솜 담체, 생체분괴성 미세입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제형화하기 위한 기술은 또한 당업자에게 공지되어 있다.

[0350] 치료적으로 이용될 제약학적 조성물의 유효량은, 예를 들어, 치료적 맥락 및 목적에 의존할 것이다. 따라서, 당업자는 치료를 위한 적절한 복용량 수준이 전달되는 분자, 폴리펩티드가 사용되고 있는 표시(indication), 투여 경로, 및 환자의 크기(체중, 체표면 또는 장기 크기) 및 상태(연령 및 일반적인 건강)에 따라 부분적으로 변할 것이라는 점을 인식할 것이다. 따라서, 임상적의 최적의 치료 효과를 획득하기 위해 복용량을 적정하고 투여 경로를 수정할 수 있다. 전형적인 복용량은, 상기 언급된 인자에 따라, 약 0.1 mg/kg 내지 최대 약 100 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 폴리펩티드 조성물은 바람직하게는 정맥내로 주사되거나 투여될 수 있다. 지속 작용성 제약학적 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거 속도(clearance rate)에 따라 3일 내지 4일 마다, 매주마다, 또는 격주로 투여될 수 있다. 투약 빈도는 사용되는 제형에서 폴리펩티드의 약동학적 파라미터에 의존할 것이다. 전형적으로, 조성물은 원하는 효과를 달성하는 복용량이 도달될 때까지 투여된다. 따라서, 조성물은 단일 용량으로서, 또는 시간 경과에 따른 (동일하거나 다른 농도/복용량에서) 다중 용량으로서, 또는 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 적절한 복용량의 추가 개량은 일상적으로 이루어진다. 적절한 복용량은 적절한 용량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0351] 제약학적 조성물의 투여 경로는, 예를 들어, 경구로, 정맥내, 복강내, 대뇌내(실질내), 뇌실내, 근육내, 안구내, 동맥내, 문내, 병소내 경로, 수질내, 척추강내, 뇌실내, 경피, 피하, 또는 복강내에 의한 주사를 통해; 뿐만 아니라 비강내, 장관, 국부, 설하, 요도, 질, 또는 직장 수단을 통해, 지속 방출 시스템에 의해 또는 이식 장치에 의한 공지된 방법과 일치한다. 원하는 경우, 조성물은 볼러스 주사에 의해 또는 연속 주입에 의해, 또는 이식 장치에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 조성물은 원하는 분자가 흡수되거나 캡슐화된 멤브레인, 스펀지, 또는 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소적으로 투여될 수 있다. 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관에 이식될 수 있고, 원하는 분자의 전달은 확산, 적기-방출 볼러스, 또는 연속 투여를 통한 것일 수 있다.

[0352] 치료 용도

[0353] 다른 양태에서, 본 개시는 병원(pathogenesis)이 TGF- β /액티빈-매개된 Smad2/3 신호전달 경로의 활성화를 수반하는 다양한 복합성 질환 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0354] 다양한 구현예에서, 본 발명의 신규한 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 다음의 병태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 장애의 치료에 대해 넓은 적용을 가질 수 있다: 혈액 장애: 효과없는 적혈구 생성, 빈혈, 범혈구감소증, 골수이형성 증후군; 섬유성 질환: 비알코올성 지방간염/NASH, 간 섬유증, 폐 섬유증, 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환, 심장 섬유증, 근육 섬유증, 골수 섬유증, 피부 섬유증, 및 눈의 섬유증; 혈액학적 악성종양: 다발성 골수종, 백혈병, 및 림프종; 고형 암: 흑색종, 다발성 골수종, 폐암, 췌장암,

결장직장암, 간암, 위암, 신장암, 방광암, 두경부암, 갑상선암, 유방암, 난소암, 자궁내막 암, 고환암, 전립선 암 및 뇌암; 전이: 뼈 전이, 폐 전이, 간 전이, 뇌 전이 및 육종; 관문 억제제 예컨대 항-PD1, 항-PDL1 및 항-CTL4 항체와 조합된 암 치료; 신경근육 질환: 근이영양증, 척추 근육 위축증, 척수 손상, 뇌졸중; 통증: 통각성 통증, 신경병증성 통증; 소모성 장애: 근육감소증, 암 악액질, 심장 악액질, 신장 악액질, 류마티스성 악액질, 및 신경성 식욕부진; 뼈 장애: 뼈 전이, 암의 골격-관련된 이벤트, 뼈 취도, 골절, 골감소증, 및 골다공증; 심혈관 질환: 폐 고혈압, 심근경색, 심부전; 대사 장애: 인슐린 저항성, 당뇨병성 신병증, 만성 신장 질환; 염증성 질환: 류마티스관절염, 염증성 장 질환; 감염: SARS-CoV, 사이토카인 폭풍 증후군, 패혈증; 및 트라우마: 화상 손상.

[0355] 본 개시는 대상체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 그러한 투여는, 평활근, 심장 근육 및 골격근을 포함하는 맥관구조 (vasculature) 및 근육의 염증 및 섬유증을 약화시킨다. 구체적으로, 본 개시의 다중특이적 길항제 분자는 심부전, 폐 고혈압, 심근염, 관상 동맥 질환, 심근경색, 심장 부정맥, 심장 판막 질환, 심근병증, 심장주위 질환, 대동맥 질환, 마르판 증후군 및 심장 위축을 치료할 시 유용하다.

[0356] 본 개시는 다중특이적 길항제 분자의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 심장 기능장애 또는 심부전을 치료하는 방법을 제공한다. 조절(modulation)은 상기 대상체의 심장 기능을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 개선할 수 있다. 심장 기능의 개선은 분출된 혈액량 및 분출 효율에 중점을 둔 심장 펌프 기능 및 2) 심근 수축의 강도에 중점을 둔 심근 기능을 측정하기 위해 심장초음파검사에 의해 평가될 수 있다.

[0357] 본 개시는 대상체에서 대사 장애를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 본 개시의 다중특이적 길항제 분자는 당뇨병성 근병증, 신병증, 신경병증, 망막병증, 골손실, 손상된 글루코스 내성, 고혈당증, 및 안드로겐 결핍(deprivation) 뿐만 아니라, 비만, 이상지질혈증, 당뇨병, 인슐린 저항성, 근육감소 비만, 지방증, 및 대사 증후군으로부터 선택되는 대사성 질환을 치료 시 유용하다.

[0358] 본 개시는 대상체에서 암 세포 뿐만 아니라 암 세포 전이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 그러한 투여는 암 세포의 성장 및/또는 증식을 억제한다. 구체적으로, 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 암으로서 특성화되는 장애를 치료 시 유용하다. 그러한 장애는 고형 종양, 예컨대 유방, 기도, 뇌, 생식 장기, 소화관, 요로, 눈, 간, 피부, 두경부, 갑상선, 부갑상선의 암 및 그들의 원격 전이, 림프종, 육종, 다발성 골수종 및 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유방 암의 예는 침습성 관상 암종, 침습성 소엽 암종, 관상 피내 암종, 및 상피내 소엽 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 기도 암의 예는 기관지 선종 및 흉막폐 아세포종 뿐만 아니라, 소세포 및 비-소세포 폐 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 뇌암의 예는 뇌간 및 안구하(hypophthalmic) 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 수모세포종, 뇌실막세포종, 뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 남성 생식 장기의 종양은 전립선 및 고환암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 여성 생식 장기의 종양은 자궁의 육종 뿐만 아니라, 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질, 및 외음부암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 소화관의 종양은 항문, 결장, 결장직장, 식도, 담낭, 위, 췌장, 직장, 작은-장, 및 타액선 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 요로의 종양은 방광, 음경, 신장, 신우, 요관, 및 요도 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 안암 안구내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 간 암의 예는 간세포 암종 (간 세포 암종 있거나 없는 섬유층판 변이체), 담관암종 (간내 담관 암종), 및 혼합된 간세포 담관암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 피부암은 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 머털 세포 피부암, 및 비-흑색종 피부암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 두경부 암은 비인두 암, 및 입술 및 구강 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 림프종은 AIDS-관련된 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 질환, 및 중추신경계의 림프종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 육종은 연조직의 육종, 골육종, 악성 섬유질 조직구종, 림프육종, 및 횡문근육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수형성 백혈병, 및 모발 세포 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 암은 TNF- α 및 TGF- β 의 높은 발현을

갖는 암, 예를 들어, 췌장암, 위암, 난소암, 결장직장암, 흑색종, 백혈병, 폐암, 전립선암, 뇌암, 방광암, 및 두경부 암일 것이다.

[0359] 본 개시는 대상체에서 만성 신장 질환(chronic kidney disease; CKD)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 그러한 투여는 신장 기능의 손실을 약화시키고 근육 손실을 방지하거나 신장 섬유증을 억제한다. 구체적으로, 본 개시의 다중특이적 길항제 분자는 간질 섬유증, 신부전, 및 신장 투석 뿐만 아니라 CKD와 연관되는 단백질 에너지 소모성(protein energy wasting; PEW)을 포함하는 CKD를 치료 시 유용하다. 조절은 상기 대상체의 CKD 또는 PEW를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%만큼 개선할 수 있다. 신장 기능의 개선은 소변 및 사구체 여과 속도(glomerular filtration rate; GFR)에서 단백질/크레아티닌 비율(protein/creatinine ratio; PCR)을 측정함으로써 평가될 수 있다. PEW의 개선은 알부민 및 염증성 사이토카인의 혈청 수준, 단백질 합성 및 분해 속도, 체질량, 근육량, 신체 활동 및 영양적 결과를 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0360] 본 개시는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 본 개시의 이작용성 길항제는 다발성 경화증, 당뇨병(유형-1), 사구체신염, 중증 근무력증, 건선, 전신 경화증 및 전신 홍반성 낭창, 다발성근염 및 원발성 담도 간경변증으로부터 선택되는 자가면역 장애를 치료 시 유용하다.

[0361] 본 개시는 대상체에서 관절염을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 본 개시의 이작용성 길항제 분자는 류마티스관절염 및 골관절염으로부터 선택되는 관절염을 치료 시 유용하다.

[0362] 본 개시는 대상체에서 식욕부진을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 본 개시의 이작용성 길항제 분자는 신경성 식욕부진 및 식욕부진-악액질 증후군으로부터 선택되는 식욕부진을 치료 시 유용하다.

[0363] 본 개시는 대상체에서 간 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 본 개시의 다중특이적 길항제 분자는 비-알코올성 지방 간 질환, 비-알코올성 지방간염, 알코올성 지방 간 질환, 간경변증, 간부전, 자가면역 간염 및 간세포 암종으로부터 선택되는 간 질환을 치료 시 유용하다.

[0364] 본 개시는 대상체에서 장기 또는 조직 이식을 위한 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 본 개시의 다중특이적 길항제 분자는 심장, 신장, 간, 폐, 췌장, 장 및 흉선의 장기 이식 또는 뼈, 힘줄, 각막, 피부, 심장 판막, 신경 및 정맥의 조직 이식으로부터 선택되는 이식을 치료 시 유용하다.

[0365] 본 개시는 대상체에서 빈혈을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 제약학적으로 허용가능한 담체 내의 본 개시의 다중특이적 길항제 분자의 치료적 유효량을 (모노요법으로서 또는 병용 요법 레지멘으로) 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구현예에서, 빈혈은 암-연관된 빈혈, 화학요법-유도된 빈혈, 만성 신장 질환 관련 빈혈, 철-결핍 빈혈, 철 및 혈색소침착증, 지중해빈혈, 겸상 적혈구 질환, 재생불량빈혈, 골수이형성 증후군, 범혈구감소증 및 골수부전을 포함하는 다양한 빈혈 장애로부터 선택된다.

[0366] 본 개시는 대상체에서 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 발명의 제약학적 조성물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 다양한 구현예에서, 섬유증은 폐 섬유증(예컨대 특발성 폐 섬유증 및 낭포성 섬유증), 간 섬유증(예컨대 비-알코올성 지방간염 및 간경변증), 기도 섬유증(예컨대 천식), 심장 섬유증(예컨대 심근경색, 확장기 기능장애 또는 심장 판막 질환), 신장 섬유증(예컨대 간질 섬유증), 골수섬유증, 특발성 후복막 섬유증, 신원발성 섬유성 피부병증,

염증성 장 질환의 장 섬유증(크론병 유발), 켈로이드, 경피증, 전신 경화증, 및 관절섬유증으로부터 선택된다.

[0367] 본 개시는 대상체에서 통증을 치료하는 방법을 제공하며, 본 발명의 제약학적 조성물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 다양한 구현예에서, 통증은 신경병증성 통증, 염증성 통증, 또는 암 통증으로부터 선택된다.

[0368] 본 개시는 대상체에서 뼈질환을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 발명의 제약학적 조성물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 다양한 구현예에서, 뼈 질환은 골연화증, 골다공증, 골형성 부전, 섬유이형성증 골화성 진행성, 코르티코스테로이드-유도된 골 손실, 골절, 및 뼈 전이로부터 선택된다.

[0369] 본 개시는 대상체로의 다중특이적 길항제 분자의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 근육량 및/또는 근육 기능의 손실을 억제하는 방법을 제공한다. 조절은 적어도 5%, 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 또는 적어도 90%만큼 상기 대상체의 근육량 및/또는 기능의 손실을 약화시킬 수 있다. 근육량 및 기능의 손실의 억제는 이미징 기술 및 물리적 강도 테스트를 사용함으로써 평가될 수 있다. 근육량 평가를 위한 이미징 기술의 예는 이중-에너지 X-선 흡광분석법(Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; DEXA), 자기 공명 영상(MRI), 및 컴퓨터 단층촬영(CT)을 포함한다. 근육 기능 테스트의 예는 호흡기 근력을 측정하기 위해 사용되는 최대 들숨압(maximal inspiratory pressure; MIP) 및 최대 날숨압(maximal expiratory pressure; MEP) 뿐만 아니라, 테스트, 계단 오르기 테스트, 신체기능지수(short physical performance battery; SPPB) 및 6분 걷기를 포함한다.

[0370] "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은 치료되는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 경감할 투여되는 치료제의 그러한 양을 지칭한다.

[0371] 치료적 유효 용량은 IC_{50} 을 결정함으로써 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 그 다음, 용량은 세포 배양물에서 결정된 바와 같은 IC_{50} 을 포함하는 순환 플라즈마 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하기 위해 사용될 수 있다. 플라즈마의 수준은, 예를 들어, HPLC에 의해 측정될 수 있다. 정확한 조성물, 투여 경로 및 복용량은 대상체의 상태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0372] 복용 레지멘(regimen)은 최적의 원하는 반응(예를 들어, 치료적 또는 예방적 반응)을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼러스(bolus)가 투여될 수 있고, 몇 개의 분할 용량(다중 또는 반복 또는 유지)이 시간 경과에 따라 투여될 수 있고 용량(dose)은 치료적 상태의 긴급에 의해 표시되는 바와 같이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 복용량의 균일성을 위해 복용량 단위 형태로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용되는 바와 같은 복용량 단위 형태는 치료될 포유류 대상체에 대한 일체형 복용량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 제약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생산하기 위해 계산된 활성 화합물의 예정된 수량을 함유한다. 본 개시의 복용량 단위 형태에 대한 사양(specification)은 주로 항체의 고유한 특징 및 달성될 특정 치료적 또는 예방적 효과에 의해 지시될 것이다.

[0373] 따라서, 당업자는, 본원에 제공되는 본 개시에 기초하여, 용량 및 투약 레지멘이 치료적 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 조정된다는 것을 인식할 것이다. 즉, 최대 허용 용량이 용이하게 확립될 수 있고, 검출가능한 치료적 이점을 대상체에게 제공하는 유효량은 또한 검출가능한 치료적 이점을 대상체에게 제공하기 위해 각각의 제제를 투여하기 위한 시간적 요건과 같이 결정될 수 있다. 따라서, 특정 용량 및 투여 레지멘이 본원에 예시되지만, 이들 예는 본 개시를 실시할 시 대상체에게 제공될 수 있는 용량 및 투여 레지멘을 결코 제한하지 않는다.

[0374] 복용량 값은 완화될 병태의 유형 및 중증도에 따라 변할 수 있고 단일 또는 다중 용량을 포함할 수 있다는 점이 주목되어야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특이적 복용 레지멘은 시간 경과에 따라 개인적인 필요 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라서 조정되어야 하고, 본원에 제시되는 복용량 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도되지 않는다는 점이 더 이해되어야 한다. 또한, 본 개시의 조성물을 사용하는 복용 레지멘은 질환의 유형, 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 병태의 중증도, 투여 경로, 및 이용되는 특정 항체를 포함하는 다양한 인자에 기초할 수 있다. 따라서, 복용 레지멘은 매우 다양할 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약동학적 또는 약력학적 파라미터에 기초하여 조정될 수 있으며, 이는 임상 효과 예컨대 독성 효과 및/또는 실험실 값을 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시는 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 대상체내(intra-

subject) 용량 증량을 포함한다. 적절한 복용량 및 레지멘을 결정하는 것은 관련된 기술분야에 잘 알려져 있고 일단 본원에 개시되는 교시를 제공하면 당업자에 의해 포괄되는 것으로 이해될 것이다.

[0375] 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 치료적 또는 예방적 유효량에 대한 예시적인, 비제한적인 1일 용량 범위(dosing range)는 0.001 내지 100 mg/kg, 0.001 내지 90 mg/kg, 0.001 내지 80 mg/kg, 0.001 내지 70 mg/kg, 0.001 내지 60 mg/kg, 0.001 내지 50 mg/kg, 0.001 내지 40 mg/kg, 0.001 내지 30 mg/kg, 0.001 내지 20 mg/kg, 0.001 내지 10 mg/kg, 0.001 내지 5 mg/kg, 0.001 내지 4 mg/kg, 0.001 내지 3 mg/kg, 0.001 내지 2 mg/kg, 0.001 내지 1 mg/kg, 0.010 내지 50 mg/kg, 0.010 내지 40 mg/kg, 0.010 내지 30 mg/kg, 0.010 내지 20 mg/kg, 0.010 내지 10 mg/kg, 0.010 내지 5 mg/kg, 0.010 내지 4 mg/kg, 0.010 내지 3 mg/kg, 0.010 내지 2 mg/kg, 0.010 내지 1 mg/kg, 0.1 내지 50 mg/kg, 0.1 내지 40 mg/kg, 0.1 내지 30 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 0.1 내지 10 mg/kg, 0.1 내지 5 mg/kg, 0.1 내지 4 mg/kg, 0.1 내지 3 mg/kg, 0.1 내지 2 mg/kg, 0.1 내지 1 mg/kg, 1 내지 50 mg/kg, 1 내지 40 mg/kg, 1 내지 30 mg/kg, 1 내지 20 mg/kg, 1 내지 10 mg/kg, 1 내지 5 mg/kg, 1 내지 4 mg/kg, 1 내지 3 mg/kg, 1 내지 2 mg/kg, 또는 1 내지 1 mg/kg 체중 일 수 있다. 복용량 값은 완화된 병태의 유형 및 중증도에 따라 변할 수 있다는 점이 주목되어야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특이적 복용 레지멘은 시간 경과에 따라 개인적인 필요 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라서 조정되어야 하고, 본원에 제시되는 복용량 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도되지 않는다는 점이 더 이해되어야 한다.

[0376] 다양한 구현예에서, 투여되는 총용량은, 예를 들어, 약 1 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 1 내지 250 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 10 내지 250 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 20 내지 250 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 750 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 약 30 내지 250 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위에서 플라즈마 항체 농도를 달성할 것이다.

[0377] 본 개시의 제약학적 조성물의 독성 및 치료 지수는, 예를 들어, LD₅₀(집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀(집단의 50%에 치료적으로 유효한 용량)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 유효 용량과 치료 유효 용량 사이의 용량 비율은 치료 지수이고 그것은 비율 LD₅₀/ED₅₀로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 조성물이 일반적으로 바람직하다.

[0378] 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 제약학적 조성물의 투여의 투약 빈도(dosing frequency)는 요법의 본질 및 치료되는 특정 질환에 의존한다. 대상체는 원하는 치료적 결과가 달성될 때까지 매주 또는 매월과 같은 규칙적인 간격으로 치료될 수 있다. 예시적인 투약 빈도는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 휴식 없이 매주 한 번; 매주 한 번, 격주로; 2주마다 한 번; 3주마다 한 번; 2주 동안 휴식 없이 약하게, 그 다음 매월; 3주 동안 휴식 없이 약하게, 그 다음 매월; 매월; 격월마다 한 번; 3개월마다 한 번; 4개월마다 한 번; 5개월마다 한 번; 또는 6개월마다 한 번, 또는 매년.

[0379] 병용 요법

[0380] 본원에 사용되는 바와 같이, 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 및 하나 이상의 다른 치료제를 지칭하는, 용어 "공동-투여", "공동-투여된" 및 "병용하여"는 다음을 의미하고, 지칭하고 포함한다: 그러한 구성요소가 상기 대상체에게 실질적으로 동시에 상기 구성요소를 방출하는 단일 투약 형태로 함께 제형화될 때, 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 및 치료제(들)의 그러한 병용의 동시 투여; 그러한 구성요소가 상기 대상체에 의해 실질적으로 동시에 복용되며, 그 결과 상기 구성요소가 상기 대상체에게 실질적으로 동시에 방출되는 별개의 투약 형태로 서로 떨어져 제형화될 때, 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 및 치료제(들)의 그러한 병용의 실질적 동시 투여; 그러한 구성요소가 각각의 투여 사이의 상당한 시간 간격으로 상기 대상체에 의해 연속적인 시간에서 복용되며, 그 결과 상기 구성요소가 상기 대상체에게 실질적으로 상이한 시간에서 방출되는 별개의 투약 형태로 서로 떨어져 제형화될 때, 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시의 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 및 치료제(들)의 그러한 병용의 순차 투여; 여기서 각각의 일부는 동일 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0381] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 암 또는 암 전이를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 제2 요법과 병용하여 본 발명의 제약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다: 세포독성 화학요법, 면역요법, 소분자 키나제 억제제 표적 요법, 수술, 방사선 요법, 및 줄기 세포 이식. 다양한 구현예에서, 병용 요법은 특이적 종양 항원에 대한 고갈 항체를 사용하는 치료; 항체-약물 접합체를 사용하는 치료; 공동자극 또는 공동억제 분자(면역 관문) 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, OX-40, CD137, TIGIT, GITR, LAG3, TIM-3, CD47, SIRP α , ICOS, 및 VISTA에 대한 효능적, 길항적, 또는 차단 항체를 사용하는 치료; 이중특이적 T 세포 관여 항체(BiTE®) 예컨대 블리나투모맙을 사용하는 치료; 생물학적 반응 조절제 예컨대 TNF 계열, IL-1, IL-4, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF, IFN- α , IFN- β 및 IFN- γ 의 투여를 수반하는 치료; 치료적 백신 예컨대 시푸류셀-T를 사용하는 치료; 수지상 세포 백신, 또는 종양 항원 펩티드 백신을 사용하는 치료; 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포를 사용하는 치료; CAR-NK 세포를 사용하는 치료; 종양 침윤 림프구(TIL)를 사용하는 치료; 입양 전달된 항종양 T 세포(생체의 확장 및/또는 TCR 트랜스제닉)를 사용하는 치료; TALL-104 세포를 사용하는 치료; 및 면역자극성 제제 예컨대 톨(Toll)-유사 수용체(TLR: TLR7, TLR8, 및 TLR 9) 효능제 CpG 및 이미퀴모드를 사용하는 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며; 여기서 병용 요법은 종양 세포의 증가된 이펙터 세포 사멸을 제공하며, 즉, 시너지는 공동-투여될 때 다중특이적 길항제 분자 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자와 면역요법 사이에 존재한다.

[0382] 다양한 구현예에서, 병용 요법은, 동일한 제약학적 조성물로 또는 별도의 제약학적 조성물로, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 및 제2 제제 조성물을 동시에 투여하는 것을 포함한다. 다양한 구현예에서, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 조성물 및 제2 제제 조성물은 순차적으로 투여되며, 즉, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 조성물은 제2 제제 조성물의 투여 이전에 또는 이후에 투여된다.

[0383] 다양한 구현예에서, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 조성물 및 제2 제제 조성물의 투여는 동시적이며, 즉, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 조성물 및 제2 제제 조성물의 투여 기간은 서로 중복된다.

[0384] 다양한 구현예에서, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 조성물 및 제2 제제 조성물의 투여는 비-동시적이다. 예를 들어, 다양한 구현예에서, 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자 조성물의 투여는 제2 제제 조성물이 투여되기 이전에 종결된다. 다양한 구현예에서, 제2 제제 조성물의 투여는 이작용성 길항제 분자 조성물이 투여되기 이전에 종결된다.

도면의 간단한 설명

[0385] 도 1은 본 발명의 대표적인 다중특이적 길항제 분자를 도시한다. "액티빈-결합 폴리펩티드"는, 이러한 개략도에 예시된 바와 같이, 액티빈(즉, 액티빈 A, 액티빈 B 또는 액티빈 AB) 및/또는 액티빈-관련 리간드(즉, GDF8 또는 GDF11)에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 지칭하며, 이는 1) 항-액티빈 항체(항-액티빈 A 항체 및 항-액티빈 B 항체를 포함함), 항-액티빈 항체의 단편, 야생형 액티빈 유형 2A 수용체(ActRIIA) 또는 액티빈 유형 2B 수용체(ActRIIB) 세포의 도메인(ECD), 변형된 ActRIIA 및 ActRIIB 세포의 도메인, 야생형 및 변형된 천연 액티빈-결합 단백질 예컨대 폴리스타틴, 폴리스타틴-유사 단백질 및 프로펩티드, 및 액티빈 및/또는 액티빈-관련 리간드와 결합하고 이를 격리할 수 있는 파아지 디스플레이-유래된 폴리펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "TGF- β -결합 폴리펩티드"는, 이러한 개략도에 예시된 바와 같이, TGF- β (즉, TGF- β 1, TGF- β 2 또는 TGF- β 3)에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 지칭하며, 이는 항-TGF- β 항체, 항-TGF- β 항체의 단편, 야생형 TGF- β 유형-2 수용체(TGF β RIIA 및 TGF β RIIB를 포함함)의 세포의 도메인(ECD), 변형된 TGF β RIIA 및 TGF β RIIB 세포의 도메인, 및 TGF- β 에 결합하고 이를 중화시킬 수 있는 파아지 디스플레이-유래된 길항적 폴리펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "링커"는, 이러한 개략도에 도시된 바와 같이, 이중특이적 및 다중특이적 분자를 생성하기 위해 상이한 폴리펩티드 융합 파트너를 융합하기 위한 다양한 방법을 지칭하며, 이는 임의의 펩티드 링커 또는 화학적 링커의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

도 2는 본 발명의 2개의 이작용성 길항제 분자를 상이한 구성(도 2a 및 2b)으로 도시하며 여기서 액티빈-결합 폴리펩티드는 액티빈 수용체 ECD이고 TGF- β -결합 폴리펩티드는 Fc 도메인을 통해 부착되는 TGF- β 수용체 ECD이다.

도 3A 및 도 3B는 본 발명의 2개의 대표적인 이작용성 길항제 분자를 도시하며 여기서: (A) 액티빈-결합 폴리펩

티드는 항-액티빈 항체이고 TGF- β -결합 폴리펩티드는 항-액티빈 항체의 중쇄 CH3에 링커를 통해 부착되는 TGF- β 수용체 ECD이거나; (B) TGF- β -결합 폴리펩티드는 항-TGF- β 항체이고 액티빈-결합 폴리펩티드는 항-TGF- β 항체의 중쇄 CH3에 링커를 통해 부착되는 액티빈 수용체 ECD이다. 대안적인 구현예에서, TGF- β 수용체 ECD(또는 TNF 수용체 ECD)는 항체의 중쇄 가변 영역(VH)에서 링커를 통해 항-액티빈 항체(또는 항-TGF- β 항체)에 부착된다. 대안적인 구현예에서, TGF- β 수용체 ECD(또는 액티빈 수용체 ECD)는 항체의 경쇄 가변 영역(VL)에서 링커를 통해 항-액티빈 항체(또는 항-TGF- β 항체)에 부착된다. 대안적인 구현예에서, TGF- β 수용체 ECD(또는 TNF 수용체 ECD)는 항체의 중쇄 CH3, VL, 또는 VH 부위보다 내부 부위에서 링커를 통해 항-액티빈 항체(또는 항-TGF- β 항체)에 부착된다.

도 4는 본 발명의 이작용성 길항제 분자를 이중특이적 항체의 형태로 도시하며 여기서 액티빈-결합 폴리펩티드는 항-액티빈 A 항체의 가변 영역(V_L 및 V_H)에 의해 표현되고 TGF- β -결합 폴리펩티드는 항-TGF- β 항체의 가변 영역(V_L 및 V_H)에 의해 표현된다. 도 4의 이중특이적 항체는 항-TGF- β 항체 및 항-액티빈 항체로부터 가변 영역을 포함하는 이중특이적 항체가 도 4에 도시된 바와 같은 예와 다른 다양한 구성으로 제작될 수 있음에 따라 단지 예이다.

도 5는 면역 관문 억제제 폴리펩티드(예를 들어, 항-PD-1, 항-PD-L1 또는 항-CTLA-4 항체 중쇄)(융합 파트너 A), 액티빈-결합 폴리펩티드(융합 파트너 B) 및 TGF β 결합 폴리펩티드(융합 파트너 C) 사이의 융합을 통해 T-세포 면역 관문, 액티빈 및 TGF- β 를 억제할 수 있는 본 발명의 대표적인 신규한 이작용성 다중특이적 길항제 분자를 도시한다. "면역 관문 억제제 폴리펩티드"는, 이러한 개략도에 예시된 바와 같이, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4에 결합하고 이를 억제할 수 있는 임의의 길항제 폴리펩티드를 지칭하며, 이는 항-PD1, 항-PDL1 및 항-CTLA4 항체 또는 항체 단편 및 PD-1 유인 수용체 폴리펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "액티빈-결합 폴리펩티드"는, 이러한 개략도에 예시된 바와 같이, 액티빈(즉, 액티빈 A, 액티빈 B 또는 액티빈 AB) 및/또는 액티빈-관련 리간드(즉, GDF8 또는 GDF11)에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 지칭하며, 이는 1) 항-액티빈 항체(항-액티빈 A 항체 및 항-액티빈 B 항체를 포함함), 항-액티빈 항체의 단편, 야생형 액티빈 유형 2A 수용체(ActRIIA) 또는 액티빈 유형 2B 수용체(ActRIIB) 세포외 도메인(ECD), 변형된 ActRIIA 및 ActRIIB 세포외 도메인, 야생형 및 변형된 천연 액티빈-결합 단백질 예컨대 폴리스타틴, 폴리스타틴-유사 단백질 및 프로펩티드, 및 액티빈 및/또는 액티빈-관련 리간드에 결합하고 이를 격리할 수 있는 파아지 디스플레이-유래된 폴리펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "TGF β 결합 폴리펩티드"는, 이러한 개략도에 예시된 바와 같이, TGF β (즉, TGF β 1, TGF β 2 또는 TGF β 3)에 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 지칭하며, 이는 항-액티빈 항체, 항-TGF β 항체의 단편, 야생형 TGF β 유형-2 수용체(TGF β RIIA 및 TGF β RIIB를 포함함)의 세포외 도메인(ECD), 변형된 TGF β RIIA 및 TGF β RIIB 세포외 도메인, 및 TGF β 에 결합하고 이를 중화시킬 수 있는 파아지 디스플레이-유래된 길항제 폴리펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "링커"는, 이러한 개략도에 도시된 바와 같이, 이중특이적 및 다중특이적 분자를 생성하기 위해 상이한 폴리펩티드 융합 파트너를 융합하기 위한 다양한 방법을 지칭하며, 이는 임의의 펩티드 링커 또는 화학적 링커의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

도 6A 및 도 6B는 본 발명의 2개의 대표적인 이작용성 길항제 분자를 도시하며 여기서: (A) 면역 관문 억제제 폴리펩티드는 항-PD-1 항체이고, 액티빈-결합 폴리펩티드는 항-PD-1 항체의 중쇄 CH3에 링커를 통해 부착되는 액티빈 수용체 ECD이고 TGF- β -결합 폴리펩티드는 액티빈 수용체 ECD에 링커를 통해 부착되는 TGF- β 수용체 ECD이거나; (B) 면역 관문 억제제 폴리펩티드는 항-CTLA-4 항체이고, 액티빈-결합 폴리펩티드는 항-CTLA-4 항체의 중쇄 CH3에 링커를 통해 부착되는 액티빈 수용체 ECD이고 TGF- β -결합 폴리펩티드는 액티빈 수용체 ECD에 링커를 통해 부착되는 TGF- β 수용체 ECD이다.

도 7은 다중특이적 길항제 분자 A115, A116, A117 및 A118이 세포 기반 검정에서 액티빈 A 및 액티빈 B를 강력하게 중화한다는 것을 보여주는 선 그래프를 도시한다. IC₅₀ 값은 프리즘(Prism) 소프트웨어(GraphPad Software)를 사용하여 계산되고 플롯팅되었다.

도 8은 다중특이적 길항제 분자 A115, A116, A117 및 A118이 세포 기반 검정에서 TGF- β 1 및 TGF- β 3을 강력하게 중화한다는 것을 보여주는 선 그래프를 도시한다. IC₅₀ 값은 프리즘 소프트웨어(GraphPad Software)를 사용하여 계산되고 플롯팅되었다.

도 9는 다중특이적 길항제 분자 A115, A116, A117 및 A118이 세포 기반 검정에서 GDF-8 및 GDF-11을 강력하게 중화한다는 것을 보여주는 선 그래프를 도시한다. IC₅₀ 값은 프리즘 소프트웨어(GraphPad Software)를 사용하여 계산되고 플롯팅되었다.

도 10 내지 도 12는 A549 인간 비-소세포 폐암 세포 배양물에서 세포 이동 및 콜로니(colony) 형성에 대한 다중특이적 길항제 A116의 억제 효과를 도시한다.

도 13은 블레오마이신-유도된 폐 섬유증의 마우스 모델에서 H&E 염색된 폐 절편의 조직학적 이미지 및 폐 절편의 애쉬크로프트 점수를 도시한다. 데이터는 A116에 의한 TGF- β 및 액티빈의 이중 억제가 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 현저하게 감소시킨 반면 액티빈 억제제 ActRIIA-Fc 또는 TGF- β 차단제 TGFRII-Fc가 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 적당하게 억제했다는 것을 나타낸다. 애쉬크로프트 점수의 분석은 A116 치료가 ActRIIA-Fc 치료 또는 TGFRII-Fc 치료와 비교하여 폐 섬유증의 더 큰 감소를 야기했다는 것을 드러냈다.

도 14는 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 갖는 마우스로부터의 폐 절편에서 콜라겐 침착 영역의 정량 분석에 대한 막대 그래프 및 마손(Masson)의 트리크롬 염색된 폐 절편의 조직학 이미지를 도시한다. 데이터는 A116이 블레오마이신-유도된 폐 섬유증 모델에서 ActRIIA-Fc 또는 TGFRII-Fc보다 더 효과적으로 콜라겐 침착을 약화시켰다는 것을 입증한다.

도 15는 대조군(control) 및 블레오마이신-처리된 마우스로부터의 폐 절편에서 섬유증에 대한 마커인 α -SMA의 면역화학적 염색의 조직학 이미지를 도시한다. 폐 절편은 HRP-라벨링된 이차 항체와 함께 일차 항- α SMA 항체로 면역화학적으로 염색되었다. 결과는 A116이 블레오마이신 마우스의 폐에서 α -SMA의 유도를 방지할 시 ActRIIA-Fc 또는 TGFRII-Fc보다 더 효과적이었다는 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0386] 다음의 실시예는 본 개시를 보다 완전히 예시하기 위해 제공되지만 그것의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 않는다.

[0387] 실시예 1

[0388] 본 개시의 다중특이적 및/또는 이작용성 다중특이적 길항제 분자는 당업자에게 잘 알려진 재조합 DNA 기술에 따라 제조될 수 있다. 이러한 실시예에서, 이작용성 길항제 분자의 제조가 일반적으로 설명된다.

[0389] 다양한 신규한 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항적 폴리펩티드를 인코딩하는 cDNAs는 유전자 합성을 통해 생성되었고 포유류 발현 플라스미드로 서브클로닝되었다. CHO 세포는 개별 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 폴리펩티드 길항제를 인코딩하는 포유류 발현 플라스미드로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염되었다. 일시적으로 형질감염된 CHO 세포 또는 안정적으로 형질감염된 CHO 풀(pool)은 6일 내지 8일 동안 32°C의 CO₂ 진탕 인큐베이터에서 고밀도 현탁 배양물로 성장되었다. 배양물 배지는 0.22 μ m 필터 유닛(Millipore Corporation, MA)을 통과한 후 수집되었다. 재조합으로 발현된 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 폴리펩티드는 AKTA PFLC 시스템(GE Healthcare)을 사용하여 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 통해 배양물 배지로부터 정제되었다.

[0390] 실시예 2

[0391] 인간 리간드 또는 표적 단백질에 대한 개별 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제의 결합 활성은 Octet RED96(FortéBIO, Pall Corporation, USA)를 사용하여 생물층 간섭계(biolayer interferometry; BLI)에 의해 측정되었다. 결합 분석은 먼저 폴리펩티드 다중특이적 또는 이작용성 다중특이적 길항제를 바이오센서에 포획함으로써 수행되었다. 결합 및 해리 속도를 측정하기 위해, 폴리펩티드 길항제-포획된 바이오센서는 10분 동안 1x 동력학 완충액에서 희석된 다음에 10-20분 동안 1x 동력학 완충액에서 희석되는 상이한 농도의 특이적 리간드 또는 표적 단백질(예컨대 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB, 마이오스타틴, GDF-8, GDF-11, TGF- β 1, TGF- β 3, PD1 및 CTLA4)을 함유하는 웰(well)에 침지되었다. 폴리펩티드 길항제-포획된 센서는 또한 포획된 폴리펩티드 길항제의 자연 해리(natural dissociation)를 보상하기 위해 단일 참조 공제를 허용하도록 1x 동력학 완충액을 함유하는 웰에 침지되었다. 결합 센서그램은 바이오센서 상의 8-채널 검출 방식을 사용하여 수집되었다. 데이터는 포르테바이오(FortéBIO) 데이터 획득 소프트웨어 v11.1(FortéBIO, Pall Corporation, USA)를 사용하여 획득 및 분석되었다.

[0392] 다중특이적 길항제 분자 A115, A116, A117 및 A118의 결합 친화도는 BLI 분석을 사용하여 조사되었다. 표 10에 도시된 바와 같이, 다중특이적 폴리펩티드 길항제 A115, A116, A117 및 A118은 고친화도로 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB, GDF-8, GDF-11, TGF- β 1 및 TGF- β 3를 포함하는 TGF- β 슈퍼패밀리의 서브세트에 선택적으로 결합할 수 있었다. A116과 다른 배열로 조작되는 다중특이적 폴리펩티드 길항제인 A216은 그것의 리간드 결합에 대해

검사되었고, 데이터는 A216이 A116와 유사한 높은 결합 친화도를 갖는 것을 입증하였다. 따라서, 상이한 배열로 조작되는 다중특이적 폴리펩티드 길항제는 고-친화도 리간드 결합을 달성할 수 있다.

표 10

결합 친화도 KD (M)							
	액티빈 A	액티빈 B	액티빈 AB	GDF-8	GDF-11	TGF-β1	TGF-β3
A115	~1.18E-11	~1.0E-12	~1.0E-12	~1.0E-12	~6.06E-09	~4.43E-10	~1.0E-12
A116	~1.0E-12	~1.0E-12	~1.0E-12	~1.0E-12	~8.35E-09	~4.07E-10	~1.0E-12
A117	~1.95E-10	~1.26E-10	~5.17E-12	~5.17E-12	~6.12E-09	~5.34E-10	~1.0E-12
A118	~1.0E-12	~1.0E-12	~1.0E-12	~1.0E-12	~9.15E-09	~6.12E-10	~1.0E-12
A216	~1.12E-10	~1.0E-12	~1.0E-12	~1.95E-12	~5.0E-12	~1.0E-12	~2.1E-12

더욱이, 항체-기반 다중특이적 길항제 A155 및 A167의 리간드 결합 친화도는 BLI 분석을 사용하여 조사되었다. 표 11에 도시된 바와 같이, A155 및 A167은 높은 친화도로 액티빈 A, TGF-β1 및 TGF-β3에 결합할 수 있었다.

표 11

	액티빈 A 결합 친화도 (KD M)	TGF-β1 결합 친화도 (KD M)	TGF-β3 결합 친화도 (KD M)
A155	~3.0E-10	~1.0E-12	~2.0E-08
A167	~2.0E-10	~1.0E-12	~6.0E-08

실시예 3

Smad2/3 신호전달 검정. Smad2/3 신호전달을 감지할 수 있는 조작된 루시퍼라제 리포터 세포주 C2C12-CAGA-luc는 세포 배양물에서 리간드 신호전달 활성을 측정하기 위해 사용되었다. 다중특이적 길항제의 중화 활성을 측정하기 위해, 2 nM의 인간 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 AB, 마이오스타틴, GDF-11, TGF-β1, 또는 TGF-β3은 실온에서 1시간 동안 0.00004 nM, 0.0004 nM, 0.004 nM, 0.04 nM, 0.4 nM, 4 nM, 40 nM 및 400 nM에서 각각의 개별 길항제의 농도를 증가시키면서 사전인큐베이션되었고, 그 다음, 사전인큐베이션된 반응 혼합물은 C2C12-CAGA-luc 리포터 세포 배양물에 첨가되었다. 37°C의 CO2 인큐베이터에서 5시간 동안 인큐베이션 후, 리포터 배양물의 루시퍼라제 활성은 LuminoSkan Ascent(Thermo Scientific)를 사용하여 측정되었다. IC₅₀ 값은 프리즘 소프트웨어(GraphPad Software)를 사용하여 분석되고 플롯팅되었다.

도 6 내지 도 8에 도시된 바와 같이, 이작용성 다중특이적 길항제 A115, A116, A117 및 A118 A-119 및 A-120은 세포 기반 검정에서 액티빈 A 및 액티빈 B(도 6), TGF-β1 및 TGF-β3(도 7), 및 GDF-8 및 GDF-11(도 8)을 강력하게 중화시킨다.

실시예 4

상승된 액티빈 및 TGF-β는 암 세포 이동 및 전이와 연루되어 있다. 액티빈 및 TGF-β 둘 다는 종양 미세환경에서 고도로 상향조절되고 종양 미세환경에서 액티빈 및 TGF-β의 병행(parallel) 상향조절은 널리 문서화되어 있다. 종양 미세환경에서 액티빈 A 및 TGF-β1의 병렬 상향조절을 모방하기 위해, 액티빈 A 및 TGF-β1은 A549 폐암 세포 배양물에 함께 첨가되었다. 이러한 조건 하에서, 암 세포 이동에 대한 A116, 액티빈 및 TGF-β의 다중특이적 길항제인 A116의 효과는 세포 이동 검정에서 ActRIIA-Fc(액티빈 억제제) 및 TGFRII-Fc(TGF-β 억제제) 각각과 비교하여 조사되었다.

[0403] 암 세포 이동 검정. 암 세포 이동에 대한 액티빈 및 TGF- β 의 다중특이적 길항제의 효과를 조사하기 위해, 세포 단일층 스크래치 검정이 A549 인간 비-소세포 폐암 세포를 사용하여 수행되었다. A549 암 세포는 다중-웰 플레이트에 분주되었고 37°C의 CO₂ 인큐베이터에서 10% 우태 혈청(FBS)으로 보충되는 DMEM에서 단일층 배양물로 성장되었다. 세포가 90% 합류(confluence)에 도달했을 때, 배양물은 각각의 웰에 걸쳐 세포 단일층 상에 상처 틈새를 생성하기 위해 200 μ L 피펫 팁으로 스크래치되었다. 그 다음, 배양물은 다음 제제의 첨가하거나 첨가하지 않고 0.2% FBS로 보충되는 DMEM으로 전환되었다: 1) 없음(대조군), 2) 액티빈 A(50 ng/mL) + TGF- β 1(5 ng/mL), 3) 액티빈 A(50 ng/mL) + TGF- β 1(5 ng/mL) + ActRIIA-Fc(2.5 μ g/mL), 4) 액티빈 A(50 ng/mL) + TGF- β 1(5 ng/mL) + TGFRII-Fc(2.5 μ g/mL), 및 5) 액티빈 A(50 ng/mL) + TGF- β 1(5 ng/mL) + A116(2.5 μ g/mL). 치료 후 48 시간에서, 세포 배양물은 디지털 카메라를 장착한 도립 현미경을 사용하여 촬영되었다.

[0404] 도 10은 A549 폐암 세포의 이동에 대한 다작용성 펩티드 길항제 A116의 효과를 도시한다. 패널 A에 도시된 바와 같이, 스크래치 갭은 48 시간의 인큐베이션에서 미처리된 A549 대조군 배양물에 크게 남아 있었다. 대조적으로, 병용된 액티빈 A 및 TGF- β 1 치료의 경우, 스크래치 갭은 48 시간의 인큐베이션에서 완전히 폐쇄되었으며, 이는 액티빈 A 및 TGF- β 1이 A549 폐암 세포의 이동을 극적으로 가속화했다는 것을 나타낸다. 동일한 조건 하에서, ActRIIA-Fc에 의한 액티빈 A의 억제 또는 TGFRII-Fc에 의한 TGF- β 1의 억제는 48 시간의 인큐베이션에서 스크래치 갭의 폐쇄를 방지할 수 없었으며(패널 C 및 D), 액티빈 A 또는 TGF- β 1을 단독으로 억제하는 것은 액티빈 A 및 TGF- β 1 둘 다가 상승된 때 가속화된 암 세포 이동을 방지하기에 충분하지 않았다는 것을 시사한다. 그러나, 높은 액티빈 및 TGF- β 1의 존재에서, 다중특이적 길항제 A116의 첨가는, A216-처리된 배양물의 스크래치 갭의 크기가 미처리된 대조군 배양물의 그것과 대략 동일하게 남아 있었으므로, A549 암 세포 배양물에서 스크래치 갭의 협소화를 매우 효과적으로 방지하였다(패널 E). 이들 결과는 다중특이적 길항제 A116이 병행하여 액티빈 A 및 TGF- β 에 의해 매개되는 가속화된 암 세포 이동을 억제할 수 있다는 점을 입증한다. 결과는 본 발명에 개시되는 액티빈 및 TGF- β 의 신규한 다중특이적 길항제가 이들 새로운 길항제가 종양 미세환경에서 상승된 액티빈 및 TGF- β 를 동시에 차단함으로써 암 세포 이동 및 전이를 보다 효과적으로 방지할 수 있음에 따라 암 전이를 치료하는 것에 대한 유망한 새로운 접근법을 나타낼 수 있다는 것을 시사한다.

[0405] 실시예 5

[0406] 액티빈 A 및 TGF- β 의 발현 수준은 폐암을 포함하는 다양한 유형의 악성종양에서 병행하여 상승된다는 것이 문헌에 문서화되어 있다. 암 세포의 종양형성 잠재력에 대한 액티빈 및 TGF- β 의 다중특이적 길항제의 영향을 평가하기 위해, 콜로니 형성 검정이 인간 A549 비-소세포 폐암 세포에서 수행되었다. 암 미세환경에서 상승된 액티빈 및 TGF- β 를 모방하기 위해, 외인성 액티빈 A 및 TGF- β 1이 A549 폐암 세포 배양물에서 세포 배양 배지에 함께 첨가되었으며, 다중특이적 폴리펩티드 길항제 A116의 효과는 콜로니 형성 검정에서 ActRIIA-Fc 및 TGFRII-Fc 각각과 비교하여 조사되었다.

[0407] 암 세포 콜로니 형성 검정. 암 세포의 종양형성 잠재력에 대한 액티빈 및 TGF- β 의 다중특이적 길항제의 효과를 조사하기 위해, 콜로니 형성 검정이 A549 인간 폐암 세포 배양물에서 수행되었다. A549 폐암 세포는 0.2% FBS로 보충되는 DMEM에서 웰 당 ~500 세포의 밀도로 6-웰 플레이트에 분주되었고 다음의 제제의 존재에서 14일 동안 인큐베이션되었다: 1) 액티빈 A(50 ng/mL) + TGF- β 1(5 ng/mL), 2) 액티빈 A(50 ng/mL) + TGF- β 1(5 ng/mL) + ActRIIA-Fc(2.5 μ g/mL), 3) 액티빈 A(50 ng/mL) 및 TGF- β 1(5 ng/mL) + TGFRII-Fc(2.5 μ g/mL), 및 4) 액티빈 A(50 ng/mL) 및 TGF- β 1(5 ng/mL) + A116(2.5 μ g/mL). 배양 배지는 주당 2회 교체되었고, 콜로니 밀도는 콜로니 당 >50 세포로서 정의되는 콜로니 형성과 함께 14일째에 계수되었다. 대표적인 현미경적 이미지는 디지털 카메라로 촬영되었다.

[0408] 도 11은 외인성으로 첨가된 액티빈 A 및 TGF- β 1의 존재에서 A549 콜로니 형성에 대한 A116의 효과를 도시한다. 패널 A-D에 도시된 바와 같이, A549 콜로니의 밀도는 ActRIIA-Fc, TGFRII-Fc 또는 A116으로 처리된 배양물에서 더 낮았으며, 액티빈 또는 TGF- β 를 억제하는 것이 콜로니 형성에 억제 효과를 가졌다는 것을 시사한다. 그러나, A549 콜로니 형성에 대한 A116의 억제 효과는 ActRIIA-Fc 또는 TGFRII-Fc의 그것과 비교하여 상당히 더 컸으며, 이는 A116에 의한 액티빈 A 및 TGF- β 1의 병행 억제가 A549 암 세포에 의한 콜로니 형성을 억제할 시 더 효과적이었다는 것을 나타낸다(도 12). A116의 강화된 항-종양형성 효과는 본 발명에 개시되는 액티빈 및 TGF- β 의 신규한 다중특이적 길항제가 암 치료를 위한 유망한 새로운 접근법을 나타낸다는 것을 시사한다.

[0409] 실시예 6

[0410] TGF- β 는조직 섬유증의 주요 동인(major driver)이고 및 TGF- β 매개된 Smad2/3 신호전달은 섬유증의 병인에서 중추적인 역할을 한다. TGF- β 와 마찬가지로, 액티빈 A 뿐만 아니라 액티빈 B는 또한 Smad2/3 신호전달을 매개

하고 섬유증의 병인에서 중요한 역할을 한다. TGF- β 및 액티빈 A는 섬유성 질환 조직에서 병행하여 상향조절되고 상승된 TGF- β 및 액티빈 A는 콜라겐 과잉생산 및 세포외 기질 침착을 자극함으로써 질환 진행을 촉진시키기 위해 협력하여 행동한다는 것이 밝혀졌다. 섬유증에서 TGF- β 및 액티빈의 병행 관여로 인해, 상승된 TGF- β 및 액티빈의 이중 표적화는 치료 효능을 개선할 수 있다. 따라서, 섬유성 질환을 더 효과적으로 퇴치하기 위해, TGF- β 및 액티빈을 동시에 억제할 수 있는 신규한 길항제를 탐구하는 것이 중요하다.

[0411] 이러한 실시예에서, TGF- β 및 액티빈을 동시에 중화시킬 수 있는 신규한 폴리펩티드-기반 다중특이적 길항제인 A116은 마우스에서 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 약화시키는 그것의 능력에 대해 액티빈-중화 단백질인 ActRIIA-Fc 및 TGF- β -중화 단백질인 TGFRII-Fc 각각과 비교하여 평가되었다.

[0412] 블레오마이신-유도 폐 섬유증 마우스 모델 연구. 동물을 수반하는 모든 절차는 동물 관리 기관 위원회에 의해 승인되었다. 8-주령 수컷 C57BL/6 마우스는 Jackson Laboratories로부터 구입되었다. 마우스는 12시간의 명/암 주기로 유지되었고 물 및 설치류 실험실 먹이에 임의로 접근하였다. 마우스는 치료를 받기 전에 1주일 동안 순응되었다. 블레오마이신(Sigma)은 멸균 0.9% 식염수에 용해되었고 동물 당 0.5mg/kg의 단일 용량으로 투여되었다. 대조군 동물은 식염수만을 받았다. 모든 동물은 0일차에 블레오마이신 또는 식염수의 기관내 주사(IT) 점적 주입을 받았다. 마우스는 무작위로 다음 그룹에 할당되었다: (1) IT 식염수(대조군); (2) IT 블레오마이신(블레오마이신), (3) ActRIIA-Fc 처리를 갖는 IT 블레오마이신(블레오마이신 + ActRIIA-Fc-Fc); (4) TGFRII-Fc를 갖는 IT 블레오마이신(블레오마이신 + TGFRII-Fc); (4) IT 블레오마이신 with A116 처리를 갖는 IT 블레오마이신(블레오마이신 + A116). -2일째부터, ActRIIA-Fc, TGFRII-Fc, 및 A-120은 각각의 제제의 분자량으로 정규화되는 바와 같은 5 내지 10 mg/kg 사이의 용량에서 SC 투여를 통해 주당 1회 개별 마우스 그룹 각각에 제공되었다. 2주간의 치료 후, 동물은 희생되었고, 우측 폐 조직은 카세트에 수집되었고 중성 완충 포르말린에 고정되었다. 조직학적 평가를 위해, 샘플은 등급화된 에탄올 시리즈에서 탈수되었고, 자일렌에서 정화되었고 파라핀에 포매되었다. 4-6 μ m 두께의 절편이 절단되었고 헤마톡실린 및 에오신(H&E), 마손(Masson)의 트리크롬(TM) 및 HRP와 커플링되는 항-알파-SMA 항체로 염색되었다. 섬유성 폐 손상은 애쉬크로프트 점수 체계를 통해 조직학적으로 평가되었다(Hübner 등의 2008. PMID: 18476815; DOI: 10.2144/000112729). 애쉬크로프트 점수는 10X의 배율에서 분석되었다.

[0413] 도 13은 블레오마이신-유도된 폐 섬유증의 마우스 모델에서 H&E-염색된 폐 절편 및 폐 절편의 애쉬크로프트 점수를 도시한다. 데이터는 A116에 의한 TGF- β 및 액티빈의 이중 억제가 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 현저하게 감소시킨 반면 액티빈 억제제 ActRIIA-Fc 또는 TGF- β 차단제 TGFRII-Fc가 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 적당하게 억제했다는 것을 나타낸다. 애쉬크로프트 점수의 분석은 A116 치료가 ActRIIA-Fc 치료 또는 TGFRII-Fc 치료와 비교하여 폐 섬유증의 더 큰 감소를 야기했다는 것을 드러냈다.

[0414] 도 14는 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 갖는 마우스로부터의 폐 절편에서 콜라겐 침착 영역의 정량 분석에 대한 막대 그래프 및 마손(Masson)의 트리크롬 염색된 폐 절편의 조직학 이미지를 도시한다. 데이터는 A116이 블레오마이신-유도된 폐 섬유증 모델에서 ActRIIA-Fc 또는 TGFRII-Fc보다 더 효과적으로 콜라겐 침착을 약화시켰다는 것을 입증한다.

[0415] 도 15는 대조군 및 블레오마이신-처리된 마우스로부터의 폐 절편에서 섬유증에 대한 마커인 α -SMA의 면역화학적 염색의 조직적 이미지를 도시한다. 폐 절편은 HRP-라벨링된 이차 항체와 함께 일차 항- α SMA 항체로 면역화학적으로 염색되었다. 결과는 A116이 블레오마이신 마우스의 폐에서 α -SMA의 유도를 방지할 시 ActRIIA-Fc 또는 TGFRII-Fc보다 더 효과적이었다는 것을 나타낸다.

[0416] 종합해 보면, 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 갖는 마우스로부터의 실험 데이터는 A116이 섬유증을 방지할 시 ActRIIA-Fc 또는 TGFRII-Fc보다 더 효과적인 것으로 입증하였다. 블레오마이신 마우스 모델에서 A116에 의한 액티빈 및 TGF- β 의 이중 억제 상에서 보이는 강화된 항-섬유증 효과는 A116 및 본 발명의 액티빈 및 TGF- β 의 다른 신규한 다중특이적 길항제가 섬유성 질환을 퇴치하는 것에 대한 더 유용한 치료적 접근법을 나타낼 수 있다는 것을 시사한다.

[0417] 본원에 개시되고 청구되는 모든 물품 및 방법은 본 발명에 비추어 과도한 실험 없이 이루어지고 실행될 수 있다. 본 발명의 물품 및 방법은 바람직한 구현예의 관점에서 설명되었지만, 변형은 본 발명의 사상 및 범위로 부터 벗어나는 것 없이 물품 및 방법에 적용될 수 있다는 점이 당업자에게 명백할 것이다. 당업자에게 명백한 모든 그러한 변형 및 등가물은, 현재 존재하든 나중에 개발되든, 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 명세서에 언급되는 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자의 수준을 나타낸다. 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물은 모든 목적을 위해

전체적으로 참조에 의해 그리고 마치 각각의 개별 공보가 임의의 및 모든 목적을 위해 전체적으로 참조로 통합 되도록 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본원에 통합된다. 적절하게 본원에 예시적으로 설명되는 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소(들)의 부재에서 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구현에 및 선택적 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시되는 개념의 수정 및 변형은 당업자에 의해 재분류될 수 있고, 그러한 수정 및 변형은 청구범위에 의해 정의되는 바와 같은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되다는 점이 이해되어야 한다.

[0418] 서열 목록

- [0419] 첨부된 서열 목록에 나열되는 핵산 및 아미노산 서열은, 37 C.F.R. 1.822에 정의된 바와 같은, 뉴클레오타이드 염기에 대한 표준 문자 약어 및 아미노산에 대한 3문자 코드를 사용하여 표시된다.
- [0420] 서열번호: 1-9는 다양한 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드의 아미노산 서열이다.
- [0421] 서열번호: 10 및 14는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0422] 서열번호: 11 및 15는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0423] 서열번호: 12 및 16은 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0424] 서열번호: 13 및 17은 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0425] 서열번호: 18-21은 다양한 TGF- β 리간드의 아미노산서열이다.
- [0426] 서열번호: 22는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0427] 서열번호: 23은 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0428] 서열번호: 24는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0429] 서열번호: 25는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0430] 서열번호: 26, 30, 38 및 42는 PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0431] 서열번호: 27, 31, 39 및 43은 PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0432] 서열번호: 28, 32, 40 및 44는 PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0433] 서열번호: 29, 33, 41 및 45는 PD-1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0434] 서열번호: 34는 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0435] 서열번호: 35는 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0436] 서열번호: 36은 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0437] 서열번호: 37은 CTLA-4 리간드에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0438] 서열번호: 46 및 50은 PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0439] 서열번호: 47 및 51은 PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0440] 서열번호: 48 및 52는 PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0441] 서열번호: 49 및 53은 PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 다양한 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이다.
- [0442] 서열번호: 54-71은 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하고 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하

는 다양한 다중특이적 길항제 분자의 아미노산 서열이다.

- [0443] 서열번호: 72-84는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 또는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 다중특이적 길항제 분자의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0444] 서열번호: 85-120은 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드, TGF- β 리간드, 및 PD-1 리간드 또는 CTLA-4 리간드 또는 PD-L1 리간드에 특이적으로 결합하는 이작용성 다중특이적 길항제 분자의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0445] 서열번호: 121은 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드에 특이적으로 결합하고 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 다중특이적 길항제 분자의 아미노산 서열이다.
- [0446] 서열번호: 122는 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 또는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 다중특이적 길항제 분자의 중쇄의 아미노산 서열이다.
- [0447] 서열번호: 123은 액티빈 또는 액티빈-관련 리간드 또는 TGF- β 리간드에 특이적으로 결합하는 다중특이적 길항제 분자의 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0448] 서열번호: 124-143은 다양한 펩티드 링커 서열의 아미노산 서열이다.
- [0449] 서열 목록

인간 ActRIIA-ECD

ETQECLFFNANWEKDRNTQTGVPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINC
YDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTTPKPP (서열번호: 1)

인간 ActRIIB-ECD

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNC
YDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 2)

인간 폴리스타틴 315

GNCWLRQAKNGRCQVL YKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCI
PCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKGPCGLDGKTYRNECALLKA
RCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGN
DGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLC
DELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCNSISEDTEEEEEDED
QDYSFPISSILEW (서열번호: 3)

인간 폴리스타틴 Δ HBS (변형된 폴리스타틴)

GNCWLRQAKNGRCQVL YKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCI
PCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVCAPDCSNITWKGPCGLDGKTYRNECALLKA
CKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGN
DGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLC
DELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCNSISEDTEEEEEDED
QDYSFPISSILEW (서열번호: 4)

인간 폴리스타틴 288

GNCWLRQAKNGRCQVL YKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCI
PCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKGPCGLDGKTYRNECALLKA
RCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGN
DGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLC
DELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCN (서열번호: 5)

변형된 인간 ActRIIB ECD

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDINC
YDRQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 6)

변형된 인간 ActRIIB ECD

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDFNC
CYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 7)

변형된 인간 ActRIIB ECD

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNC
YDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 8)

[0450]

변형된 인간 ActRIIA ECD

GAILGRSETQECLFYNNANWELERTNQTGVPECEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCV
LDDFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS (서열번호: 9)

항-엑티빈 항체 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIIPYNGNTN
SAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNVYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
T KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 10)

항-엑티빈 A 항체 경쇄 아미노산 서열

SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLRVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 11)

항-엑티빈 A 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIIPYNGNTN
SAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMV
TVSS (서열번호: 12)

항-엑티빈 A 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVL (서열번호: 13)

항-엑티빈 A 항체 중쇄 아미노산 서열

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKGLEWIGYILYTGGTSFNPSL
KSRVSMVSGTSKNQFSKLSSVTAADTAAYYCARARSGITFTGIIVPGSFDIWGQGMVTVS
SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHDHPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (서열번호: 14)

[0451]

항-엑티빈 A 항체 경쇄 아미노산 서열

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 15)

항-엑티빈 A 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKGLEWIGYILYTGGTSFNPSL
KSRVSMVSGTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCARARSGITFTGIIVPGSFDIWGQGTMTVTS
S (서열번호: 16)

항-엑티빈 A 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK (서열번호: 17)

인간 TGF-β 수용체 II 동형 1

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTC
DNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCM
KEKKKPGETFFMCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIQVVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYC
YRVNRQQLSSTWETGKTRKLMFSEHCAIILED RSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVG
KGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAER
KTELKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMP
IVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSQVGTARYMAPEVLESRMN
LENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPFPGSKVREHPCVESMKDNVLRD
RGRPEIPSWLNLHQGIQMV CETLTECWDHDPPEARLTAQCV AERFSELEHLDRLSGRSCSEE
KIPEDGSLNTTK (서열번호: 18)

인간 TGF-β 수용체 II-ECD 동형 1 (TGF-β RIIB-ECD)

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV
CAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSSDECND
NIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 19)

[0452]

인간 TGF- β 수용체 II 동형 2

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITL
TVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLL
LVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMFSEHCAIILED
DISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASW
KTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRK
LGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVD
DLANSQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKD
YEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSWLNLHQGIQMVCELTTECWDHDPPEARLT
AQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK (서열번호: 20)

인간 TGF- β 수용체 II-ECD 동형 2 (TGF- β RIIA-ECD)

TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRFS
TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLTVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKC
IMKEKKKPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 21)

항-TGF- β 항체 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDNAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLK (서열번호: 22)

항-TGF- β 항체 경쇄 아미노산 서열

ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 23)

항-TGF- β 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDNAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSS
(서열번호: 24)

항-TGF- β 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGRLEIK (서열번호: 25)

[0453]

항-PD1 항체 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (서열번호: 26)

항-PD1 항체 경쇄 아미노산 서열

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAAYLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 27)

항-PD1 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVT
VSS (서열번호: 28)

항-PD1 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAAYLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKEIK (서열번호: 29)

항-PD1 항체 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRY
YADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGTITVTVSSASTKGP
SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLGLGK (서열번호: 30)

항-PD1 항체 경쇄 아미노산 서열

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 31)

[0454]

항-PD1 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTILVTVSS
(서열번호: 32)

항-PD1 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGTKVEIK (서열번호: 33)

항-CTLA-4 항체 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSTMHVVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTILVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 34)

항-CTLA-4 항체 경쇄 아미노산 서열

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRF
SGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 35)

항-CTLA-4 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSTMHVVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호: 36)

항-CTLA-4 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRF
SGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSSPWTFGQGTKVEIK (서열번호: 37)

[0455]

항-PD1 항체 중쇄 아미노산 서열

EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYF
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHNKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALH NHYTQKSLSLSLGK (서열번호: 38)

항-PD1 항체 경쇄 아미노산 서열

DIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRASLSINTFLNWIYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFS
GSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTLKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 39)

항-PD1 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYF
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호: 40)

항-PD1 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

DIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRASLSINTFLNWIYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFS
GSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFR (서열번호: 41)

항-PD1 항체 중쇄 아미노산 서열

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYA
DTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 42)

항-PD1 항체 경쇄 아미노산 서열

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSTSSSTRVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFP
PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYYAAASSYLSL
TPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (서열번호: 43)

[0456]

항-PD1 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYA
DTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS
(서열번호: 44)

항-PD1 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGKVTVL (서열번호: 45)

항-PD-L1 항체 중쇄 아미노산 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 46)

항-PD-L1 항체 경쇄 아미노산 서열

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 47)

항-PD-L1 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호: 48)

항-PD1 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYHPATFGQGTKVEIK (서열번호: 49)

[0457]

항-PD-L1 항체 중쇄 아미노산 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKY
YVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 50)

항-PD-L1 항체 경쇄 아미노산 서열

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASSRATGIPDRF
SGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYGSLLPWTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 51)

항-PD-L1 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKY
YVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVT
VSS (서열번호: 52)

항-PD1 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASSRATGIPDRF
SGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYGSLLPWTFGGQTKVEIK (서열번호: 53)

A115 아미노산 서열

ETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINC
YDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPGGGGSGGGGS
GGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGS
GGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCS
ITSICEKPQEVCCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKKPGETTF
MCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 54)

[0458]

A116 아미노산 서열

ETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINC
YDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTTPKPPGGGGSGGGGS
GGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG
GGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFP
QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYH
DFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 55)

A140 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNC
YDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSG
GGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG
GGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFM
CSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 56)

A141 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNC
YDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSG
GGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG
GGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQ
LCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHD
FILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 57)

[0459]

A142 아미노산 서열

GNCWLRQAKNGRCQVLKYTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFWWMIFNGGAPNCI
 PCKETCENVDCGPGKKCRMNKKKPRCVCAPDCSNITWKG P V C G L D G K T Y R N E C A L L K A
 R C K E Q P E L E V Q Y Q G R C K K T C R D V F C P G S S T C V V D Q T N N A Y C V T C N R I C P E P A S S E Q Y L C G N
 D G V T Y S S A C H L R K A T C L L G R S I G L A Y E G K C I A K A K S C E D I Q C T G G K K C L W D F K V G R G R C S L C
 D E L C P D S K S D E P V C A S D N A T Y A S E C A M K E A A C S S G V L L E V K H S G S C N S I S E D T E E E E E D E D
 Q D Y S F P I S S I L E W G G G G S G G G G S G G G G S E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T
 L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
 Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
 F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A
 L H N H Y T Q K S L S L S P G K G G G G S G G G G S G G G G S T I P P H V Q K S V N N D M I V T D N N G A V K F P Q L C
 K F C D V R F S T C D N Q K S C M S N C S I T S I C E K P Q E V C V A V W R K N D E N I T L E T V C H D P K L P Y H D F I L
 E D A A S P K C I M K E K K K P G E T F F M C S C S S D E C N D N I I F S E E Y N T S N P D (서열번호: 58)

A143 아미노산 서열

GNCWLRQAKNGRCQVLKYTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFWWMIFNGGAPNCI
 PCKETCENVDCGPGKKCRMNKKKPRCVCAPDCSNITWKG P V C G L D G K T Y R N E C A L L K A
 R C K E Q P E L E V Q Y Q G R C K K T C R D V F C P G S S T C V V D Q T N N A Y C V T C N R I C P E P A S S E Q Y L C G N
 D G V T Y S S A C H L R K A T C L L G R S I G L A Y E G K C I A K A K S C E D I Q C T G G K K C L W D F K V G R G R C S L C
 D E L C P D S K S D E P V C A S D N A T Y A S E C A M K E A A C S S G V L L E V K H S G S C N S I S E D T E E E E E D E D
 Q D Y S F P I S S I L E W G G G G S G G G G S G G G G S E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T
 L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
 Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
 F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A
 L H N H Y T Q K S L S L S P G K G G G G S G G G G S G G G G S T I P P H V Q K S D V E M E A Q K D E I I C P S C N R T A H
 P L R H I N N D M I V T D N N G A V K F P Q L C K F C D V R F S T C D N Q K S C M S N C S I T S I C E K P Q E V C V A V W
 R K N D E N I T L E T V C H D P K L P Y H D F I L E D A A S P K C I M K E K K K P G E T F F M C S C S S D E C N D N I I F S E
 E Y N T S N P D (서열번호: 59)

A117 아미노산 서열

GNCWLRQAKNGRCQVLKYTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFWWMIFNGGAPNCI
 PCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVCAPDCSNITWKG P V C G L D G K T Y R N E C A L L K A R
 C K E Q P E L E V Q Y Q G R C K K T C R D V F C P G S S T C V V D Q T N N A Y C V T C N R I C P E P A S S E Q Y L C G N
 D G V T Y S S A C H L R K A T C L L G R S I G L A Y E G K C I A K A K S C E D I Q C T G G K K C L W D F K V G R G R C S L C
 D E L C P D S K S D E P V C A S D N A T Y A S E C A M K E A A C S S G V L L E V K H S G S C N S I S E D T E E E E E D E D
 Q D Y S F P I S S I L E W G G G G S G G G G S G G G G S E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T
 L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
 Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
 F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A
 L H N H Y T Q K S L S L S P G K G G G G S G G G G S G G G G S T I P P H V Q K S V N N D M I V T D N N G A V K F P Q L C
 K F C D V R F S T C D N Q K S C M S N C S I T S I C E K P Q E V C V A V W R K N D E N I T L E T V C H D P K L P Y H D F I L
 E D A A S P K C I M K E K K K P G E T F F M C S C S S D E C N D N I I F S E E Y N T S N P D (서열번호: 60)

[0460]

A118 아미노산 서열

GNCWLRQAKNGRCQVL YKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTL FKW MIFNGGAPNCI
 PCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSPRCVCAPDCSNITWKGPVCGLDGKTYRNECALLKAR
 CEQEPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGN
 DGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLC
 DELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDDED
 QDYSFPISSILEWGGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
 LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGGGSGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAH
 PLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVAVW
 RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCS CSSDECNDNIIFSE
 EYNTSNPD (서열번호: 61)

A144 아미노산 서열

GNCWLRQAKNGRCQVL YKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTL FKW MIFNGGAPNCI
 PCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKGPVCGLDGKTYRNECALLKA
 RCQEPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGN
 DGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLC
 DELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNGGGSGGGSGGG
 GSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
 VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG
 GSGGGSGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSI
 CEKPQEVCAVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCS
 CSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 62)

A145 아미노산 서열

GNCWLRQAKNGRCQVL YKTELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTL FKW MIFNGGAPNCI
 PCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNKPRVCAPDCSNITWKGPVCGLDGKTYRNECALLKA
 RCQEPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGN
 DGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLC
 DELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNGGGSGGGSGGG
 GSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
 VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG
 GSGGGSGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLC
 KFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFIL
 EDAAPKCMKEKKKPGETTFMCS CSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 63)

[0461]

A146 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDINC
YDRQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSG
GGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG
GGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSIT
SICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKKPGETTFM
CSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 64)

A147 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDINC
YDRQECVATKENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSG
GGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG
GGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQ
LCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHD
FILEDAAPKCMKEKKKKPGETTFMCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 65)

A148 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCYGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFN
CYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSG
GGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG
GGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCS
ITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKKPGETTF
MCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 66)

A149 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCYGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFN
CYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSG
GGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG
GGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFP
QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYH
DFILEDAAAPKCMKEKKKKPGETTFMCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 67)

[0462]

A150 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNC
YDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGGSGGGSGGG
GSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
VLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG
GSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITS
CEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCS
CSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 68)

A151 아미노산 서열

ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNC
YDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGGSGGGSGGG
GSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
VLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG
GSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLC
KFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFIL
EDAAPKCMKEKKKPGETFFMCS CSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 69)

A152 아미노산 서열

GAILGRSETQECLFYANWELERTNQTVGVEPCEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCW
LDDFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGSGGGSGGG
GGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG
GGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITS
ICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMC
SCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 70)

A153 아미노산 서열

GAILGRSETQECLFYANWELERTNQTVGVEPCEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCW
LDDFNCYDRDTCVETEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGSGGGSGGG
GGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG
GGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQL
CKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFI
LEDAAPKCMKEKKKPGETFFMCS CSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 71)

[0463]

A154 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIPYNGNTN
SAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNYYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVT
DNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLET
CHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD
(서열번호: 72)

A155 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIPYNGNTN
SAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNYYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQK
DEIICPSCNRTAHLRHNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSIC
EKPQEVCAVWRKNDENITLETCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSC
SSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 73)

A156 중쇄 아미노산 서열

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWSWIRQPPGKLEWIGYILYTGGSFNPSL
KSRVMSVGTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARARSGITFTGIIVPGSFDIWGQGTMTVS
SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGA
VKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETCHDPK
LPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호:
74)

[0464]

A157 중쇄 아미노산 서열

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSSHFWWSWIRQPPGKGLEWIGYILYTGGTSFNPSL
KSRVMSVGTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARARSGITFTGIHVPGSFDIWGQGTMTVTVS
SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPS
CNRTAHLRHNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQE
VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSDECD
NDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 75)

A158 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDVAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTMTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEP
CYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNM
CNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTTPKPP (서열번호: 76)

A159 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDVAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTMTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSGLERC
EGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDNFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPT (서열번호: 77)

A160 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDVAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTMTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSGNWCWLRQAKNGRCQVLYKTELSK
EECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKK
KPRCVCAPDCSNITWKGVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVF
CPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVITYSSACHLRKATCLLGRSIGL
AYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDPEVCASDNATYAS
ECAMKEAACSSGVLLVVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQDYSFPISILEW (서열번호: 78)

A161 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDVAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTMTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSGNWCWLRQAKNGRCQVLYKTELSK
EECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGS
PRCVCAPDCSNITWKGVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFC
PGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVITYSSACHLRKATCLLGRSIGLA
YEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDPEVCASDNATYASE
CAMKEAACSSGVLLVVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQDYSFPISILEW (서열번호: 79)

[0465]

[0466]

A162 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLLTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSGNCSWLRQAKNGRCQVLYKTELSK
EECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGS
PRCVCAPDCSNITWKGPPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFC
PGSSTCVVDQTNNAVCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA
YEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSLDELCPDSKSDPEVCASDNATYASE
CAMKEAACSSGVLLVKKHSGSCNSISEDTEEEEDQDYSPISILEW (서열번호: 80)

A163 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLLTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSGTRECIIYNNANWELERTNQSLERC
EGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDINCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 81)

A164 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLLTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSGTRECIIYNNANWELERTNQSLERC
YGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT (서열번호: 82)

[0467]

A165 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLLTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSGLERC
EGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNICYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGGPEVITYEPPT (서열번호: 83)

A166 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANY
AQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLLTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGAILGRSETQECLFYANWELERTN
QTGVEPCEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGWLDNDFNICYDRDCVETEENPQVYFC
CCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS (서열번호: 84)

A169 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGGETQECLFFNANWEKDRTNQTG
VEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDNDFNICYDRDCVEKKDSPEVYFCCCE
GNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTTPKPPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHV
QKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVW
RKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSDECDNIIIFSE
EYNTSNPD (서열번호: 85)

[0468]

A170 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGETQECLFFNANWEKDRTNQIG
VEPCYGDGDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCE
GNMCNEKFSYFPEMEVTPQTSNPVTPKPPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHV
QKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHLPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQ
KSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEK
KKPGETTFMCSDECDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 86)

A171 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDNFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWR
KNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSDECDNIIFSEE
YNTSNPD (서열번호: 87)

A172 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDNFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHLPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKK
KPGETTFMCSDECDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 88)

A173 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
LSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFWWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMN
KKNKPRVCAPDCSNITWKGVPVGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTC
RDVFCPGSSCTVVDQTNNAYCVTCNRCPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGR
SIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDPEVCASDNAT
YASECAMKEAACSSGLVLEVKHSGSCNSIEDTEEEDEEDQDYSPISILEWGGGGSGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKK
KPGETTFMCSDECDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 89)

[0469]

[0470]

A174 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
 NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
 VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
 SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTE
 LSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMN
 KKNKPRVCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTC
 RDVFCPGSSSTCVVDQTNNAVCVTCNRIPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGR
 SIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLDELCPDSKSDEPVCASDNAT
 YASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQDYSFPISSILEWGGGGSGGG
 GSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPCSNRTAHPLRHINNDMIVTDN
 NGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCH
 DPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

(서열번호: 90)

A175 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
 NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
 VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
 SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTE
 LSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQ
 TGSPRCVCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRD
 VFPCPGSSSTCVVDQTNNAVCVTCNRIPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSI
 GLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLDELCPDSKSDEPVCASDNATY
 ASECAMKEAACSSGVLLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQDYSFPISSILEWGGGGSGGGG
 SGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKS
 CMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKK
 PGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

(서열번호: 91)

[0471]

A176 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
 NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVT
 VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
 SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTE
 LSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQ
 TGSPPRCVPCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRD
 VFCPGSSSTCVVDQTNNAAYCVTCNRCPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSI
 GLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATY
 ASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCNSISEDTEEEDEDEDQDYSFPISSILEWGGGSGGGG
 SGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNN
 GAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHD
 PKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호:
 92)

A177 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
 NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVT
 VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
 SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTE
 LSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMN
 KKNKPRVCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTC
 RDVFCPGSSSTCVVDQTNNAAYCVTCNRCPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGR
 SIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNAT
 YASECAMKEAACSSGVLLVKGHSGSCNGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
 KSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWR
 KNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEE
 YNTSNPD (서열번호: 93)

[0472]

A178 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTE
LSKEECSTGRSLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMN
KKNKPRCVCAPDCSNITWKGKPVCLDGTYSRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTC
RDVFCPSGSTCVVDQTNNAVCVTCNRCPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGR
SIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNAT
YASECAMKEAACSSGVLLVEKHSGSCNGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK
KPGETTFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 94)

A179 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSL
ERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINCYDRQECVATKENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWR
KNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETTFMCSSSDECNDNIIFSE
YNTSNPD (서열번호: 95)

A180 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSL
ERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINCYDRQECVATKENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK
KPGETTFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 96)

A181 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSL
ERCYGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDNFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWR
KNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETTFMCSSSDECNDNIIFSE
YNTSNPD (서열번호: 97)

A182 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCYGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPCSNRTAHLRHHNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKK
KPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 98)

A183 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSV
NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKND
ENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEEYNT
SNPD (서열번호: 99)

A184 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSD
VEMEAQKDEIICPCSNRTAHLRHHNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCM
SNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPG
ETTFMCSRSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 100)

A185 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQK
SVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRK
NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEEY
NTSNPD (서열번호: 101)

A186 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGAILGRSETQECLFYNNANWELE
RTNQTGVEPCEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCVLDDFNCYDRDTCVETEENPQV
YFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQK
SDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHLRHHNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKS
CMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 102)

A187 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTITVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVNHPKPSNTKVDKRVESKCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGSGGGGETQECLFFNANWEKDRNTQTGVE
PCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGN
MCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTTPKPPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKS
VNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPKGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYN
TSNPD (서열번호: 103)

A188 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGETQECLFFNANWEKDRNTQTG
VEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCE
GNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTTPKPPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHV
QKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHLRHHNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQ
KSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEK
KKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 104)

A189 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTITVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVNHPKPSNTKVDKRVESKCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSLERC
EGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGPEVITYEPPPTAPTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSV
NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKND
ENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPKGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYN
TSNPD (서열번호: 105)

A190 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPSNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKK
KPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 106)

A191 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTITVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVPSSSLGKTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGSGGGGNCWLRQAKNGRCQVLKTELKKE
ECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNK
PRCVCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFC
PGSSTCVVDQTNNAVCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA
YEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASE
CAMKEAACSSGVLLVVKHSGSCNSISEDTEEEEDQDYSPISILEWGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMS
NCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIMKEKKKPGE
TFFMCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 107)

[0479]

A192 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTE
LSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMN
KKNKPRCVCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTC
RDVFCPGSSSTCVVDQTNNAVCVTCNRIKPEPASSEQYLGNNDGVTYSSACHLRKATCLLGR
SIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLDELCPDSKSDEPVCASDNAT
YASECAMKEAACSSGVLLVVKHSGSCNSISEDTEEEEEDEDQDYSFPISILEWGGGGSGGG
SGGGGGSGGGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDN
NGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCH
DPKLPYHDFILEDAAAPKICMKEKKKPGETFFMCSRSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD
(서열번호: 108)

A193 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPSCKDTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKE
ECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQTGSP
RCVCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCP
GSSTCVVDQTNNAVCVTCNRIKPEPASSEQYLGNNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAY
EGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLDELCPDSKSDEPVCASDNATYASEC
AMKEAACSSGVLLVVKHSGSCNSISEDTEEEEEDEDQDYSFPISILEWGGGGSGGGSGGG
SGGGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSN
CSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKICMKEKKKPGET
FFMCSRSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 109)

[0480]

A194 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGNCWLRQAKNGRCQVLKTE
LSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGQSCVVDQ
TGSPRCVPCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRD
VFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSI
GLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATY
ASECAMKEAACSSGVLLVVKHSGSCNSISEDTEEEEEDEDDQDYSFPISSILEWGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHLRHINNDMIVTDNN
GAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNENITLETVCHD
PKLPYHDFILEDAAAPKICMKEKKKPGETTFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호:
110)

A195 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTITVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGSGGGGNCWLRQAKNGRCQVLKTELSKE
ECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLTKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMNKKNK
PRVCAPDCSNITWKGVPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFC
PGSSTCVVDQTNNAYCVTCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA
YEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASE
CAMKEAACSSGVLLVVKHSGSCNNGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDE
NITLETVCHD PKLPYHDFILEDAAAPKICMKEKKKPGETTFMCSSSDECNDNIIFSEYNTS
NPD (서열번호: 111)

[0481]

A196 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSGGGGNCWLRQAKNGRCQVLYKTE
LSKEECSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCENVDCGPGKKCRMN
KKNKPRCVCAPDCSNITWKGPCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTC
RDVFCPSGSTCVVDQTNNAVCVTCNRCPEPASSEQYLGNNDGVTYSSACHLRKATCLLGR
SIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGGRGCSLDELCPDSKSDEPVCASDNAT
YASECAMKEAACSSGVLEVKHSGSCNGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK
KPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 112)

A197 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSLERC
EGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSV
NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKND
ENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNT
SNPD (서열번호: 113)

A198 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSL
ERCEGDQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINCYDRQECVATKENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK
KPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 114)

A199 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGSETRECIYYNANWELERTNQSLERC
YGDKDKRRHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDINCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSV
NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKND
ENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNT
SNPD (서열번호: 115)

A200 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCYGDKDKRRHICYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQ
KSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQK
SCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK
KPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 116)

A201 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGSRSLRSCAASGFTFSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTITVTSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGLERC
EGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNF
CNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSVNND
MIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENIT
LETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEYNTSNPD
(서열번호: 117)

A202 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVT
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF
LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGSGGGGSGGGGETRECIYYNANWELERTNQSGL
ERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWDDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCE
GNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSD
VEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCM
SNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKP
GETTFMCSRSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (서열번호: 118)

A203 중쇄 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGSRSLRSCAASGFTFSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTITVTSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSTIPPHVQKSVN
NDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDEN
ITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETTFMCSRSSDECNDNIIFSEYNTS
NPD (서열번호: 119)

[0484]

[0485]

A204 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT
NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITV
VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSGGGSGGGGGGAILGRSETQECLFYNNANWELE
RTNQTGVEPCEGEKDKRLHCYATWRNISGSIEIVKKGCVLDDFNCDYDRDTCVETEENPQV
YFCCCEGNMCNEKFSYFPMEVETQPTSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSTIPPHVQK
SDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKS
CMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPK CIMKEKKK
PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 120)

A216 아미노산 서열

EPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSG
GGGSETQECLFFNANWEKDRNTQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLD
DINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPMEVETQPTSNPVTTPKPPGGGGSGG
GGSGGGSGSTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQL
CKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFI
LEDAAPK CIMKEKKK PGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (서열번호: 121)

A167 중쇄 아미노산 서열

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIIPYNGNTN
SAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDRDYGVNYDAFDIWGQGTMTV
TVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSNVISWVRQAP
GQGLEWMGGVPIVPIVIANYAQRFGKGRVTITADESTSTYMESSLRSEDTAVYYCASTLGL
VLDAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPSCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY
SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK (서열번호: 122)

[0486]

A167 경쇄 아미노산 서열

SYEVTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVFGGGTKLTVLGGGSGGGSGGGGS
ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 123)

펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGGS (서열번호: 124)
펩티드 링커 서열 GGGGS (서열번호: 125)
펩티드 링커 서열 GSSGGSGGGSGGGSG (서열번호: 126)
펩티드 링커 서열 GSSGT (서열번호: 127)
펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGSGGGGS (서열번호: 128)
펩티드 링커 서열 AEAAAKEAAAKEAAKA (서열번호: 129)
펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (서열번호: 130)
펩티드 링커 서열 GGGSGGGGS (서열번호: 131)
펩티드 링커 서열 GSGST (서열번호: 132)
펩티드 링커 서열 GGSS (서열번호: 133)
펩티드 링커 서열 GGGGS (서열번호: 134)
펩티드 링커 서열 GGSG (서열번호: 135)
펩티드 링커 서열 SGGG (서열번호: 136)
펩티드 링커 서열 GSGS (서열번호: 137)
펩티드 링커 서열 GSGSGS (서열번호: 138)
펩티드 링커 서열 GSGSGSGS (서열번호: 139)
펩티드 링커 서열 GSGSGSGSGS (서열번호: 140)
펩티드 링커 서열 GSGSGSGSGSGS (서열번호: 141)
펩티드 링커 서열 GGGSGGGGS (서열번호: 142)
펩티드 링커 서열 GGGSGGGSGGGSGGGGS (서열번호: 143)

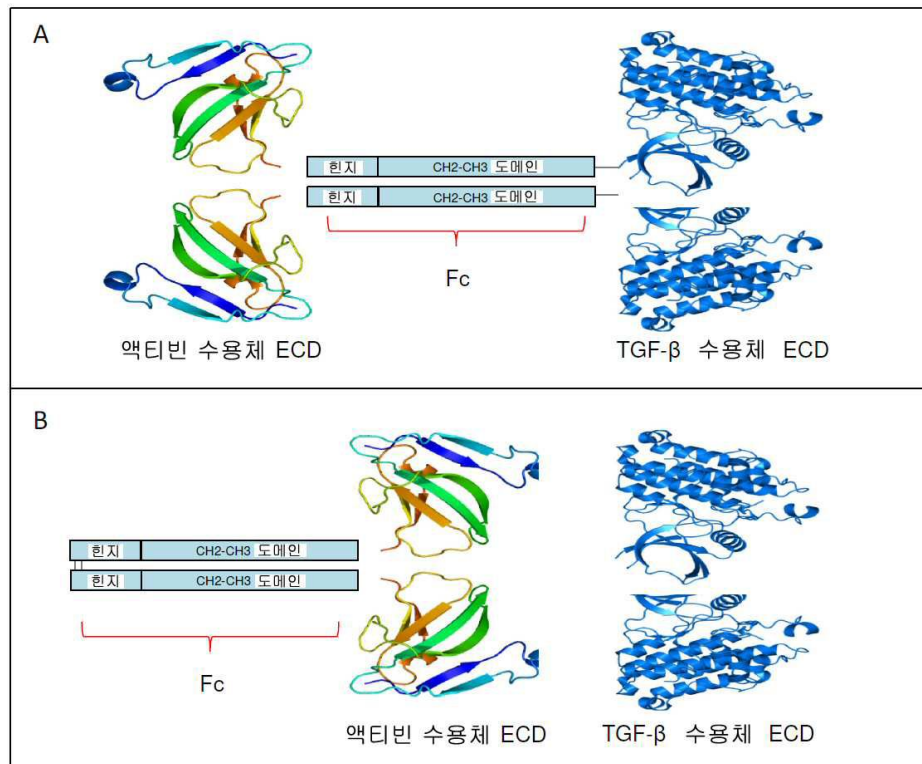
[0487]

도면

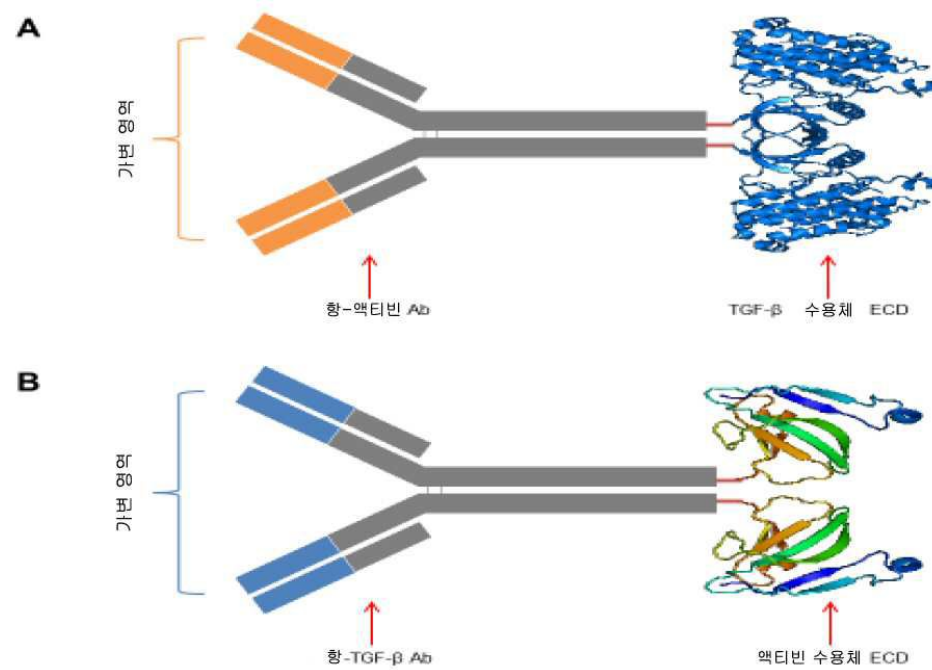
도면1

액티빈-결합 폴리펩티드 (용합 파트너 A)	링커	TGFβ-결합 폴리펩티드 (용합 파트너 B)
----------------------------	----	-----------------------------

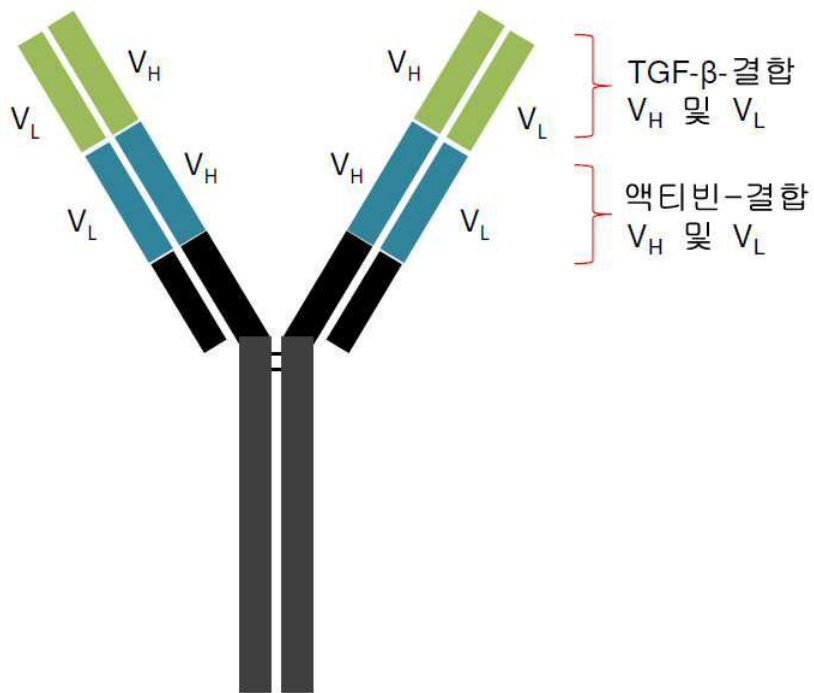
도면2



도면3



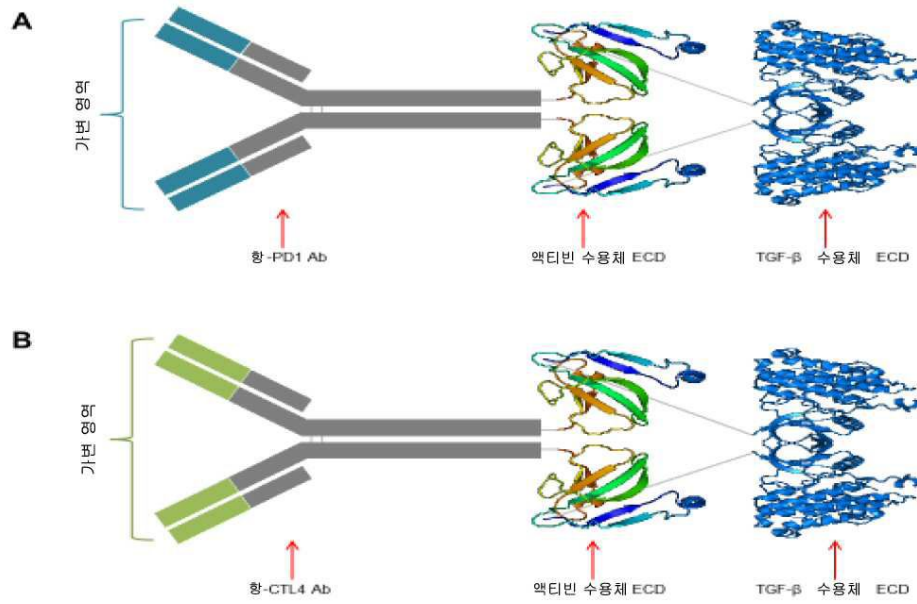
도면4



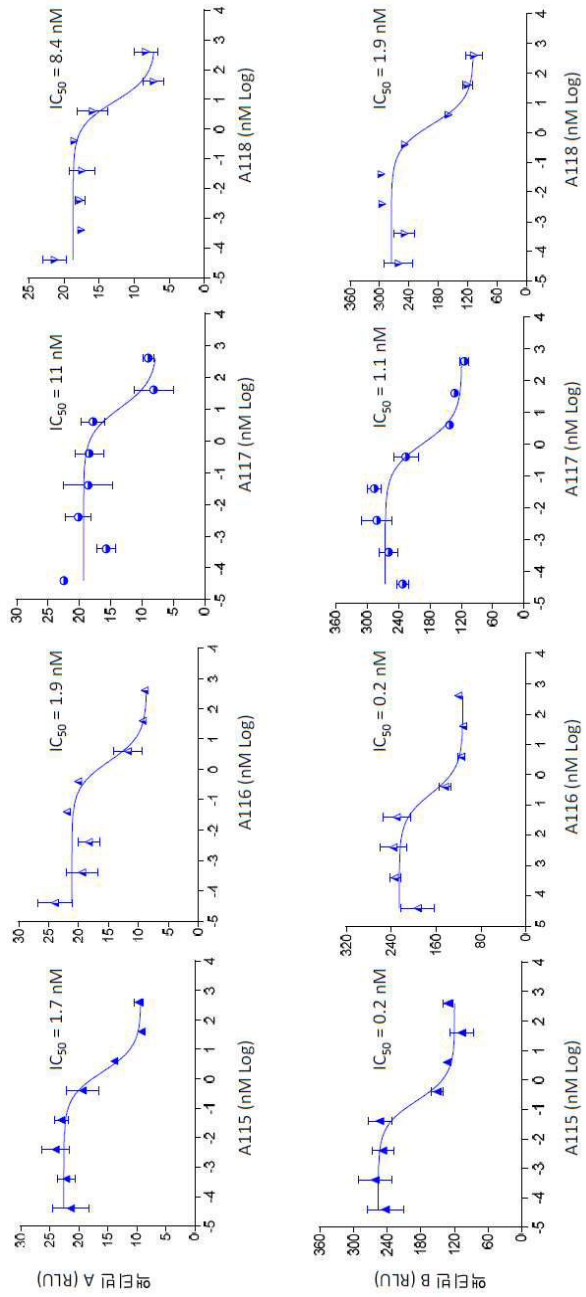
도면5



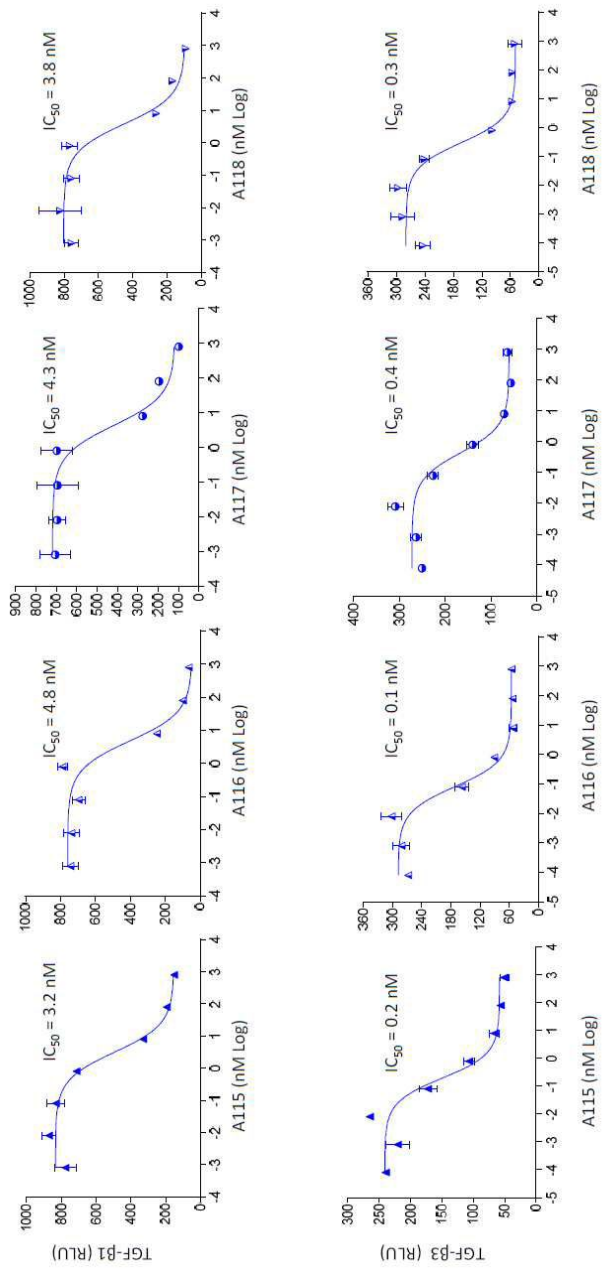
도면6



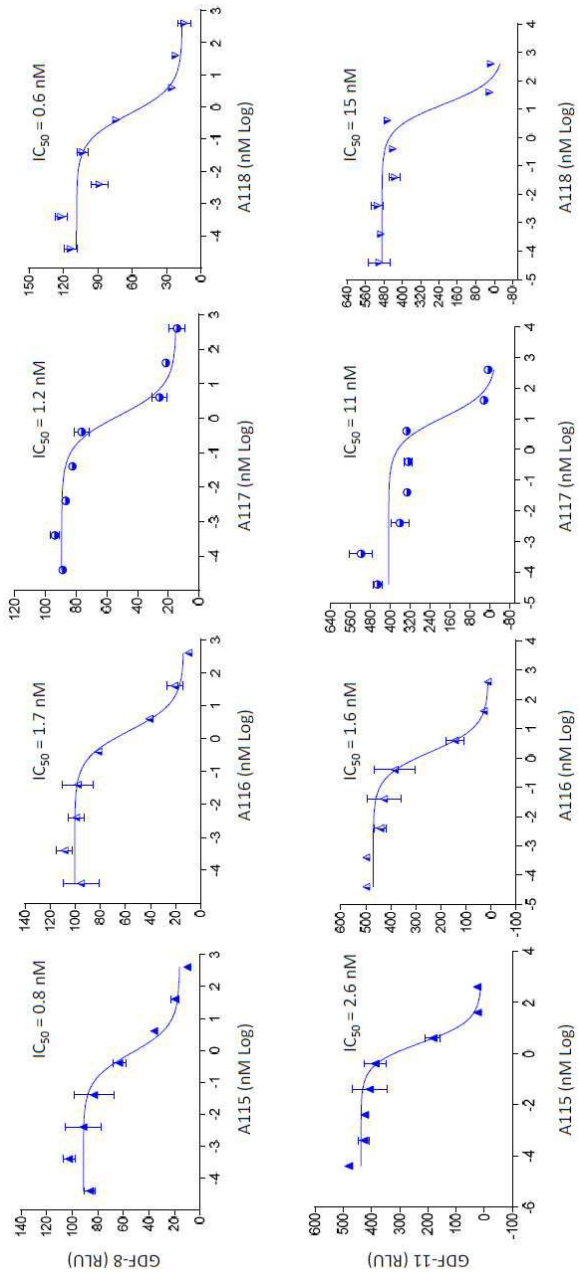
도면7



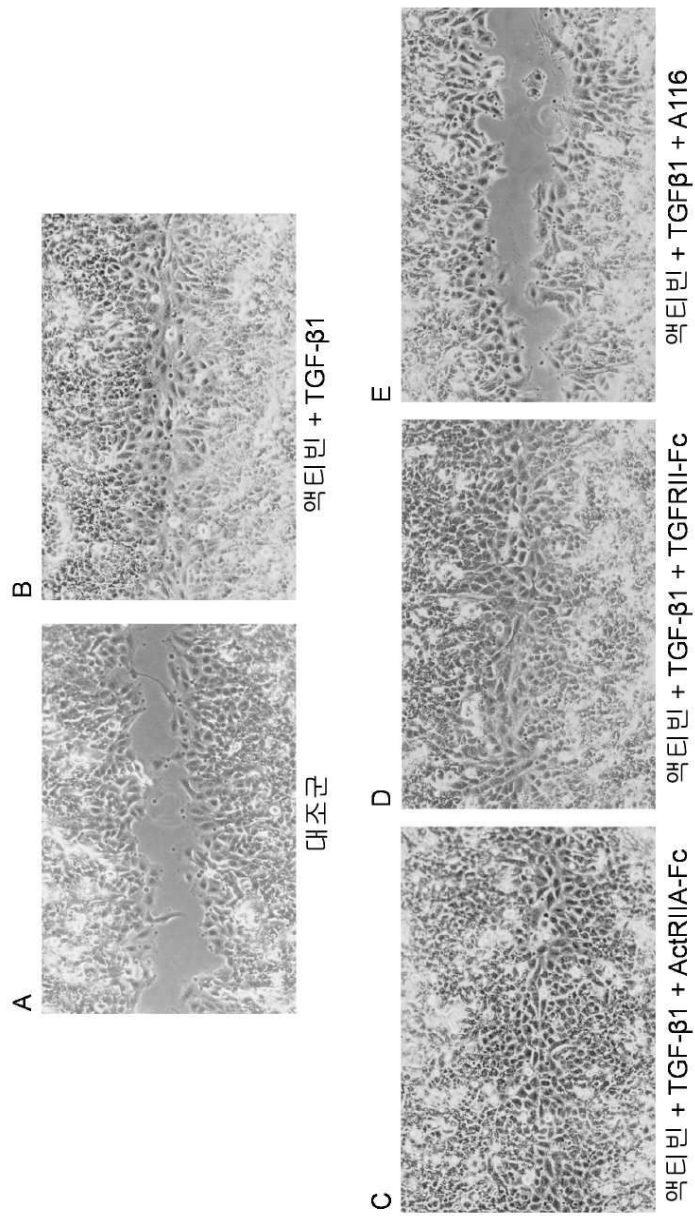
도면8



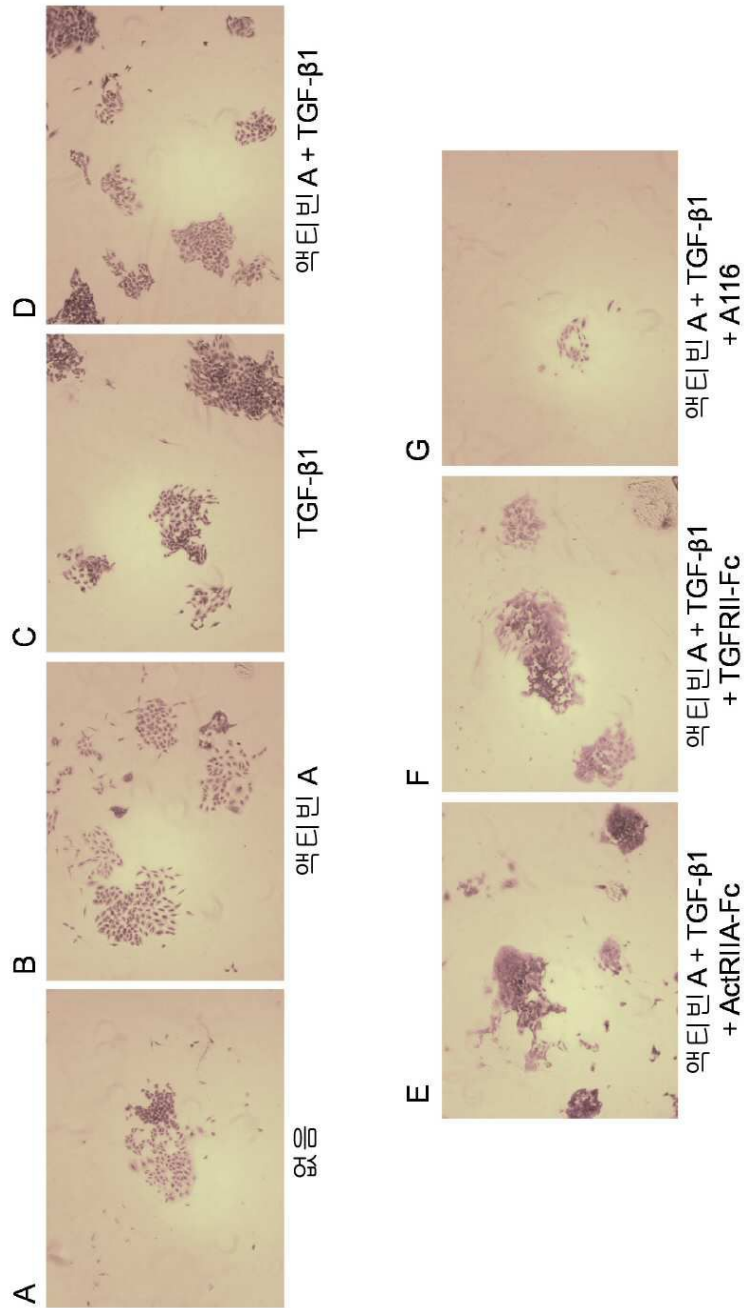
도면9



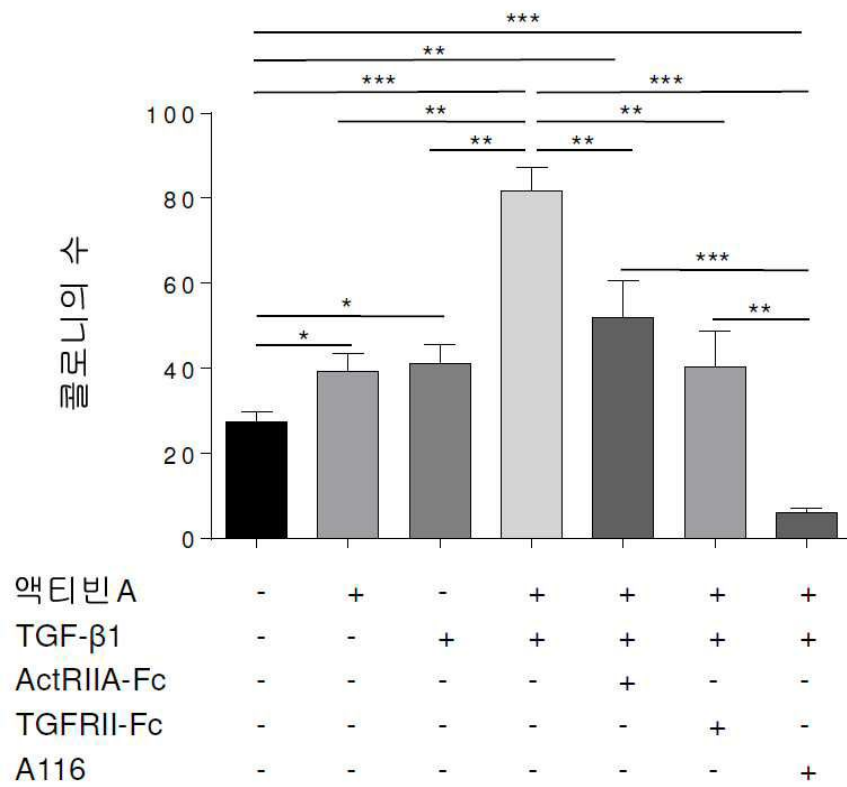
도면10



도면11

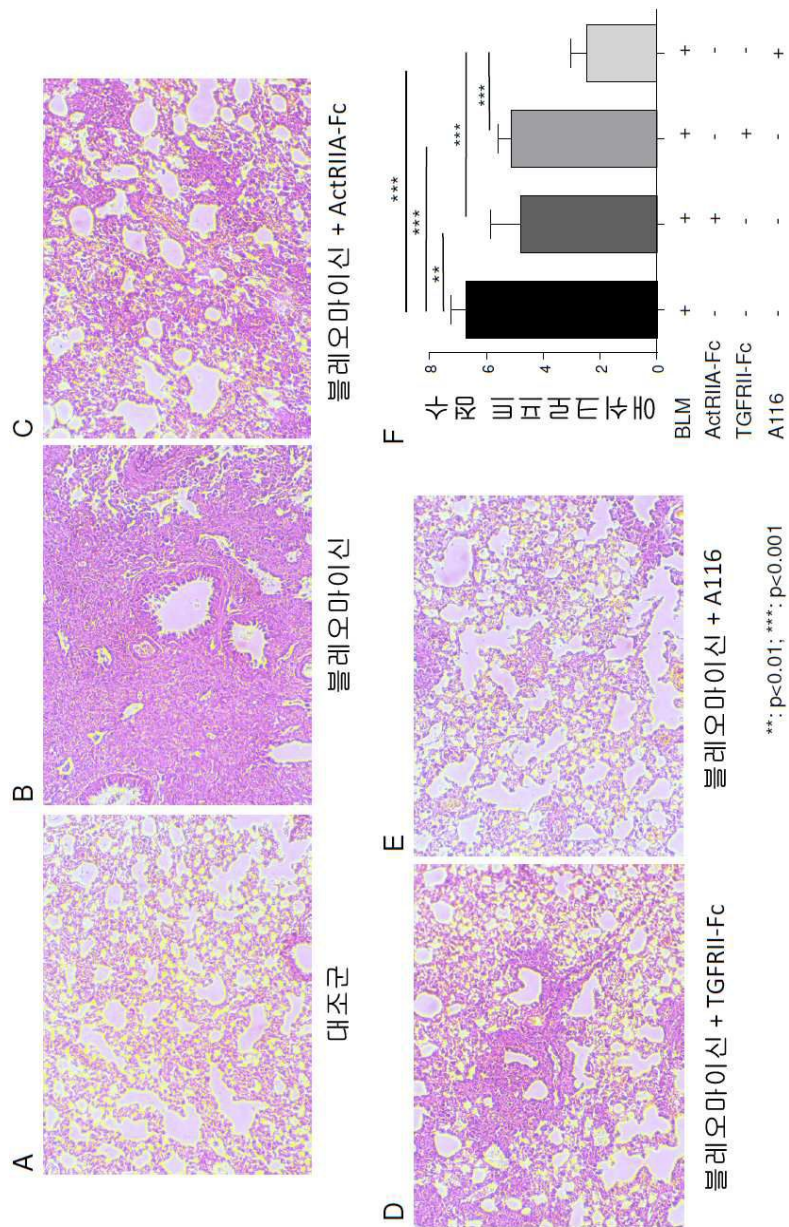


도면12

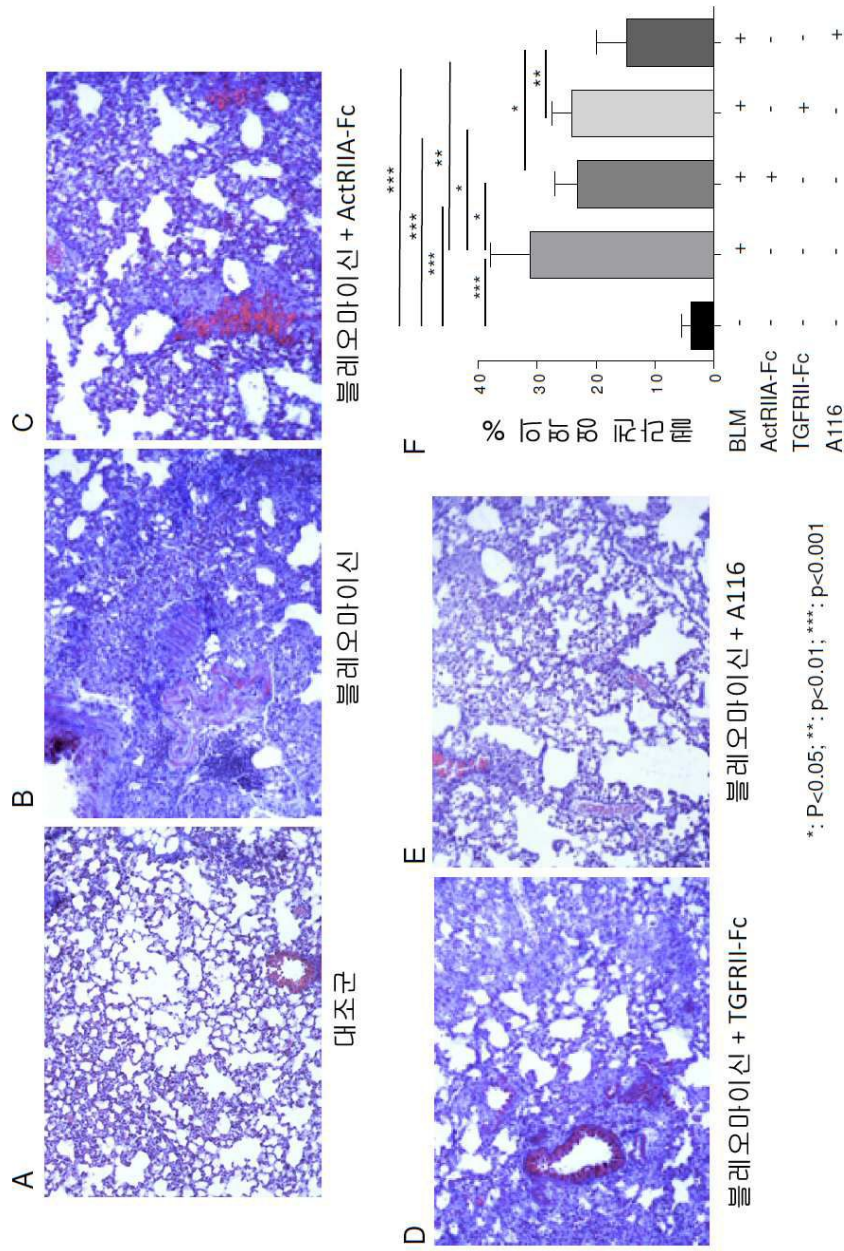


*: P<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001

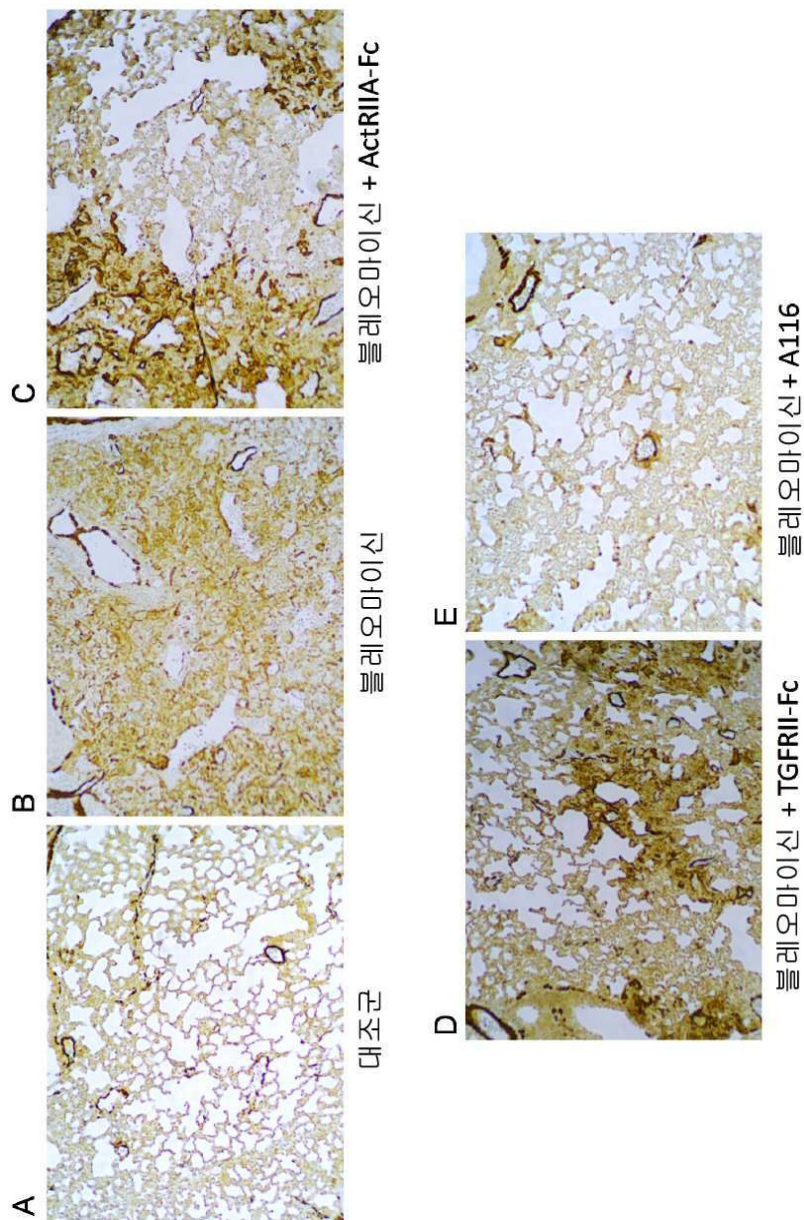
도면13



도면14



도면15



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> HAN, HQ

ZHOU, XIAOLAN

<120> NOVEL BIFUNCTIONAL MULTISPECIFIC ANTAGONISTS CAPABLE OF

INHIBITING MULTIPLE LIGANDS OF TGF-BETA FAMILY AND USES THEREOF

<130> CACAG1.0009WO

<160> 143

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg

20 25 30

Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro

100 105 110

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu

35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln

50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
 65 70 75 80
 Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
 85 90 95

 Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 100 105 110
 <210> 3
 <211> 315
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 4

<211> 315

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

290 295 300
 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315
 <210> 5
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
275 280 285

<210> 6
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> Modified human ActRIIB ECD
<400> 6

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg
20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
100 105 110

<210> 7

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223

> Modified human ActRIIB ECD

<400> 7

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg

20 25 30

Arg His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu

35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln

50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly

85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr

100 105 110

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Modified human ActRIIB ECD

<400> 8

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu

35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly

85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105

<210> 9

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Modified human ActRIIA ECD

<400> 9

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr Asn

1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys

20 25 30

Glu Gly Glu Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn

35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn Pro

65 70 75 80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 10

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-Activin antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 10

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Ser Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

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

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

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

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

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

 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 11
 <211> 213
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-Activin A antibody light chain amino acid sequence

<400> 11

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 12

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-Activin A antibody heavy chain variable region amino acid
sequence

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 13

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-Activin A antibody light chain variable region amino acid
sequence

<400> 13

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 14

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-Activin A antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 14

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

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

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

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 130 135 140

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

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

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

 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

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

 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Gly Lys
 450
 <210> 15
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Anti-Activin A antibody light chain amino acid sequence

 <400> 15
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 16

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-Activin A antibody heavy chain variable region amino acid
sequence

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

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

100

105

110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 17

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-Activin A antibody light chain variable region amino acid

sequence

<400> 17

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 18

<211> 567

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

245 250 255
 Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
 260 265 270
 Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys

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

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

 405 410 415
 Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
 420 425 430
 Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
 435 440 445
 Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
 450 455 460
 Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu

 465 470 475 480
 His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly
 485 490 495

Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
500 505 510
Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg
515 520 525
Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu
530 535 540
Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp
545 550 555 560
Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
565
<210> 19
<211> 137
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 19
Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
1 5 10 15
Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
20 25 30
Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
35 40 45
Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
50 55 60
Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
65 70 75 80
Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
85 90 95
Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
100 105 110
Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
115 120 125
Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

130 135
 <210> 20
 <211> 592
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20
 Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu

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

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

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

195 200 205
 Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser
 210 215 220
 Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys Leu Met Glu Phe Ser Glu His
 225 230 235 240
 Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys
 245 250 255
 Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp

 260 265 270
 Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu
 275 280 285
 Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu Thr Val Ala Val Lys Ile Phe
 290 295 300
 Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser
 305 310 315 320
 Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu

 325 330 335
 Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe
 340 345 350
 His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr Leu Thr Arg His Val Ile Ser
 355 360 365
 Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala
 370 375 380
 His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile

 385 390 395 400
 Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu
 405 410 415
 Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr
 420 425 430
 Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg
 435 440 445

Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val

450 455 460

Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp

465 470 475 480

Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu

485 490 495

Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met

500 505 510

Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe

515 520 525

Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu

530 535 540

Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala

545 550 555 560

Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser

565 570 575

Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys

580 585 590

<210> 21

<211> 162

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln

1 5 10 15

Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu

20 25 30

Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val

35 40 45

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys

50 55 60

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

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
115 120 125
Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
130 135 140
Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
145 150 155 160
Pro Asp

<210> 22

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-TGF-Beta antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 22

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 23

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-TGF-Beta antibody light chain amino acid sequence

<400> 23

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

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 24

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-TGF-Beta antibody heavy chain variable region amino acid
sequence

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr

65						70						75						80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90					95				
Ala	Ser	Thr	Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln				
					100					105					110				
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
					115					120									
<210>	25																		
<211>	108																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial																		
<220><223>	Anti-TGF-Beta antibody light chain variable region amino acid																		

```

sequence
<400> 25
Glu Thr Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1          5          10          15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Ser Ser
          20          25          30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
          35          40          45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
          50          55          60

```

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

<210> 26
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Anti-PD1 antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 26

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
20	25	30	
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 27
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Anti-PD1 antibody light chain amino acid sequence

<400> 27

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 28

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody heavy chain variable region amino acid sequence

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 29

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody light chain variable region amino acid sequence

<400> 29

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 30

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 30

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

115 120 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 145 150 155 160
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 180 185 190
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 195 200 205
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440
 <210> 31
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Anti-PD1 antibody light chain amino acid sequence

 <400> 31
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
 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> 32

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody heavy chain variable region amino acid sequence

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody light chain variable region amino acid sequence

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 34

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-CTLA-4 antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50					55					60									
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Thr	Gly	Trp	Leu	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
100					105					110									
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro				
115					120					125									
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly				
130					135					140									
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn				
145					150					155					160				
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln				
165					170					175									
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser				
180					185					190									
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser				
195					200					205									
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr				
210					215					220									
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser				
225					230					235					240				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg				
245					250					255									
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro				
260					265					270									
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala				
275					280					285									
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val				
290					295					300									

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

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

<210> 35

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-CTLA-4 antibody light chain amino acid sequence

<400> 35

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-CTLA-4 antibody heavy chain variable region amino acid
sequence

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-CTLA-4 antibody light chain variable region amino acid
sequence

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 38

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Val Lys Trp Gly Asn Ile 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

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

 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 39

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody light chain amino acid sequence

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> Anti-PD1 antibody heavy chain variable region amino acid sequence

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody light chain variable region amino acid sequence

<400> 41

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

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

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

<210> 42

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 42

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

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val 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
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 43
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Anti-PD1 antibody light chain amino acid sequence
<400> 43

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 44

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody heavy chain variable region amino acid sequence

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 45

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody light chain variable region amino acid sequence

<400> 45

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 46

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> Anti-PD-L1 antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 46

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 Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr 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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 47

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD-L1 antibody light chain amino acid sequence

<400> 47

```

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

           100           105           110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
           115           120           125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
           130           135           140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145           150           155           160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

           165           170           175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
           180           185           190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
           195           200           205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD-L1 antibody heavy chain variable region amino acid

sequence

<400> 48

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 Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr 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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> Anti-PD1 antibody light chain variable region amino acid sequence

<400> 49

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 50

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD-L1 antibody heavy chain amino acid sequence

<400> 50

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 Thr Phe Ser Arg Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

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

115

120

125

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

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

 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 51

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD-L1 antibody light chain amino acid sequence

<400> 51

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
 85 90 95

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

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

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

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 52

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD-L1 antibody heavy chain variable region amino acid
 sequence

<400> 52

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

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 53

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Anti-PD1 antibody light chain variable region amino acid sequence

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 54

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A115 amino acid sequence

<400> 54

Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg

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

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

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

 195 200 205
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 210 215 220
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 225 230 235 240
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 245 250 255
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

 260 265 270

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
370 375 380

Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
385 390 395 400

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
405 410 415

Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
420 425 430

Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
435 440 445

Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
450 455 460

Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
465 470 475 480

Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
485 490 495

Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
500 505

<210> 55

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A116 amino acid sequence

<400> 55

Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg

20 25 30

Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

115 120 125

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

210 215 220
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 225 230 235 240
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 245 250 255

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 260 265 270
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 275 280 285
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 290 295 300
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 305 310 315 320

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 325 330 335
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 340 345 350
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 355 360 365
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
 370 375 380

 Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
 385 390 395 400
 Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
 405 410 415
 Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
 420 425 430
 Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
 435 440 445

 Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
 450 455 460

Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
 465 470 475 480
 Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
 485 490 495
 Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
 500 505 510

Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
 515 520 525
 Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 530

<210> 56

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A140 amino acid sequence

<400> 56

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

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
 35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
 50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
 65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
 85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
 115 120 125

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
130 135 140

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
245 250 255

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
260 265 270

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn

370 375 380
 Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
 385 390 395 400
 Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
 405 410 415

 Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
 420 425 430
 Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
 435 440 445
 Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
 450 455 460
 Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
 465 470 475 480

 Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
 485 490 495
 Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 500 505

 <210> 57
 <211> 534
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A141 amino acid sequence
 <400> 57
 Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
 1 5 10 15
 Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

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

65					70					75					80				
Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly				
85					90					95									
Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr	Gly	Gly				
100					105					110									
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys				
115					120					125									
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu				
130					135					140									
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr				
145					150					155					160				
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val				
165					170					175									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val				
180					185					190									
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser				
195					200					205									
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu				
210					215					220									
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala				
225					230					235					240				
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro				
245					250					255									
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln				
260					265					270									
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala				
275					280					285									
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr				
290					295					300									
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu				
305					310					315					320				

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
325 330 335
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365
Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
370 375 380
Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
385 390 395 400
Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
405 410 415
Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
420 425 430
Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
435 440 445
Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
450 455 460
Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
465 470 475 480
Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
485 490 495
Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
500 505 510
Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
515 520 525
Asn Thr Ser Asn Pro Asp
530

<210> 58

<211> 714

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A142 amino acid sequence

<400> 58

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

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

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225					230								235								240					
Cys	Asp	Glu	Leu	Cys	Pro	Asp	Ser	Lys	Ser	Asp	Glu	Pro	Val	Cys	Ala											
					245									250									255			
Ser	Asp	Asn	Ala	Thr	Tyr	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Met	Lys	Glu	Ala	Ala											
					260									265									270			
Cys	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Lys	His	Ser	Gly	Ser	Cys	Asn											
					275									280									285			
Ser	Ile	Ser	Glu	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Asp	Gln	Asp											
					290									295									300			
Tyr	Ser	Phe	Pro	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Glu	Trp	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser											
					310									315									320			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp											
					325									330									335			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly											
					340									345									350			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile											
					355									360									365			
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu											
					370									375									380			
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His											
					385									390									395			
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg											
					405									410									415			
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys											
					420									425									430			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu											
					435									440									445			
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr											
					450									455									460			
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu											
					465									470									475			
																							480			

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

485 490 495

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

500 505 510

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

515 520 525

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

530 535 540

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

545 550 555 560

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

565 570 575

Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile

580 585 590

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe

595 600 605

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser

610 615 620

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val

625 630 635 640

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys

645 650 655

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala

660 665 670

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe

675 680 685

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe

690 695 700

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

705 710

<210> 59

<211> 739

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A143 amino acid sequence

<400> 59

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

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

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210					215					220						
Lys	Lys	Cys	Leu	Trp	Asp	Phe	Lys	Val	Gly	Arg	Gly	Arg	Cys	Ser	Leu	
225					230					235					240	
Cys	Asp	Glu	Leu	Cys	Pro	Asp	Ser	Lys	Ser	Asp	Glu	Pro	Val	Cys	Ala	
245					250					255						
Ser	Asp	Asn	Ala	Thr	Tyr	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Met	Lys	Glu	Ala	Ala	
260					265					270						
Cys	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Lys	His	Ser	Gly	Ser	Cys	Asn	
275					280					285						
Ser	Ile	Ser	Glu	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Asp	Gln	Asp	
290					295					300						
Tyr	Ser	Phe	Pro	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Glu	Trp	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
305					310					315					320	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	
325					330					335						
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
340					345					350						
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
355					360					365						
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
370					375					380						
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
385					390					395					400	
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
405					410					415						
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
420					425					430						
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
435					440					445						
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
450					455					460						

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
465 470 475 480

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
485 490 495

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
500 505 510

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
515 520 525

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
530 535 540

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
545 550 555 560

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
580 585 590

Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro
595 600 605

Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
610 615 620

Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
625 630 635 640

Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
645 650 655

Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
660 665 670

Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
675 680 685

His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys
690 695 700

Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser

705 710 715 720
Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
725 730 735

Asn Pro Asp

<210> 60

<211> 714

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A117 amino acid sequence

<400> 60

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

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

Glu	Cys	Ala	Leu	Leu	Lys	Ala	Arg	Cys	Lys	Glu	Gln	Pro	Glu	Leu	Glu		
115					120					125							
Val	Gln	Tyr	Gln	Gly	Arg	Cys	Lys	Lys	Thr	Cys	Arg	Asp	Val	Phe	Cys		
130					135					140							
Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Cys	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Asn	Asn	Ala	Tyr	Cys		
145					150					155						160	
Val	Thr	Cys	Asn	Arg	Ile	Cys	Pro	Glu	Pro	Ala	Ser	Ser	Glu	Gln	Tyr		

165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
		240
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser		
305	310	315
		320
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
325	330	335
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
340	345	350
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
355	360	365
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
370	375	380
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
385	390	395
		400
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
405	410	415

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

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
435 440 445

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
450 455 460

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
465 470 475 480

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
485 490 495

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
500 505 510

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
515 520 525

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
530 535 540

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
545 550 555 560

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
580 585 590

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
595 600 605

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
610 615 620

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
625 630 635 640

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
645 650 655

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala

660 665 670
Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
675 680 685

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
690 695 700

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

705 710

<210> 61

<211> 739

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A118 amino acid sequence

<400> 61

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

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

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp

65 70 75 80

Gln Thr Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp

325 330 335

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

340 345 350

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

355 360 365

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

370 375 380

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

385 390 395 400
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

 405 410 415
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 420 425 430
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 435 440 445
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 450 455 460
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

 465 470 475 480
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 485 490 495
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 500 505 510
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 515 520 525
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

 530 535 540
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 545 550 555 560
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 565 570 575
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
 580 585 590
 Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro

 595 600 605
 Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
 610 615 620
 Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
 625 630 635 640

Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
645 650 655

Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp

660 665 670
Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
675 680 685

His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys
690 695 700

Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
705 710 715 720
Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser

725 730 735
Asn Pro Asp

<210> 62

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A144 amino acid sequence

<400> 62

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30

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

35 40 45
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

290 295 300

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

305 310 315 320

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

325 330 335

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

340 345 350
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

 355 360 365
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 370 375 380
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 385 390 395 400
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 405 410 415
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

 420 425 430
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 435 440 445
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 450 455 460
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 465 470 475 480
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 485 490 495
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 500 505 510
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 515 520 525
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 530 535 540
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val

 545 550 555 560
 Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
 565 570 575
 Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 580 585 590

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
595 600 605

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
610 615 620

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
625 630 635 640

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
645 650 655

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
660 665 670

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
675 680 685

<210> 63
<211> 712
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A145 amino acid sequence
<400> 63

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100	105	110	
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu			
115	120	125	
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys			
130	135	140	
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys			
145	150	155	160
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr			
165	170	175	
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg			
180	185	190	
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly			
195	200	205	
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly			
210	215	220	
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu			
225	230	235	240
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala			
245	250	255	
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala			
260	265	270	
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn			
275	280	285	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu			
290	295	300	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
305	310	315	320
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
325	330	335	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
340	345	350	

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
355 360 365

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
370 375 380

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
385 390 395 400

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
405 410 415

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
420 425 430

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
435 440 445

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
450 455 460

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
465 470 475 480

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
485 490 495

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
500 505 510

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
515 520 525

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
530 535 540

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
545 550 555 560

Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn
565 570 575

Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
580 585 590

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp

595 600 605
 Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
 610 615 620

 Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
 625 630 635 640
 Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
 645 650 655
 Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
 660 665 670
 Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
 675 680 685

 Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
 690 695 700
 Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 705 710
 <210> 64
 <211> 509
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A146 amino acid sequence
 <400> 64
 Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
 1 5 10 15
 Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg
 20 25 30

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

85

90

95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly

100

105

110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

115

120

125

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

130

135

140

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

145

150

155

160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

165

170

175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

180

185

190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

195

200

205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

210

215

220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

225

230

235

240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

290

295

300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

305

310

315

320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

325

330

335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
370 375 380

Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
385 390 395 400

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
405 410 415

Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
420 425 430

Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
435 440 445

Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
450 455 460

Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
465 470 475 480

Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
485 490 495

Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
500 505

<210> 65

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A147 amino acid sequence

<400> 65

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg

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

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

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

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

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

275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

325 330 335

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

340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

355 360 365

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu

370 375 380

Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr

385 390 395 400

Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn

405 410 415

Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg

420 425 430

Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile

435 440 445

Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg

450 455 460

Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys

465 470 475 480

Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys

485 490 495

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser

500 505 510

Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr

	515						520						525					
Asn Thr Ser		Asn Pro Asp																
530																		
<210> 66																		
<211> 509																		
<212> PRT																		
<213> Artificial																		
<220><223> A148 amino acid sequence																		
<400> 66																		
Glu Thr Arg	Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg																	
1		5		10		15												
Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg																		
20				25				30										
Arg His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu																		
35				40				45										
Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln																		
50				55				60										
Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys																		
65		70		75		80												
Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly																		
85				90				95										
Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly																		
100				105				110										
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys																		
115				120				125										
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu																		
130		135		140														
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr																		
145		150		155		160												
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val																		
165				170				175										

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

325 330 335

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

340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

355 360 365

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn

370 375 380

Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu

385 390 395 400

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser

405 410 415

Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu

420 425 430
Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu

435 440 445
Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu

450 455 460
Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly

465 470 475 480
Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn

485 490 495
Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

500 505
<210> 67

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A149 amino acid sequence

<400> 67

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg
20 25 30

Arg His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
115 120 125

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
130 135 140

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
245 250 255

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
260 265 270

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

355					360					365					
Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Lys	Ser	Asp	Val	Glu
370					375					380					
Met	Glu	Ala	Gln	Lys	Asp	Glu	Ile	Ile	Cys	Pro	Ser	Cys	Asn	Arg	Thr
385					390					395					400
Ala	His	Pro	Leu	Arg	His	Ile	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn
405					410					415					
Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg
420					425					430					
Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile
435					440					445					
Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg
450					455					460					
Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys
465					470					475					480
Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys
485					490					495					
Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser
500					505					510					
Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr
515					520					525					
Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp										
530															
<210> 68															
<211> 506															
<212> PRT															
<213> Artificial															
<220><223> A150 amino acid sequence															
<400> 68															
Glu	Thr	Arg	Glu	Cys	Ile	Tyr	Tyr	Asn	Ala	Asn	Trp	Glu	Leu	Glu	Arg
1					5					10					15

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

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

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

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 210 215 220
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 245 250 255
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

260 265 270
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 275 280 285
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 290 295 300
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 305 310 315 320
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 325 330 335

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

 Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
 405 410 415
 Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
 420 425 430
 Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
 435 440 445
 His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
 450 455 460

 Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
 465 470 475 480
 Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
 485 490 495
 Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 500 505

<210> 69

<211> 531

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A151 amino acid sequence

<400> 69

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

1 5 10 15
Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30
Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu

35 40 45
Val Lys Lys Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln

50 55 60
Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80
Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly

85 90 95
Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp

115 120 125
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

130 135 140
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

145 150 155 160
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

165 170 175
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

180 185 190
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

195 200 205
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 210 215 220
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 245 250 255
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

 260 265 270
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 275 280 285
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 290 295 300
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 305 310 315 320
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

 325 330 335
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 340 345 350
 Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 355 360 365
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
 370 375 380
 Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro

 385 390 395 400
 Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
 405 410 415
 Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
 420 425 430
 Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
 435 440 445

Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp

450

455

460

Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr

465

470

475

480

His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys

485

490

495

Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser

500

505

510

Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser

515

520

525

Asn Pro Asp

530

<210> 70

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A152 amino acid sequence

<400> 70

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr Asn

1

5

10

15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys

20

25

30

Glu Gly Glu Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn

35

40

45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50

55

60

Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn Pro

65

70

75

80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85

90

95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly

100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
 115 120 125
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 130 135 140
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 145 150 155 160
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 165 170 175
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 180 185 190
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 195 200 205
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 210 215 220
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 245 250 255
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 260 265 270
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 275 280 285
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 290 295 300
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 305 310 315 320
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 325 330 335
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 340 345 350

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

355 360 365
Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp
370 375 380
Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys
385 390 395 400
Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys
405 410 415
Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val

420 425 430
Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr
435 440 445
Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp
450 455 460
Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu
465 470 475 480
Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile

485 490 495
Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

500 505

<210> 71

<211> 533

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A153 amino acid sequence

<400> 71

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

Glu Gly Glu Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn

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

 Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
 115 120 125
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 130 135 140
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 145 150 155 160

 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 165 170 175
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 180 185 190
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 195 200 205
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 210 215 220

 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 245 250 255
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 260 265 270
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 290 295 300
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 305 310 315 320
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 325 330 335
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 340 345 350

 Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 355 360 365
 Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met
 370 375 380
 Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala
 385 390 395 400
 His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn
 405 410 415

 Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe
 420 425 430
 Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr
 435 440 445
 Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys
 450 455 460
 Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu
 465 470 475 480

 Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile
 485 490 495
 Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys
 500 505 510
 Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn
 515 520 525
 Thr Ser Asn Pro Asp
 530

<210> 72

<211> 604

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A154 Heavy chain amino acid sequence

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460
Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp
465 470 475 480
Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys
485 490 495
Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys
500 505 510
Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val
515 520 525
Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr
530 535 540
Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp
545 550 555 560
Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu
565 570 575
Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile
580 585 590
Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595 600
<210> 73
<211> 629
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A155 Heavy chain amino acid sequence
<400> 73
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 450 455 460
 Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met

 465 470 475 480
 Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala
 485 490 495
 His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn
 500 505 510
 Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe
 515 520 525
 Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr

 530 535 540

Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys
 545 550 555 560
 Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu
 565 570 575
 Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile
 580 585 590
 Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys

595 600 605
 Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn
 610 615 620

Thr Ser Asn Pro Asp

625

<210> 74

<211> 605

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A156 Heavy chain amino acid sequence

<400> 74

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

20 25 30
 Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Leu Tyr Thr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Gly Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Arg Ala Arg Ser Gly Ile Thr Phe Thr Gly Ile Ile Val Pro Gly Ser
 100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 130 135 140
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
 195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 325 330 335
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

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

 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn

 465 470 475 480
 Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
 485 490 495
 Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
 500 505 510
 Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
 515 520 525
 Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu

 530 535 540
 Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
 545 550 555 560
 Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
 565 570 575
 Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
 580 585 590
 Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

 595 600 605

<210> 75

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A157 Heavy chain amino acid sequence

<400> 75

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser His

20 25 30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Ser Met Ser Val Gly Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240

 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 290 295 300

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 325 330 335
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

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

450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
 465 470 475 480
 Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
 485 490 495

 Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
 500 505 510
 Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
 515 520 525
 Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
 530 535 540
 Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
 545 550 555 560

 Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
 565 570 575
 Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
 580 585 590
 Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
 595 600 605
 Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
 610 615 620

 Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 625 630
 <210> 76
 <211> 572
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A158 Heavy chain amino acid sequence
 <400> 76
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Asn

20 25 30
 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Gly Val Ile Pro Ile Val Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr
450 455 460

Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn
465 470 475 480

Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His
485 490 495

Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys
500 505 510

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

515 520 525
Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
530 535 540
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
545 550 555 560

Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro
565 570

<210> 77

<211> 572

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A159 Heavy chain amino acid sequence

<400> 77

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

35 40 45
Gly Gly Val Ile Pro Ile Val Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr
450 455 460
Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
465 470 475 480
Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His
485 490 495
Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys
500 505 510
Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys
515 520 525
Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
530 535 540
Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro
545 550 555 560
Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
565 570
<210> 78
<211> 777
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A160 Heavy chain amino acid sequence
<400> 78
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Asn

				20				25				30			
Val	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
35				40				45							
Gly	Gly	Val	Ile	Pro	Ile	Val	Asp	Ile	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Arg	Phe
50				55				60							
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Thr	Tyr
65				70				75				80			
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Ser	Thr	Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Asp	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	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	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	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys
195				200				205							
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro
210				215				220							
Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	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	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu
260				265				270							

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn
450 455 460

Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys
465 470 475 480

Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr
485 490 495

Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met
500 505 510

Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys

515 520 525
 Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys
 530 535 540

 Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp
 545 550 555 560
 Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys
 565 570 575
 Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln
 580 585 590
 Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly
 595 600 605

 Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr
 610 615 620
 Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys
 625 630 635 640
 Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala
 645 650 655
 Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys
 660 665 670

 Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys
 675 680 685
 Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp
 690 695 700
 Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp
 705 710 715 720
 Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser
 725 730 735

 Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile
 740 745 750
 Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser
 755 760 765

Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

770

775

<210> 79

<211> 777

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A161 Heavy chain amino acid sequence

<400> 79

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn

450 455 460
Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys
465 470 475 480
Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr
485 490 495
Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met
500 505 510
Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys

515 520 525
Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp Gln Thr
530 535 540
Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp
545 550 555 560
Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys
565 570 575
Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln

580 585 590
Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly
595 600 605
Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr
610 615 620
Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys
625 630 635 640
Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala

645 650 655
Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys
660 665 670
Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys
675 680 685

Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp

690

695

700

Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp

705

710

715

720

Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser

725

730

735

Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile

740

745

750

Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser

755

760

765

Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

770

775

<210> 80

<211> 777

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A162 Heavy chain amino acid sequence

<400> 80

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn
450 455 460

Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys
465 470 475 480

Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr
485 490 495

Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met
500 505 510

Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys
515 520 525

Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp Gln Thr
530 535 540

Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp
545 550 555 560

Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys
565 570 575

Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln
580 585 590

Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly

595 600 605
 Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr
 610 615 620

Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys
 625 630 635 640
 Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala
 645 650 655
 Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys
 660 665 670
 Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys
 675 680 685

Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp
 690 695 700
 Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp
 705 710 715 720
 Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser
 725 730 735
 Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile
 740 745 750

Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser
 755 760 765
 Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 770 775

<210> 81

<211> 572

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A163 Heavy chain amino acid sequence

<400> 81

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Val Ile Pro Ile Val Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr

450 455 460
Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn

465 470 475 480
Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg Leu His

485 490 495
Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

500 505 510

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys
515 520 525

Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
530 535 540

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro
545 550 555 560

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
565 570

<210> 82
<211> 572
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A164 Heavy chain amino acid sequence
<400> 82

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Gly Val Ile Pro Ile Val Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr
450 455 460

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
465 470 475 480

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His
485 490 495

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys
500 505 510

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys
515 520 525

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
530 535 540

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro
545 550 555 560

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
565 570

<210> 83

<211> 569

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A165 Heavy chain amino acid sequence

<400> 83

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

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

 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr

450 455 460

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn

465 470 475 480

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His

485 490 495

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

500 505 510
Lys Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

515 520 525
Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

530 535 540
Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

545 550 555 560
Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

565

<210> 84

<211> 571

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A166 Heavy chain amino acid sequence

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg				
405					410					415									
Trp	Gln	Glu	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	Leu	Gly	Lys	Gly				
435					440					445									
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ala				
450					455					460									
Ile	Leu	Gly	Arg	Ser	Glu	Thr	Gln	Glu	Cys	Leu	Phe	Tyr	Asn	Ala	Asn				
465					470					475					480				
Trp	Glu	Leu	Glu	Arg	Thr	Asn	Gln	Thr	Gly	Val	Glu	Pro	Cys	Glu	Gly				
485					490					495									
Glu	Lys	Asp	Lys	Arg	Leu	His	Cys	Tyr	Ala	Thr	Trp	Arg	Asn	Ile	Ser				
500					505					510									
Gly	Ser	Ile	Glu	Ile	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	Asp	Phe	Asn				
515					520					525									
Cys	Tyr	Asp	Arg	Thr	Asp	Cys	Val	Glu	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln	Val				
530					535					540									
Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Met	Cys	Asn	Glu	Lys	Phe	Ser	Tyr				
545					550					555					560				
Phe	Pro	Glu	Met	Glu	Val	Thr	Gln	Pro	Thr	Ser									
565					570														
<210>		85																	
<211>		733																	
<212>		PRT																	
<213>		Artificial																	
<220><223>		A169 Heavy chain amino acid sequence																	
<400>		85																	

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

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

 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Thr Gln
 450 455 460
 Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys
 485 490 495

Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln

500 505 510

Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val

515 520 525

Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn

530 535 540

Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln

545 550 555 560

Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Gly Gly Gly Gly Ser

565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

580 585 590

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn

595 600 605

Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu

610 615 620

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser

625 630 635 640

Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu

645 650 655

Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu

660 665 670

Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu

675 680 685

Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly

690 695 700

Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn

705 710 715 720

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

725 730

<210> 86

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A170 Heavy chain amino acid sequence

<400> 86

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Gln

450 455 460
 Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys
 485 490 495
 Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln
 500 505 510
 Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val
 515 520 525

 Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540
 Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln
 545 550 555 560
 Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Gly Gly Gly Gly Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590

 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
 595 600 605
 Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
 610 615 620
 Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
 625 630 635 640
 Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
 645 650 655

 Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
 660 665 670
 Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
 675 680 685
 Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
 690 695 700

Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
705 710 715 720

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
725 730 735

Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
740 745 750

Asn Thr Ser Asn Pro Asp
755

<210> 87

<211> 733

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A171 Heavy chain amino acid sequence

<400> 87

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
450 455 460

Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480

Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510

Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
595 600 605

Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
610 615 620

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser

625 630 635 640
 Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
 645 650 655

 Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
 660 665 670
 Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
 675 680 685
 Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
 690 695 700
 Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
 705 710 715 720

Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 725 730

<210> 88

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A172 Heavy chain amino acid sequence

<400> 88

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

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

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

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
 450 455 460
 Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys

 485 490 495
 Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
 500 505 510
 Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
 515 520 525
 Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540
 Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu

 545 550 555 560
 Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu

595 600 605

Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr

610 615 620

Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn

625 630 635 640

Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg

645 650 655

Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile

660 665 670

Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg

675 680 685

Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys

690 695 700

Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys

705 710 715 720

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser

725 730 735

Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr

740 745 750

Asn Thr Ser Asn Pro Asp

755

<210> 89

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A173 Heavy chain amino acid sequence

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

195

200

205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210

215

220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260

265

270

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

275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
 450 455 460
 Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
 465 470 475 480
 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser

 485 490 495
 Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 500 505 510
 Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 515 520 525

Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn
 530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys

 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys

 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys

 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser

 740 745 750
 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe
 755 760 765
 Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

770 775 780
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile

805 810 815
 Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
 820 825 830
 Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
 835 840 845
 Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
 850 855 860
 Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys

865 870 875 880
 His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
 885 890 895
 Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
 900 905 910
 Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
 915 920 925
 Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 930 935

<210> 90

<211> 963

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A174 Heavy chain amino acid sequence

<400> 90

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

35 40 45
 Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
450 455 460

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
465 470 475 480

Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
485 490 495

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
500 505 510

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
515 520 525

Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn

530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560

 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620

 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685

 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser
 740 745 750

 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe
 755 760 765
 Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 770 775 780

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
 805 810 815

Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro
 820 825 830
 Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
 835 840 845
 Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
 850 855 860
 Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
 865 870 875 880

Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
 885 890 895
 Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
 900 905 910
 His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys
 915 920 925
 Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
 930 935 940

Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
 945 950 955 960
 Asn Pro Asp

<210> 91

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A175 Heavy chain amino acid sequence

<400> 91

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
 450 455 460
 Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
 465 470 475 480

 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
 485 490 495
 Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 500 505 510

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 515 520 525
 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp Gln Thr Gly
 530 535 540

 Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605

 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670

 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735

 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser
 740 745 750
 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe

755 760 765
 Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 770 775 780
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800

 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
 805 810 815
 Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
 820 825 830
 Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
 835 840 845
 Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
 850 855 860

 Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
 865 870 875 880
 His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
 885 890 895
 Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
 900 905 910
 Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
 915 920 925

 Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 930 935
 <210> 92
 <211> 963
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A176 Heavy chain amino acid sequence
 <400> 92
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
450 455 460

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
465 470 475 480

Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
485 490 495

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
500 505 510

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu

515 520 525
 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp Gln Thr Gly
 530 535 540
 Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys

 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys

 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys

 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser

 740 745 750
 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe
 755 760 765

Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
770 775 780
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
785 790 795 800
Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
805 810 815
Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro
820 825 830
Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
835 840 845
Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
850 855 860
Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
865 870 875 880
Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
885 890 895
Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
900 905 910
His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys
915 920 925
Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
930 935 940
Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
945 950 955 960
Asn Pro Asp

<210> 93

<211> 911

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A177 Heavy chain amino acid sequence

<400> 93

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
 450 455 460
 Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr

 465 470 475 480
 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
 485 490 495

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 500 505 510
 Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 515 520 525
 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn
 530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Gly Gly Gly

740 745 750
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 755 760 765
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
 770 775 780
 Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro

 785 790 795 800
 Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 805 810 815
 Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
 820 825 830
 Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
 835 840 845
 Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile

 850 855 860
 Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 865 870 875 880
 Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
 885 890 895
 Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 900 905 910

 <210> 94
 <211> 936
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> A178 Heavy chain amino acid sequence
 <400> 94
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

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

 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
450 455 460

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
465 470 475 480

Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
485 490 495

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile

500 505 510

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
515 520 525

Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn

530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala

 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly

 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu

 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Gly Gly Gly
 740 745 750
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 755 760 765
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
 770 775 780

Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn
785 790 795 800
Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
805 810 815
Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
820 825 830
Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
835 840 845
Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
850 855 860
Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
865 870 875 880
Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
885 890 895
Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
900 905 910
Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
915 920 925
Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
930 935
<210> 95
<211> 733
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A179 Heavy chain amino acid sequence
<400>
> 95
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
 450 455 460
 Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
 485 490 495
 Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
 500 505 510

 Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
 515 520 525
 Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
 545 550 555 560
 Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
 595 600 605
 Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
 610 615 620
 Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
 625 630 635 640

Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
 645 650 655
 Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
 660 665 670
 Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
 675 680 685
 Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
 690 695 700

Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
 705 710 715 720
 Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 725 730

<210> 96

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A180 Heavy chain amino acid sequence

<400> 96

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg

450 455 460
Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln

465 470 475 480
Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg Leu His Cys

485 490 495
Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys

500 505 510

Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
595 600 605

Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
610 615 620

Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
625 630 635 640

Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
645 650 655

Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
660 665 670

Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
675 680 685

Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
690 695 700

Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
705 710 715 720

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
725 730 735

Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
740 745 750

Asn Thr Ser Asn Pro Asp

755

<210> 97

<211> 733

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A181 Heavy chain amino acid sequence

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
450 455 460
Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480
Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys
485 490 495
Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510
Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525
Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540
Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560
Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590
Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
595 600 605
Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
610 615 620
Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
625 630 635 640
Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
645 650 655
Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
660 665 670
Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
675 680 685
Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly

690 695 700
 Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
 705 710 715 720
 Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

725 730
 <210> 98
 <211> 758
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A182 Heavy chain amino acid sequence
 <400> 98

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys		
					195							200					205
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro		
					210							215					220
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	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	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu		
					260							265					270
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys		
					275							280					285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	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	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	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	Gln	Glu	Glu	Met	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	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg		
					405							410					415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
450 455 460

Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480

Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys
485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510

Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
595 600 605

Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
610 615 620

Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
625 630 635 640

Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
645 650 655

Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile

660 665 670
 Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
 675 680 685

Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
 690 695 700
 Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
 705 710 715 720
 Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
 725 730 735
 Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
 740 745 750

Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 755

<210> 99

<211> 730

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A183 Heavy chain amino acid sequence

<400> 99

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

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

100	105	110	
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
450 455 460

Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480

Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510

Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
580 585 590

Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile

595 600 605
Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
610 615 620

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
625 630 635 640
Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
645 650 655
Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
660 665 670
His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
675 680 685

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
690 695 700
Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
705 710 715 720
Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
725 730

<210> 100

<211> 755

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A184 Heavy chain amino acid sequence

<400> 100

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

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

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg

 450 455 460
 Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
 485 490 495
 Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
 500 505 510
 Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val

 515 520 525
 Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540
 Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
 545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
580 585 590
Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
595 600 605
Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro
610 615 620
Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
625 630 635 640
Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
645 650 655
Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
660 665 670
Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
675 680 685
Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
690 695 700
His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys
705 710 715 720
Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
725 730 735
Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
740 745 750
Asn Pro Asp
755
<210> 101
<211> 732
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A185 Heavy chain amino acid sequence
<400> 101

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
20	25	30	
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ile

450 455 460
Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr Asn Ala Asn Trp

465 470 475 480
Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Glu Gly Glu

485 490 495

Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn Ile Ser Gly
 500 505 510
 Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
 515 520 525
 Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr
 530 535 540
 Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
 545 550 555 560
 Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 565 570 575
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 580 585 590
 Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp
 595 600 605
 Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys
 610 615 620
 Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys
 625 630 635 640
 Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val
 645 650 655
 Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr
 660 665 670
 Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp
 675 680 685
 Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu
 690 695 700
 Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile
 705 710 715 720
 Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 725 730
 <210> 102

<211> 757

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A186 Heavy chain amino acid sequence

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210				215				220							
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	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	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu
260				265				270							
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
275				280				285							
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	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	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	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	Gln	Glu	Glu	Met	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	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
405				410				415							
Trp	Gln	Glu	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	Leu	Gly	Lys	Gly
435				440				445							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Ile
450				455				460							

Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr Asn Ala Asn Trp
465 470 475 480

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Glu Gly Glu
485 490 495

Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn Ile Ser Gly
500 505 510

Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
515 520 525

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr
530 535 540

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
545 550 555 560

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
565 570 575

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met
595 600 605

Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala
610 615 620

His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn
625 630 635 640

Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe
645 650 655

Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr
660 665 670

Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys
675 680 685

Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu
690 695 700

Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile

705 710 715 720
Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys
 725 730 735

Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn
 740 745 750
Thr Ser Asn Pro Asp
 755
<210> 103
<211> 734
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A187 Heavy chain amino acid sequence
<400> 103
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

145 150 155 160

 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

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

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr
450 455 460

Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn
465 470 475 480

Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His
485 490 495

Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys
500 505 510

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys
515 520 525

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
530 535 540

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
545 550 555 560

Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Gly Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn
595 600 605

Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln
610 615 620

Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys
625 630 635 640

Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln

645 650 655
Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu
660 665 670

Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu
675 680 685
Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro
690 695 700
Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp
705 710 715 720
Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
725 730

<210> 104

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A188 Heavy chain amino acid sequence

<400> 104

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Thr Gln
 450 455 460
 Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys
 485 490 495

 Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln
 500 505 510
 Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val
 515 520 525
 Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540
 Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln
 545 550 555 560

 Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Gly Gly Gly Gly Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
 595 600 605

Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
610 615 620

Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
625 630 635 640

Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
645 650 655

Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
660 665 670

Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
675 680 685

Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
690 695 700

Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
705 710 715 720

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
725 730 735

Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
740 745 750

Asn Thr Ser Asn Pro Asp
755

<210> 105

<211> 733

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A189 Heavy chain amino acid sequence

<400> 105

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45
 Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

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

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Thr Arg
450 455 460

Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480

Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510

Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn

530 535 540
 Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
 545 550 555 560

 Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
 595 600 605
 Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
 610 615 620

 Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
 625 630 635 640
 Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
 645 650 655
 Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
 660 665 670
 Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
 675 680 685

 Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
 690 695 700
 Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
 705 710 715 720
 Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 725 730

 <210> 106
 <211> 758
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A190 Heavy chain amino acid sequence
 <400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg

 450 455 460
 Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
 485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
 500 505 510
 Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
 515 520 525
 Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540
 Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
 545 550 555 560
 Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
 595 600 605
 Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
 610 615 620
 Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
 625 630 635 640
 Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
 645 650 655
 Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
 660 665 670
 Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
 675 680 685
 Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
 690 695 700
 Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
 705 710 715 720
 Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
 725 730 735
 Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr

740 745 750

Asn Thr Ser Asn Pro Asp

755

<210> 107

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A191 Heavy chain amino acid sequence

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
 450 455 460
 Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
 465 470 475 480
 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
 485 490 495
 Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 500 505 510
 Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 515 520 525
 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn
 530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys

675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn

 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser
 740 745 750
 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe
 755 760 765
 Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

 770 775 780
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
 805 810 815
 Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
 820 825 830
 Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser

 835 840 845
 Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
 850 855 860
 Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
 865 870 875 880
 His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
 885 890 895
 Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe

 900 905 910
 Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
 915 920 925

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

930

935

<210> 108

<211> 963

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A192 Heavy chain amino acid sequence

<400> 108

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
 450 455 460

 Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
 465 470 475 480
 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
 485 490 495
 Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 500 505 510
 Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 515 520 525

 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn
 530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590

 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655

 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685

Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720

 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser
 740 745 750
 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe
 755 760 765
 Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 770 775 780

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
 805 810 815
 Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro
 820 825 830
 Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
 835 840 845

 Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
 850 855 860
 Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
 865 870 875 880
 Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
 885 890 895
 Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
 900 905 910

 His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys
 915 920 925
 Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser

930 935 940
 Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
 945 950 955 960
 Asn Pro Asp

<210> 109

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A193 Heavy chain amino acid sequence

<400> 109

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

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

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

165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
450 455 460

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
465 470 475 480

Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
485 490 495

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
500 505 510

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
515 520 525

Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp Gln Thr Gly
530 535 540

Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
545 550 555 560

Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
565 570 575

Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
580 585 590

Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
595 600 605

Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
610 615 620

Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
625 630 635 640

Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
645 650 655

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

660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700

 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser
 740 745 750
 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe
 755 760 765

 Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 770 775 780
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
 805 810 815
 Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
 820 825 830

 Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
 835 840 845
 Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
 850 855 860
 Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
 865 870 875 880
 His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
 885 890 895

 Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
 900 905 910

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
915 920 925

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
930 935

<210> 110

<211> 963

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A194 Heavy chain amino acid sequence

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys

450 455 460
Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
465 470 475 480
Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
485 490 495
Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
500 505 510
Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu

515 520 525
Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp Gln Thr Gly
530 535 540
Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
545 550 555 560
Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
565 570 575
Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr

580 585 590
Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
595 600 605
Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
610 615 620
Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
625 630 635 640
Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr

645 650 655
Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
660 665 670

Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn

 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser
 740 745 750
 Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe
 755 760 765
 Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

 770 775 780
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 785 790 795 800
 Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
 805 810 815
 Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro
 820 825 830
 Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala

 835 840 845
 Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
 850 855 860
 Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
 865 870 875 880
 Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
 885 890 895
 Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr

 900 905 910
 His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys

915 920 925
 Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
 930 935 940
 Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
 945 950 955 960
 Asn Pro Asp

<210> 111

<211> 911

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A195 Heavy chain amino acid sequence

<400> 111

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

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

115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
 450 455 460
 Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
 465 470 475 480
 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
 485 490 495
 Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 500 505 510
 Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 515 520 525
 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn
 530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser
 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr

645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile
 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685
 Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu

690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Gly Gly Gly
 740 745 750
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

755 760 765
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
 770 775 780
 Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
 785 790 795 800
 Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 805 810 815
 Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro

820 825 830
 Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
 835 840 845
 Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
 850 855 860
 Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 865 870 875 880
 Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn

885 890 895

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

900

905

910

<210> 112

<211> 936

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A196 Heavy chain amino acid sequence

<400> 112

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Cys
 450 455 460
 Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr

 465 470 475 480
 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
 485 490 495
 Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 500 505 510
 Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 515 520 525
 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn

 530 535 540
 Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 545 550 555 560
 Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
 565 570 575
 Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr
 580 585 590
 Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser

 595 600 605
 Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys
 610 615 620
 Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly
 625 630 635 640
 Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr
 645 650 655
 Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile

 660 665 670
 Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys
 675 680 685

Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu
 690 695 700
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 725 730 735
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Gly Gly Gly
 740 745 750
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 755 760 765
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
 770 775 780
 Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn
 785 790 795 800
 Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
 805 810 815
 Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
 820 825 830
 Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
 835 840 845
 Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
 850 855 860
 Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
 865 870 875 880
 Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
 885 890 895
 Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
 900 905 910
 Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
 915 920 925
 Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

930 935

<210> 113

<211> 733

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A197 Heavy chain amino acid sequence

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
 450 455 460
 Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480

 Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
 485 490 495
 Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
 500 505 510
 Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
 515 520 525
 Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540

 Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
 545 550 555 560
 Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn
 595 600 605

 Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
 610 615 620
 Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
 625 630 635 640
 Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
 645 650 655
 Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
 660 665 670

 Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
 675 680 685
 Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly

690 695 700
Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
705 710 715 720
Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
725 730
<210> 114

<211> 758
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A198 Heavy chain amino acid sequence
<400> 114
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
450 455 460

Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480

Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Asp Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510

Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
595 600 605

Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
610 615 620

Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
625 630 635 640

Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
645 650 655

Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile

660 665 670
 Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
 675 680 685
 Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys

690 695 700
 Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
 705 710 715 720
 Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
 725 730 735
 Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
 740 745 750
 Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 755

<210> 115

<211> 733

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A199 Heavy chain amino acid sequence

<400> 115

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

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

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg
450 455 460

Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480

Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys
485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510

Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn

595 600 605
 Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu
 610 615 620

Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser
 625 630 635 640
 Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu
 645 650 655
 Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu
 660 665 670
 Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu
 675 680 685

Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly
 690 695 700
 Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn
 705 710 715 720
 Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 725 730

<210> 116

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A200 Heavy chain amino acid sequence

<400> 116

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

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

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

 65 70 75 80
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

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

 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg

 450 455 460
 Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
 465 470 475 480
 Ser Gly Leu Glu Arg Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys
 485 490 495
 Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
 500 505 510
 Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val

 515 520 525
 Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
 530 535 540
 Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
 545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590
Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu
595 600 605
Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
610 615 620
Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
625 630 635 640
Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
645 650 655
Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile
660 665 670
Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
675 680 685
Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
690 695 700
Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
705 710 715 720
Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser
725 730 735
Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
740 745 750
Asn Thr Ser Asn Pro Asp
755
<210> 117
<211> 730
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A201 Heavy chain amino acid sequence
<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Thr Arg

450 455 460
Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln

465 470 475 480
Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys

485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys

500 505 510

Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val

515 520 525

Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn

530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu

545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

565 570 575

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

580 585 590

Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile

595 600 605

Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe

610 615 620

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser

625 630 635 640

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val

645 650 655

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys

660 665 670

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala

675 680 685

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe

690 695 700

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe

705 710 715 720

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp

725 730

<210> 118

<211> 755

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A202 Heavy chain amino acid sequence

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210				215				220							
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	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	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu
260				265				270							
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
275				280				285							
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	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	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	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	Gln	Glu	Glu	Met	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	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
405				410				415							
Trp	Gln	Glu	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	Leu	Gly	Lys	Gly
435				440				445							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Thr	Arg
450				455				460							

Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln
465 470 475 480

Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys
485 490 495

Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys
500 505 510

Gly Cys Trp Asp Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val
515 520 525

Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn
530 535 540

Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu
545 550 555 560

Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
580 585 590

Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala
595 600 605

Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro
610 615 620

Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala
625 630 635 640

Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
645 650 655

Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
660 665 670

Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
675 680 685

Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
690 695 700

His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys

705 710 715 720
 Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
 725 730 735

Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
 740 745 750

Asn Pro Asp
 755

<210> 119

<211> 732

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A203 Heavy chain amino acid sequence

<400> 119

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

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

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

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

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

145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

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

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Lys Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ile
450 455 460

Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr Asn Ala Asn Trp
465 470 475 480

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Glu Gly Glu
485 490 495

Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn Ile Ser Gly
500 505 510

Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
515 520 525

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr
530 535 540

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
545 550 555 560

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
565 570 575

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp
595 600 605

Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys
610 615 620

Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys
625 630 635 640

Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val

645 650 655
Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr
660 665 670

Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp
675 680 685

Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu
690 695 700

Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile
705 710 715 720

Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
725 730

<210> 120

<

211> 757

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A204 Heavy chain amino acid sequence

<400> 120

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ile
450 455 460
Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Tyr Asn Ala Asn Trp
465 470 475 480
Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Glu Gly Glu
485 490 495
Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Thr Trp Arg Asn Ile Ser Gly

500 505 510
Ser Ile Glu Ile Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
515 520 525
Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr
530 535 540
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
545 550 555 560
Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

565 570 575
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590
Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met
595 600 605

Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala
610 615 620
His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn
625 630 635 640
Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe
645 650 655
Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr
660 665 670
Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys
675 680 685
Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu
690 695 700
Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile
705 710 715 720
Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys
725 730 735
Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn
740 745 750
Thr Ser Asn Pro Asp
755
<210
> 121
<211> 534
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A216 amino acid sequence
<400> 121
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

225

230

235

240

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn

245

250

255

Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys

260

265

270

Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn

275

280

285

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

290 295 300
 Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro

 305 310 315 320
 Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
 325 330 335
 Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val
 340 345 350
 Thr Pro Lys Pro Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 355 360 365
 Gly Gly Gly Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu

 370 375 380
 Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr
 385 390 395 400
 Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn
 405 410 415
 Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg
 420 425 430
 Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile

 435 440 445
 Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg
 450 455 460
 Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys
 465 470 475 480
 Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys
 485 490 495
 Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser

 500 505 510
 Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr
 515 520 525
 Asn Thr Ser Asn Pro Asp
 530

<210> 122

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A167 Heavy chain amino acid sequence

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

130 135 140

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

145 150 155 160

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Asn Val Ile Ser Trp Val Arg Gln

165 170 175

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Val Ile Pro Ile Val

180 185 190

Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr

195 200 205

Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala

355 360 365

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

405 410 415

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

420 425 430

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

435 440 445

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

450 455 460
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

 465 470 475 480
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

 485 490 495
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

 500 505 510
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 515 520 525
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

 530 535 540
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

 545 550 555 560
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

 565 570 575
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 580

 <210> 123
 <211> 337
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> A167 Light chain amino acid sequence

 <400
 > 123
 Ser Tyr Glu Val Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 20 25 30
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 195 200 205
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Asp Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220
 Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 245 250 255

 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 260 265 270
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 275 280 285
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 290 295 300
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

305 310 315 320

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

325 330 335

Ala

<210> 124

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

 $\langle 400 \rangle$ 124

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 125

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 125

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 126

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 126

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 127

Gly Ser Ser Gly Thr

1 5

<210> 128

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 128

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 129

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 130

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 130

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 131

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Peptide linker sequence
 <400> 131
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 132
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Peptide linker sequence
 <400> 132
 Gly Ser Gly Ser Thr
 1 5
 <210> 133
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Peptide linker sequence
 <400> 133
 Gly Gly Ser Ser
 1
 <
 210> 134
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Peptide linker sequence
 <400> 134
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 135
 <211> 4
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 135

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 136

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 136

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 137

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 137

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 138

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 138

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 139

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 140

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 141

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 141

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Peptide linker sequence

<400> 142

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Peptide linker sequence

<400> 143

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15