(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0098334
(43) 공개일자 2023년07월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7018840
(22) 출원일자(국제) 2021년11월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/080863
(87) 국제공개번호 WO 2022/096700
국제공개일자 2022년05월12일
(30) 우선권주장
63/110,817 2020년11월06일 미국(US)
63/139,419 2021년01월20일 미국(US)

(71) 출원인
암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
독일, 뮌헨 81477, 쉬타펠지스트라쎄 2
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
달호프 크리스토프
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라쎄 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
라움 토비아스
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라쎄 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

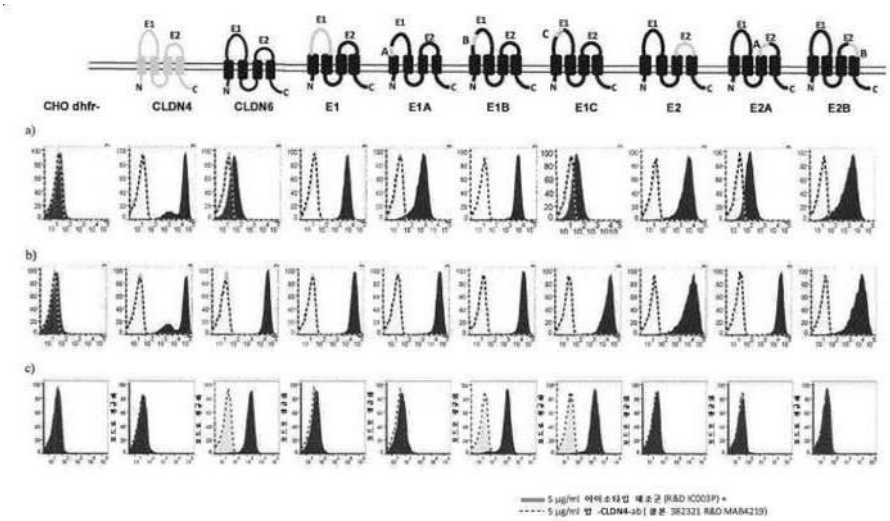
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **CLDN6 및 CD3에 선택적으로 결합하는 폴리펩디드 작제물**

(57) 요 약

본 발명은 Claudin 6(CLDN6)에 결합하는 도메인 및 CD3에 결합하는 다른 도메인을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 및 상기 폴리뉴클레오티드 또는 벡터로 형질전환되거나 또는 형질감염된 숙주 세포를 제공한다. 더 나아가, 본 발명은 본 발명의 작제물의 생산 방법, 상기 작제물의 의학적 용도 및 상기 작제물을 포함하는 키트를 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자
안라르 조나스
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라쎄 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
블뤼멜 클라우디아
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라쎄 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
개트케 라스
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라쎄 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
콰글리아 실케
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라쎄 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
호너 조나스
독일, 81477 뮌헨, 스타펠지슈트라쎄 2, 씨/오 암젠 리서치 (뮌헨) 게엠베하
베일리스 줄리
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크
팸 엘리자베스 댕
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크
무라프스키 크리스토퍼 엠.
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크
알바 벤자민 엠.
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크

명 세 서

청구범위

청구항 1

폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물로서,

- 인간 CLDN6(서열번호 1)에 결합하는 도메인, 및

- 인간 CD3에 결합하는 도메인, 및

- 상기 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 도메인을 포함하되, 인간 CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 9에 제시된 CLDN6의 세포외 루프 1(ECL1)에서 서열번호 1의 아미노산 29 내지 39에 그리고/또는 서열번호 10에 제시된 CLDN6의 세포외 루프 2(ECL2)에서 서열번호 1의 아미노산 151 내지 160에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리펩티드 작제물은 T-세포 활성화 작제물인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 폴리펩티드 작제물은 CD69의 발현량을 결정하는 단계, CD25의 발현량을 결정하는 단계, 분비된 IL-2의 양을 결정하는 단계 및 T 세포의 세포용해 활성을 결정하는 단계를 포함하는 군으로부터 선택된 T 세포 활성화 분석에 의해 결정된 바와 같은 T-세포 활성화 폴리펩티드인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 상기 도메인은 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 각각 포함하는 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, CD3에 결합하는 상기 도메인은 인간 및 마카카 CD3ε 쇄의 세포외 에피토프에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 CLDN6에 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물 또는 항체 또는 유도체 또는 이들의 단편과 동일한 CLDN6 상의 에피토프에 결합하고, 상기 도메인은, 하기 a) 내지 s)에 제시된 군으로부터 선택되되, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 특히 바람직한 가변 중쇄(VH)의 상보성 결정 영역 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및/또는 가변 경쇄(VL)의 상보성 결정 영역 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물:

a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하

는 VL 영역;

d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는

VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 CD3 엡실론에 결합하는 상기 도메인은 또한 비단원숭이(Callithrix jacchus) 또는 다람쥐 원숭이(Saimiri sciureus) CD3 엡실론에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 폴리펩티드는 단일 쇄 작제물이고/이거나,

b) CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 scFv의 형식이고/이거나,

c) CD3에 결합하는 상기 도메인은 scFv의 형식이고/이거나,

d) 상기 도메인은 링커를 통해 연결되고/되거나,

e) 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은 장기간의 혈청 반감기를 제공하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 및/또는 CLDN18.1/CLDN18.2에 결합하지 않는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 하기 a) 내지 s)에 제시되는 군으로부터 선택되되, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 특히 바람직한 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물:

a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH

영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 53, 서열번호 67, 서열번호 81, 서열번호 95, 서열번호 109, 서열번호 123, 서열번호 137,

서열번호 151, 서열번호 165, 서열번호 179, 서열번호 193, 서열번호 207, 서열번호 221, 서열번호 235, 서열번호 249 또는 서열번호 263에 제시된 서열을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함하되,

상기 VH 영역 아미노산 서열은 프레임워크 및/또는 초가변 영역에서 하나 또는 여러 아미노산 잔기의 하나 이상의 변형을 가질 수 있고, 단, 상기 변형된 VH 영역을 포함하는 상기 도메인은 CLDN6에 선택적으로 결합하고, 그리고

선택적으로 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키고 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이며,

추가로, 선택적으로, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키는 그리고 CLDN9를 발현시키는 동일한 세포 유형에서보다 1000배 초과의 효능을 갖는 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하되 CLDN6은 발현시키지 않는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이고, 그리고

또한 추가로 선택적으로, 바람직하게는 시험관내 세포독성 분석에서 시험할 때, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시킬 수 없고 동일한 세포 유형의 CLDN6-음성 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 없는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 54, 서열번호 68, 서열번호 82, 서열번호 96, 서열번호 110, 서열번호 124, 서열번호 138, 서열번호 152, 서열번호 166, 서열번호 180, 서열번호 194, 서열번호 208, 서열번호 222, 서열번호 236, 서열번호 250 또는 서열번호 264에 제시된 서열을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하되,

상기 VL 영역 아미노산 서열은 프레임워크 및/또는 초가변 영역에서 하나 또는 여러 아미노산 잔기의 하나 이상의 변형을 가질 수 있고, 단, 상기 변형된 VL 영역을 포함하는 상기 도메인은 CLDN6에 선택적으로 결합하고, 그리고

선택적으로 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키고 표적 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이며,

추가로, 선택적으로, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키는 그리고 CLDN6을 발현시키지 않는 대조군 세포에서보다 500배 초과의 효능을 갖는 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이고, 이들 세포는 선택적으로 CLDN9를 발현시키며, 다만

또한 추가로 선택적으로, 바람직하게는 시험관내 세포독성 분석에서 시험할 때, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시킬 수 없고 동일한 세포 유형의 CLDN6-음성 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 없는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 11+12, 서열번호 25+26, 서열번호 39+40, 서열번호 53+54, 서열번호 67+68, 서열번호 81+82, 서열번호 95+96, 서열번호 109+110, 서열번호 123+124, 서열번호 137+138, 서열번호 151+152, 서열번호 165+166, 서열번호 179+180, 서열번호 193+194, 서열번호 207+208, 서열번호 221+222, 서열번호 235+236, 서열번호 249+250, 또는 서열번호 263+264에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 VL 영역의 쌍을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 서열번호 50, 서열번호 61, 서열번호 64, 서열번호 75, 서열번호 78, 서열번호 89, 서열번호 92, 서열번호 103, 서열번호 106, 서열번호 117, 서열번호 120, 서열번호 131, 서열번호 134, 서열번호 145, 서열번호 148, 서열번호 159, 서열번호 162, 서열번호 173, 서열번호 176, 서열번호 187, 서열번호 190, 서열번호 201, 서열번호 204, 서열번호 215, 서열번호 218, 서열번호 229, 서열번호 232, 서열번호 243, 서열번호 246, 서열번호 257 또는 서열번호 260, 서열번호 271 또는 서열번호 274에 제시된 바와 같은

아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37 및 서열번호 38, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51 및 서열번호 52, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65 및 서열번호 66, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 및 서열번호 80, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 및 서열번호 94, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 서열번호 107 및 서열번호 108, 서열번호 117, 서열번호 118, 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121 및 서열번호 122, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134, 서열번호 135 및 서열번호 136, 서열번호 145, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 148, 서열번호 149 및 서열번호 150, 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 162, 서열번호 163 및 서열번호 164, 서열번호 173, 서열번호 174, 서열번호 175, 서열번호 176, 서열번호 177 및 서열번호 178, 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189, 서열번호 190, 서열번호 191 및 서열번호 192, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205 및 서열번호 206, 서열번호 215, 서열번호 216, 서열번호 217, 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220, 서열번호 229, 서열번호 230, 서열번호 231, 서열번호 232, 서열번호 233 및 서열번호 234, 서열번호 243, 서열번호 244, 서열번호 245, 서열번호 246, 서열번호 247 및 서열번호 248, 서열번호 257, 서열번호 258, 서열번호 259, 서열번호 260, 서열번호 261 및 서열번호 262, 서열번호 271, 서열번호 272, 서열번호 273, 서열번호 274, 서열번호 275 및 서열번호 276에 제시된 것의 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 상기 서열과 적어도 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산을 갖는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

청구항 16

서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3, 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 17

서열번호 11+12에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 18

서열번호 19에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 19

서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 또는 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 20

폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물로서, 인간 CLDN6(서열번호 1)에 결합하는 도메인, 및 인간 CD3에 결합하는 도메인, 및 상기 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 도메인을 포함하되, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 11+12에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 VL 영역의 쌍을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 서열번호 19에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은, 다음의 돌연변이 M29X(여기서, X는 바람직하게는 L임), R145X(여기서, X는 바람직하게는 Q임) 및/또는 Q156X(여기서, X는 바람직하게는 L임) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 야생형 CLDN6의 돌연변이체를 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 결정된 바와 같이, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 측정된 세포독성과 비교할 때, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배 더 낮은 세포독성을 유도하는, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물,

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은, 다음의 돌연변이 M29X(여기서, X는 바람직하게는 L임), R145X(여기서, X는 바람직하게는 Q임) 및/또는 Q156X(여기서, X는 바람직하게는 L임) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 야생형 CLDN6의 돌연변이체를 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 결정된 바와 같이, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 측정된 세포독성과 비교할 때, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배 더 낮은 세포독성을 유도하되, 상기 작제물은 CLDN6을 발현시키는 표적 세포에서 T 세포를 활성화시키고 세포독성을 유도할 수 있고, 상기 작제물은 X1LIVX2APX3(서열번호 667)을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 갖고, X1은 A 또는 N 중 하나이며; X2는 V 또는 E 중 하나이고; X3은 V 또는 A 중 하나인, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 단일 쇄 작제물인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는 상기 반감기 연장 도메인은, 아미노에서 카복실 순서로,

힌지-CH2-CH3-링커-힌지-CH2-CH3

를 포함하는 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CH2 도메인은 도메인 내 시스테인 이황화 브리지를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) CLDN6에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나;

(ii) CLDN6에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나;

(iii) CLDN6에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하거나; 또는

(iv) CLDN6에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인 및 CD3에 결합하는 상기 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 펩티드 링커를 통해 다른 도메인에 융합된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은, 아미노에서 카복실 순서로, 또는 카복실에서 아미노 순서로,

(a) CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인;

(b) 펩티드 링커, 특히 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

(c) CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인

을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은, 아미노에서 카복실 순서로, 또는 카복실에서 아미노 순서로, 또는 CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인과 CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인 사이에,

(a) 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

(b) 제3 도메인의 제1 폴리펩티드 단량체;

(c) 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

(d) 상기 제3 도메인의 제2 폴리펩티드 단량체

를 더 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427 및 430, 특히, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 더 구체적으로는 35, 38, 49, 52, 77 및 80, 및 훨씬 더 구체적으로는, 35, 49 및 77에 제시된 서열 중 어느 하나에 제시된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 670, 671 및/또는 672에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VH 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 673, 674 및/또는 675에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 670, 671, 672, 673, 674 및/또는 675에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VH 및 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 676에 제시된 바와 같은 VH 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 677에 제시된 바와 같은 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 676에 제시된 바와 같은 VH 도메인 및 서열번호 677에 제시된 바와 같은 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 678에 제시된 바와 같은 scFv 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 42

제41항에 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 43

제41항에 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드로 또는 제42항에 규정된 바와 같은 벡터로 형질전환되거나 또는 형질감염된 숙주 세포.

청구항 44

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 생산 방법으로서, 상기 폴리펩티드 작제물의 발현을 허용하는 조건 하에서 제43항에 규정된 바와 같은 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 배양물로부터 상기 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 회수하는 단계를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 생산 방법.

청구항 45

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같거나, 제44항의 방법에 따라서 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 46

의약으로서 사용하기 위한, 특히, 질환, 바람직하게는 신생물의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 또는 제44항의 방법에 따라 생산된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 47

의약으로서 사용하기 위한, 특히 질환의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한, 제40항의 폴리펩티드 또는

폴리펩티드 작제물로서, 상기 질환 또는 신생물은 생식세포암, 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 자궁암, 및 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 추가로 상기 질환은 윌름스 종양, 두개외 간상 종양 또는 결합 조직성 소원형 세포 종양을 포함하는 군으로부터 선택된 소아 신생물인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 48

제40항에 있어서, 상기 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

청구항 49

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물, 제44항의 방법에 따라 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물, 제41항에 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드, 제42항에 규정된 바와 같은 벡터 및/또는 제43항에 규정된 바와 같은 숙주 세포를 포함하는, 키트.

청구항 50

증식성 질환, 종양 질환, 암 또는 면역학적 장애의 치료 또는 개선을 위한 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른, 또는 제41항의 방법에 따라 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질환은 바람직하게는 생식세포암, 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 자궁암, 더 구체적으로는 난소 장액낭선암종, 자궁 암육종, 자궁내막암 및 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암, 또는 윌름스 종양, 두개외 간상 종양 또는 결합 조직성 소원형 세포 종양으로부터 선택된 소아 신생물로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 Claudin 6(CLDN6)에 결합하는 파라토프를 포함하는 도메인 및 CD3에 결합하는 파라토프를 포함하는 다른 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 및 상기 폴리뉴클레오티드 또는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 숙주 세포를 제공한다. 더 나아가, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 생산하는 공정, 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 의학적 용도 및 상기 작제물을 포함하는 키트를 제공한다.

배 경 기 술

[0002] Claudin은 두 인접한 세포 사이에 위치된 상피 밀착 연접의 중요한 구조적 및 기능적 구성성분이며, 이는 세포-세포 투과성을 조절하고, 이온 항상성을 유지하며, 세포 접착 및 극성을 지지한다. Claudin은 세포막 내에서 또는 세포막을 가로질러 다량체화되어 보호 장벽을 형성하는 22 내지 27 kDa의 테트라스팬(tetraspan) 막관통 단백질이다. 보고된 24개의 claudin 단백질은 이들의 조직 국재화 및 발현에 관해 그리고 다른 단백질과의 상호작용에 따라 다르다.

[0003] Claudin 6(CLDN6)은 유전자 및 단백질의 Claudin 패밀리에 속하는 추가적인 유전자 및 단백질에 대한 유사성 검색에서 처음에 확인되었다(Morita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 511-516, 1999). Claudin 6 mRNA 발현은 성체 조직에서는 검출되지 않고, 배아 조직에서만 검출되었다. 후속적으로, mRNA 및 단백질 발현은 다양한 종양 및 종양 세포주에서 검출되었다. 이런 발견과 일치되게, Claudin-6은 정상 성인 인간 조직에는 없는 암-배아 막관통 단백질로 간주된다. CLDN6 발현은 다양한 암 유형, 예컨대, 난소, 폐, 위, 유방, 생식세포 및 소아암에서 비정상적으로 활성화된다(문헌[Stadler et al., Onocoimmunology 2016, Vol.5, No. 3, e1091555] 및 이에 인용된 참고문헌, 예를 들어, 문헌[Micke et al, Int. J. Cancer 2014:2206-14; Rendón-Huerta et al., J. Gastrointest. Cancer 2010; 41: 52-59; Ushiku et al., Histopathology 2012, 61:1043-56); Ben-David et al., Nat. Commun. 2013; 4:1992; Birks et al., BRAIN PATHOL. 2010;

20:140-50), Sullivan et al., Am. J. Surg. Pathol. 2012; 36:73-80]).

[0004] CLDN6은 2개의 세포외 루프(extracellular loop: ECL)를 갖는 220개의 아미노산 단백질이며, 이는 두 ECL에 차이가 있는 3개의 아미노산 잔기만을 갖는 CLDN9와 실질적인 서열 동일성을 갖는다.

[0005] 정상 조직 발현이 태아 발달로 제한된 여러 종양 유형에서 CLDN6의 발현은 다양한 유형의 암에서, 예를 들어, 난소암 및 비소세포 폐암 및 비소세포 폐암(NSCLC) 및 기타 적응증에서 치료적 표적으로서 CLDN6을 고려하게 하였다.

[0006] 난소암 및 NSCLC 암은 여전히 충족되지 않은 높은 의학적 요구가 있는 적응증이다.

[0007] 난소암은 전세계적으로 7번째로 흔한 암이다. 2018년에, 전세계적으로 신규 발병이 295,414건, 사망이 184,799건이었으며, 아시아 또는 아프리카에서보다 북반구 국가에서 사망률이 더 높다. (Bray et al., CA Cancer J Clin 2018). 전형적인 1선 치료는 백금 및 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 포함하는 병용 화학요법 및 수술을 수반한다. 보다 최근에, 항-VEGF 항체 베바시주맙 및 PARP 저해제는 1선 화학요법 후 유지요법으로서 승인되었다. 그러나, 초기 반응에도 불구하고, 최대 70%의 환자는 항암제 내성 및/또는 종양 면역 회피의 발생으로 인해 질환 재발을 경험한다. 난소 종양은 고도로 면역억제성인 종양 미세환경을 특징으로 하며; 난소 종양이 면역원성일 수 있다는 증거가 있지만, 다른 고형 종양 유형에서 표준 치료를 변화시킨 면역관문 요법은 난소암에서 제한된 지속성을 나타냈다(Rodriguez et al., Cancers 2018). 난소암에서 임상 시험에 대한 여러 신규 요법 및 조합의 진보에도 불구하고, 5-년 생존율은 낮게 남아있으며, 지속 가능한 반응을 가능하게 할 수 있는 요법에 대한 긴급한 요구가 남아있다.

[0008] 폐암은 전세계적으로 가장 통상적인 암 중 하나이며, 2018년에 2백만건 이상의 새로운 사례 및 1백 7십만건의 사망이 보고되었다(Bray et al., CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018). 비소세포 폐암(NSCLC)은 대다수(85%)의 폐암 사례를 포함하고, 종종 흡연 및 환경적 노출, 예컨대, 석면과 종종 관련된다(Zappa and Mousa, Transl Lung Cancer Res 2016). NSCLC에 대해 권장되는 1선 치료는 종양이 PD-L1을 발현시키는 환자의 경우 백금기반 이중 항암화학요법에 의한 면역관문 차단이지만, 표적화된 요법은 운전자 돌연변이(driver mutation)를 갖는 종양의 초기 치료에 바람직할 수 있다(Ettinger et al., JNCCN, 2019). 이들 이점은 유망하며 면역관문 차단이 일부 환자에 대해 장기간의 지속 가능한 반응을 가능하게 할 수 있지만(Santini and Hellman, Cancer J 2018), 대부분의 환자의 치료의 경우 면역요법 조합 및 추가적인 진행의 추가적인 평가, 새로운 요법이 필요하다.

[0009] 따라서 보다 큰 환자 집단에 지속 가능한 반응을 제공하는 잠재력을 갖는 새로운 요법이, 난소암 및/또는 NSCLC, 특히 CLDN6을 발현시키는 임의의 유형의 암의 치료를 위해, 더 구체적으로는 2선 이상의 치료에서의 암 환자, 예컨대, 이전에 화학요법 또는 면역요법을 받고 재발성 질환을 갖는 환자의 치료를 위해 여전히 필요로 된다.

[0010] T 세포 상에서 CD3에 결합하는 하나의 항원-결합(더 정확하게는, 에피토프-결합) 도메인 및 표적 세포 상에서 발현되는 단백질에 결합하는 하나의 항원-결합(더 정확하게는, 에피토프-결합) 도메인을 포함하는 이중특이성 (및 다중특이성) 작제물은 T 세포를 표적 세포에 직접 연결하여 T 세포 재지시(redirected) 용해를 유도한다. 이런 작용 메커니즘은 공자극 활성화 신호와 독립적으로 임의의 CD3-양성 T 세포와 함께 작용할 수 있다는 점에서 화학요법, 표적화된 요법 및 다른 면역요법과는 다르다(Klinger et al., Immunol Reviews 2016).

[0011] 생식세포 종양, 난소암 및 비소세포 폐암의 세포 표면 상에서의 CLDN6의 발현은 CLDN6 x CD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 이용하여 이들 종양 유형을 표적화하기 위한 기초를 제공한다. 더 나아가, CLDN6 x CD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 CLDN6을 발현시키는 추가적인 종양 유형, 특히 CLDN6을 발현시키는 임의의 유형의 암을 표적화하기 위한, 더 구체적으로는 2선 이상의 치료에서의 암 환자, 예컨대, 이전에 화학요법 또는 면역요법을 받았고 재발성 질환을 받은 환자의 치료를 위한 잠재력을 갖는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 선택적으로 및 바람직하게는, CLDN6(서열번호 1) 또는 이의 임의의 이소폼에 특이적으로 결합하는 화합물로서 새로운 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 본 명세서에 개시된 제품을 이용하는 신생물 질환의 치료 및 예방 방법, 본 명세서에 개시된 제품을 포함하는 키트, 의약으로서 사용하기

위한, 특히 신생물 질환의 치료 및 예방에서 사용하기 위한 제품을 제공한다. 인간 CLDN6 및 관련된 정보의 아미노산 서열은 UniProt 데이터베이스에서 수탁번호 P56747 하에 찾을 수 있다.

[0013] 본 발명의 화합물

[0014] 일 양상에서, 본 발명은 표적 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합하는 도메인(서열번호 1 또는 이의 단편 또는 아미노산 서열의 변이체) 및 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인을 포함하거나 또는 이들로 이루어진 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공하며, CLDN6과 CD3 둘 다에 대한 결합은 T 세포의 활성화를 가능하게 한다. 본 발명에 따른 폴리펩티드 작제물의 결합은 T 세포에 관여하며, 즉, CD3에 결합하고, T 세포와 표적 세포를 밀접하게 접촉시켜 활성화된 T 세포가 세포독성/세포용해 메커니즘을 유도하도록 하여 표적 세포의 파괴를 초래한다(T 세포-의존적 세포독성).

[0015] 추가로, 본 발명은 파라토프(즉, 항원-결합 도메인, 더 구체적으로는 에피토프-결합 구조)를 포함하고 CLDN6에 결합하는 도메인을 포함하거나, 이것으로 이루어진 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공하되, 선택적으로 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인은 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합할 수 있고, CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합한다. 따라서, 본 발명은 CLDN6에 결합하는 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어진 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공하되, 선택적으로 상기 도메인은 CLDN6을 발현시키는 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합할 수 있고, 서열번호 9 및 10에 제시된 이들 루프의 E1A 및/또는 E2B 영역에 대응하는 서열의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합한다.

[0016] 본 발명의 실시형태에서, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 파라토프(즉, 항원-결합 도메인, 더 구체적으로는 에피토프-결합 구조)를 포함하고 CLDN6에 결합하는 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어지되, 선택적으로 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인은 CLDN6을 발현시키는 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합할 수 있고, CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합하고 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6의 아미노산 138 내지 150에 결합하지 않는다. 본 발명의 추가 실시형태에서, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은, CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합하는 CLDN6에 결합하고 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6의 아미노산 138 내지 150에 결합하지 않는, 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어진다.

[0017] 따라서, 본 발명은, 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6의 세포외 루프 1(ECL1)의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 1의 아미노산 29 내지 39를 포함하고/하거나 서열번호 1의 아미노산 151 내지 160에 대응하는 CLDN6의 세포외 루프 2(ECL2)의 아미노산을 포함하는 것에 결합하는 파라토프(즉, 항원-결합 도메인, 더 구체적으로는 에피토프-결합 구조)를 포함하는 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어진 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 CLDN6의 세포외 루프 1(ECL1)의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 1의 아미노산 29 내지 39를 포함하고/하거나 표적 세포의 표면 상에서 서열번호 1의 아미노산 151 내지 160에 대응하는 CLDN6의 세포외 루프 2(ECL2)의 아미노산을 포함하는 것에 결합하는 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어진 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공한다.

[0018] 따라서, 본 발명은 CD3ε 쇄(바람직하게는, 인간 및 마카카 CD3ε 쇄)의 세포외 에피토프를 인식하고/하거나 이에 결합하는 파라토프(즉, 항원-결합 구조(에피토프-결합 구조))를 포함하는 다른 도메인, 및 개체에 투여 후 폴리펩티드의 반감기를 연장시키고 선택적으로 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는 도메인(HLE 도메인)을 포함하며, 각각 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는, 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 규정된 바와 같은 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 CD3ε 쇄(바람직하게는, 인간 및 마카카 CD3ε 쇄)의 세포외 에피토프를 인식하고/하거나 이에 결합하는 다른 도메인, 및 개체에 투여 후 폴리펩티드의 반감기를 연장시키고 선택적으로 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는 도메인(HLE 도메인)을 포함하며, 각각 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는, 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 규정된 바와 같은 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공한다.

[0019] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되, 작제물의 도메인은 하기 a) 내지 s)에 언급되며, a) 내지 d), n) 내지 s)가 바람직하고, a) 내지 c), e) 및 s)가 훨씬 바람직한 서열 중 어느 하나에 포함되는 파라토프(항원-결합 또는 에피토프-결합 구조)에 의해 인식되고/되거나 결합되는 CLDN6의 에피토프에 면역선택적으로 결합한다:

[0020] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH

영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0021] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0022] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0023] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0024] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0025] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0026] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0027] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0028] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0029] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0030] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0031] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0032] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0033] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0034] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0035] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0036] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0037] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0038] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역, 및

[0039] t) 서열번호 680에 제시된 CDR-H1, 서열번호 681, 682 또는 683 중 어느 하나에 제시된 CDR-H2, 및 서열번호 684, 685, 686 또는 687 중 어느 하나에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 688 또는 689 중 어느 하나에 제시된 CDR-L1, 서열번호 690에 제시된 CDR-L2, 및 서열번호 691, 692, 693 또는 694 중 어느 하나에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역, 및 중쇄 및 경쇄의 본 명세서에 기재된 CDR에 대한 임의의 가능한 조합.

[0040] 앞서 언급한 단락의 작제물은 그에 따라 바람직하게는 부문 (a) 내지 (s)에 규정된 바와 같은 파라토프 결합 CLDN6을 포함하고, 선택적으로 CD3에 대한 도메인을 포함하는 도메인을 추가로 포함하는 적어도 하나의 도메인을 포함하며, 예를 들어, 앞서 언급한 단락의 작제물은 그에 따라 바람직하게는 CLDN6에 결합하고 부문 (a) 내지 (s)에 규정된 바와 같은 CDR을 포함하는 VL 및 또는 VH 영역을 갖고, 선택적으로 CD3에 대한 도메인을 포함하는 도메인을 더 포함한다.

[0041] 본 발명에 따르면, 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다.

[0042] 본 발명에 따르면, 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다. 다시 말해서, 본 발명에 따르면, 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다.

[0043] 본 발명에 따르면, 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다.

[0044] 본 발명에 따르면, 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시

된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다.

[0045] 본 발명에 따르면, 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다.

[0046] 본 발명에 따르면, 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 도메인에 의해 인식되는 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다.

[0047] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되,

[0048] (i) 도메인이 세포외 루프 1(ECL1)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제1 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 9에 도시됨) 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 하기 a) 내지 s)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하고/하거나,

[0049] (ii) 도메인이 세포외 루프 2(ECL2)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제2 세포외 루프의 아미노산을 포함하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 10에 도시됨) 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 하기 a) 내지 s)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하고/하거나;

[0050] (iii) 도메인이 CLDN6의 ECL1 및 ECL2의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 9 및 10을 포함하고, 선택적으로 하기 a) 내지 s)에 언급되는 구조 중 어느 하나를 포함하는 에피토프 영역의 아미노산을 포함하는 것에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고/하거나;

[0051] (iv) 도메인이 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 동일한 CLDN6의 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합 (에피토프-결합) 구조)를 포함하며 하기 a) 내지 s)에서 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함한다:

[0052] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0053] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0054] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0055] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0056] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0057] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0058] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0059] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0060] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0061] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0062] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0063] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0064] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0065] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0066] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0067] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0068] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0069] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을

포함하는 VL 영역, 및

[0070] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

[0071] 따라서, 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되,

[0072] (i) 세포외 루프 1(ECL1)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제1 세포외 루프의 아미노산을 포함하고, 선택적으로 하기 a) 내지 s)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 9에 도시됨) 도메인, 및/또는

[0073] (ii) 세포외 루프 2(ECL2)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제2 세포외 루프의 아미노산을 포함하고, 선택적으로 하기 a) 내지 s)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 10에 도시됨) 도메인, 및/또는

[0074] (iii) CLDN6의 ECL1 및 ECL2의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 9 및 10을 포함하는 에피토프 영역의 아미노산을 포함하는 것에 (면역선택적으로) 결합하고, 선택적으로 하기 a) 내지 s)에 언급되는 구조 중 어느 하나를 포함하는 도메인; 및/또는

[0075] (iv) 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하고 하기 a) 내지 s)에서 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 파라토프를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 동일한 CLDN6의 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인:

[0076] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0077] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0078] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0079] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0080] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0081] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0082] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0083] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0084] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0085] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0086] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0087] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0088] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0089] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0090] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0091] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0092] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0093] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역, 및

[0094] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

[0095] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되,

[0096] (i) 도메인이 세포외 루프 1(ECL1)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제1 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 9에 도시됨) 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하고/하거나,

[0097] (ii) 도메인이 세포외 루프 2(ECL2)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제2 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 10에 도시됨) 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하고/하거나;

[0098] (iii) 도메인이 CLDN6의 ECL1 및 ECL2의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 9 및 10을 포함하는 에피토프 영역의 아미노산을 포함하는 것에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 구조 중 어느 하나를 포함하고/하거나;

[0099] (iv) 도메인이 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 동일한 CLDN6의 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하며

아래의 a-1) 내지 s-1)에서 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함한다:

[0100] a-1) 서열번호 11에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 12에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0101] b-1) 서열번호 25에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 26에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0102] c-1) 서열번호 39에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 40에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0103] d-1) 서열번호 53에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 54에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0104] e-1) 서열번호 67에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 68에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0105] f-1) 서열번호 81에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 82에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0106] g-1) 서열번호 95에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 96에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0107] h-1) 서열번호 109에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 110에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0108] i-1) 서열번호 123에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 124에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0109] j-1) 서열번호 137에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 138에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0110] k-1) 서열번호 151에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 152에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0111] l-1) 서열번호 165에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 166에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0112] m-1) 서열번호 179에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 180에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0113] n-1) 서열번호 193에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 194에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0114] o-1) 서열번호 207에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 208에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0115] p-1) 서열번호 221에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 222에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0116] q-1) 서열번호 235에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 236에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0117] r-1) 서열번호 249에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 250에 제시된 바와 같은 VL 영역; 및

[0118] s-1) 서열번호 263에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 264에 제시된 바와 같은 VL 영역.

[0119] 따라서, 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되,

[0120] (i) 세포외 루프 1(ECL1)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제1 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하고(상기 에피토프 영역은 서열번호 9에 제시됨), 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 도메인, 및/또는

[0121] (ii) 세포외 루프 2(ECL2)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제2 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하고(상기 에피토프 영역은 서열번호 10에 제시됨), 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 도메인, 및/또는

[0122] (iii) CLDN6의 ECL1 및 ECL2의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 9 및 10을 포함하는 에피토프 영역의 아미노산을 포함하는 것에 (면역선택적으로) 결합하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 구조 중 어느 하나를 포함하는 도메인; 및/또는

[0123] (iv) 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하고 아래의 a-1) 내지 s-1)에서 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 파라토프를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 동일한 CLDN6의 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인:

[0124] a-1) 서열번호 11에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 12에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0125] b-1) 서열번호 25에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 26에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0126] c-1) 서열번호 39에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 40에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0127] d-1) 서열번호 53에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 54에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0128] e-1) 서열번호 67에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 68에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0129] f-1) 서열번호 81에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 82에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0130] g-1) 서열번호 95에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 96에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0131] h-1) 서열번호 109에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 110에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0132] i-1) 서열번호 123에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 124에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0133] j-1) 서열번호 137에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 138에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0134] k-1) 서열번호 151에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 152에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0135] l-1) 서열번호 165에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 166에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0136] m-1) 서열번호 179에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 180에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0137] n-1) 서열번호 193에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 194에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0138] o-1) 서열번호 207에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 208에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0139] p-1) 서열번호 221에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 222에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0140] q-1) 서열번호 235에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 236에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0141] r-1) 서열번호 249에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 250에 제시된 바와 같은 VL 영역; 및

[0142] s-1) 서열번호 263에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 264에 제시된 바와 같은 VL 영역.

[0143] 본 발명에 따르면, 하기 도메인을 포함하거나, 이들로 이루어진 폴리펩티드 작제물과 결합에 대해 경쟁하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되고,

[0144] (i) 도메인이 세포외 루프 1(ECL1)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제1 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 9에 도시됨) 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하고/하거나,

[0145] (ii) 도메인이 세포외 루프 2(ECL2)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제2 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하는(상기 에피토프 영역은 서열번호 10에 도시됨) 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하고/하거나;

[0146] (iii) 도메인이 CLDN6의 ECL1 및 ECL2의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 9 및 10을 포함하는 에피토프 영역의 아미노산을 포함하는 것에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 구조 중 어느 하나를 포함하고/하거나;

[0147] (iv) 도메인이 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 동일한 CLDN6의 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하고 아래의 a-1) 내지 s-1)에서 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함한다:

[0148] a-1) 서열번호 11에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 12에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0149] b-1) 서열번호 25에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 26에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0150] c-1) 서열번호 39에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 40에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0151] d-1) 서열번호 53에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 54에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0152] e-1) 서열번호 67에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 68에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0153] f-1) 서열번호 81에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 82에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0154] g-1) 서열번호 95에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 96에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0155] h-1) 서열번호 109에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 110에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0156] i-1) 서열번호 123에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 124에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0157] j-1) 서열번호 137에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 138에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0158] k-1) 서열번호 151에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 152에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0159] l-1) 서열번호 165에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 166에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0160] m-1) 서열번호 179에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 180에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0161] n-1) 서열번호 193에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 194에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0162] o-1) 서열번호 207에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 208에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0163] p-1) 서열번호 221에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 222에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0164] q-1) 서열번호 235에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 236에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0165] r-1) 서열번호 249에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 250에 제시된 바와 같은 VL 영역; 및

[0166] s-1) 서열번호 263에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 264에 제시된 바와 같은 VL 영역.

[0167] 따라서, 본 발명에 따르면, 하기 도메인을 포함하거나, 이들로 이루어진 폴리펩티드 작제물과 결합에 대해 경쟁하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공된다:

[0168] (i) 세포외 루프 1(ECL1)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제1 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하고(상기 에피토프 영역은 서열번호 9에 제시됨), 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 도메인, 및/또는

[0169] (ii) 세포외 루프 2(ECL2)로도 지칭되는 CLDN6(서열번호 1에 제시된 바와 같음)의 제2 세포외 루프의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역에 (면역선택적으로) 결합하고(상기 에피토프 영역은 서열번호 10에 제시됨), 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 도메인, 및/또는

[0170] (iii) CLDN6의 ECL1 및 ECL2의 아미노산을 포함하는 에피토프 영역, 바람직하게는 서열번호 9 및 10을 포함하는 에피토프 영역의 아미노산을 포함하는 것에 (면역선택적으로) 결합하고, 선택적으로 아래의 a-1) 내지 s-1)에 언급되는 구조 중 어느 하나를 포함하는 도메인; 및/또는

[0171] (iv) 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하고 아래의 a-1) 내지 s-1)에서 언급되는 서열 중 어느 하나를 포함하는 파라토프를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 동일한 CLDN6의 에피토프에 (면역선택적으로) 결합하는 도메인:

[0172] a-1) 서열번호 11에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 12에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0173] b-1) 서열번호 25에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 26에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0174] c-1) 서열번호 39에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 40에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0175] d-1) 서열번호 53에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 54에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0176] e-1) 서열번호 67에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 68에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0177] f-1) 서열번호 81에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 82에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0178] g-1) 서열번호 95에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 96에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0179] h-1) 서열번호 109에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 110에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0180] i-1) 서열번호 123에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 124에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0181] j-1) 서열번호 137에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 138에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0182] k-1) 서열번호 151에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 152에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0183] l-1) 서열번호 165에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 166에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0184] m-1) 서열번호 179에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 180에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0185] n-1) 서열번호 193에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 194에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0186] o-1) 서열번호 207에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 208에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0187] p-1) 서열번호 221에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 222에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0188] q-1) 서열번호 235에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 236에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0189] r-1) 서열번호 249에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 250에 제시된 바와 같은 VL 영역; 및

[0190] s-1) 서열번호 263에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 264에 제시된 바와 같은 VL 영역.

[0191] 추가로, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 선택적으로 결합하고 하기 a) 내지 s)에서 언급되며, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 특히 바람직한 서열의 군 중 어느 하나를 포함하는 도메인을 포함하는 작제물과 결합에 대해 경쟁하며, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 표적 세포 표면 상에서 CLDN6에 선택적으로 결합하고 하기 a) 내지 s)에 언급되며, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 특히 바람직한 서열의 군 중 어느 하나를 포함하는 파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인을 포함하는 작제물과 결합에 대해 경쟁한다:

[0192] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0193] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0194] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0195] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0196] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0197] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0198] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0199] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0200] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0201] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0202] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는

VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0203] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0204] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0205] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0206] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0207] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0208] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0209] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역, 및

[0210] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

[0211] 추가로, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 (면역선택적으로) 결합하고 하기 서열 군 중 어느 하나를 포함하는 파라토프(즉, 항원-결합 또는 에피토프-결합 구조)를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물에 결합하거나, 이러한 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 결합에 대해 경쟁하고, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 (면역선택적으로) 결합하고 하기 서열 군 중 어느 하나를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물에 결합하거나, 이러한 항체 또는 폴리펩티드 작제물과 결합에 대해 경쟁한다:

[0212] a-1) 서열번호 11에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 12에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0213] b-1) 서열번호 25에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 26에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0214] c-1) 서열번호 39에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 40에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0215] d-1) 서열번호 53에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 54에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0216] e-1) 서열번호 67에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 68에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0217] f-1) 서열번호 81에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 82에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0218] g-1) 서열번호 95에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 96에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0219] h-1) 서열번호 109에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 110에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0220] i-1) 서열번호 123에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 124에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0221] j-1) 서열번호 137에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 138에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0222] k-1) 서열번호 151에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 152에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0223] l-1) 서열번호 165에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 166에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0224] m-1) 서열번호 179에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 180에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0225] n-1) 서열번호 193에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 194에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0226] o-1) 서열번호 207에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 208에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0227] p-1) 서열번호 221에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 222에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0228] q-1) 서열번호 235에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 236에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0229] r-1) 서열번호 249에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 250에 제시된 바와 같은 VL 영역; 및

[0230] s-1) 서열번호 263에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 264에 제시된 바와 같은 VL 영역.

[0231] 본 발명은, CLDN6에 결합하는 파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)가 VH와 VL 영역의 쌍에 의해 포함되는, 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물, 및 CLDN6에 결합하는 도메인이 서열번호 11+12, 서열번호 25+26, 서열번호 39+40, 서열번호 53+54, 서열번호 67+68, 서열번호 81+82, 서열번호 95+96, 서열번호 109+110, 서열번호 123+124, 서열번호 137+138, 서열번호 151+152, 서열번호 165+166, 서열번호 179+180, 서열번호 193+194, 서열번호 207+208, 서열번호 221+222, 서열번호 235+236, 서열번호 249+250 또는 서열번호 263+264에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 CLDN6에 결합하는 폴리펩티드 작제물과 경쟁하는 VH와 VL 영역의 쌍에 의해 포함되는, 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0232] 본 발명은 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 서열번호 50, 서열번호 61, 서열번호 64, 서열번호 75, 서열번호 78, 서열번호 89, 서열번호 92, 서열번호 103, 서열번호 106, 서열번호 117, 서열번호 120, 서열번호 131, 서열번호 134, 서열번호 145, 서열번호 148, 서열번호 159, 서열번호 162, 서열번호 173, 서열번호 176, 서열번호 187, 서열번호 190, 서열번호 201, 서열번호 204, 서열번호 215, 서열번호 218, 서열번호 229, 서열번호 232, 서열번호 243, 서열번호 246, 서열번호 257, 또는 서열번호 260, 서열번호 271 또는 서열번호 274에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지거나, 또는 CLDN6에 결합하는 폴리펩티드 작제물과 경쟁하는 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0233] 본 발명은 하기 제시된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다:

[0234] - 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24,

[0235] - 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37 및 서열번호 38,

[0236] - 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51 및 서열번호 52,

[0237] - 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65 및 서열번호 66,

[0238] - 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 및 서열번호 80,

[0239] - 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 및 서열번호 94,

[0240] - 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 서열번호 107 및 서열번호 108,

[0241] - 서열번호 117, 서열번호 118, 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121 및 서열번호 122,

[0242] - 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134, 서열번호 135 및 서열번호 136,

[0243] - 서열번호 145, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 148, 서열번호 149 및 서열번호 150,

[0244] - 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 162, 서열번호 163 및 서열번호 164,

[0245] - 서열번호 173, 서열번호 174, 서열번호 175, 서열번호 176, 서열번호 177 및 서열번호 178,

[0246] - 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189, 서열번호 190, 서열번호 191 및 서열번호 192,

[0247] - 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205 및 서열번호 206,

[0248] - 서열번호 215, 서열번호 216, 서열번호 217, 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220,

[0249] - 서열번호 229, 서열번호 230, 서열번호 231, 서열번호 232, 서열번호 233 및 서열번호 234,

[0250] - 서열번호 243, 서열번호 244, 서열번호 245, 서열번호 246, 서열번호 247 및 서열번호 248,

[0251] - 서열번호 257, 서열번호 258, 서열번호 259, 서열번호 260, 서열번호 261 및 서열번호 262, 및

[0252] - 서열번호 271, 서열번호 272, 서열번호 273, 서열번호 274, 서열번호 275 및 서열번호 276, 또는 CLDN6에 대한 결합과 경쟁하는 폴리펩티드 작제물.

[0253] 본 발명은 서열번호 21에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0254] 본 발명은 서열번호 24에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0255] 본 발명은 서열번호 35에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0256] 본 발명은 서열번호 38에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0257] 본 발명은 서열번호 49에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0258] 본 발명은 서열번호 52에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0259] 본 발명은 서열번호 63에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0260] 본 발명은 서열번호 66에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0261] 본 발명은 서열번호 77에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0262] 본 발명은 서열번호 80에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0263] 본 발명은 서열번호 234에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0264] 본 발명은 서열번호 276에 제시된 아미노산을 포함하거나 이것으로 이루어진 앞서 언급한 단락 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 관한 것이다.

[0265] 앞서 언급한 실시형태 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로서, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 다음의 돌연변이 M29X(여기서, X는 바람직하게는 L임), R145X(여기서, X는 바람직하게는 Q임) 및/또는 Q156X(여기서, X는 바람직하게는 L임) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 야생형 CLDN6의 돌연변이체를 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 결정된 바와 같이, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 측정된 T 세포-의존적 세포독성과 비교할 때, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배 더 낮은 세포독성 또는 적어도 1000배 더 낮은 T 세포-의존적 세포독성을 유도한다.

[0266] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되며,

[0267] - 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 도메인(파라토프, 즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조를 포함함)은 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상의 CLDN6 및 상기 CLDN6 돌연변이체를 발현시키는 세포의 표면 상의 CLDN6 돌연변이체에 결합하고 식별할 수 있고, 상기 CLDN6 돌연변이체는 서열번호 1에 제시된 서

열을 포함하고, 잔기 31, 38 및 39 중 적어도 하나는 다른 아미노산 잔기로 대체되며, 특히, 잔기 31은 R이고/이거나 잔기 38은 S이고/이거나 잔기 39는 N이고/이거나, 잔기 31, 38 및 39 중 적어도 하나는 다른 아미노산 잔기로 대체되고, 특히, 잔기 156은 Q가 아니고,

[0268] - 선택적으로 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CD3(특히 인간 또는 비-인간 영장류 CD3)에 결합하며,

[0269] - 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 이것(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조))이 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합할 때 그리고 추가적인 항원-결합(에피토프-결합) 도메인이 CD3에 결합하는 파라토프를 포함할 때 T 세포에 관여하고, 이를 활성화시키며, T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 있으며, 그리고

[0270] - CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열: X1LIVX2APX3(서열번호 667)을 포함하는 중쇄 CDR3 영역을 포함하되, X1은 A 또는 N 중 하나이고; X2는 V 또는 E 중 하나이고; X3은 V 또는 A 중 하나이며,

[0271] - 선택적으로 폴리펩티드 작제물은 CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 및/또는 CLDN18.1에 선택적으로 결합하지 않고,

[0272] - 바람직하게는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 서열번호 9 및 10에 제시된 바와 같은 CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합하며, 그리고

[0273] 바람직하게는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 CLDN6의 아미노산 서열 138 내지 150(서열번호 1)을 포함하는 에피토프에 결합하지 않는다.

[0274] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되,

[0275] 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상의 CLDN6 및 상기 CLDN6 돌연변이체를 발현시키는 세포의 표면 상의 CLDN6 돌연변이체에 결합하고 식별할 수 있고, 상기 CLDN6 돌연변이체는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 서열을 포함하고, 잔기 31, 38 및 39 중 적어도 하나는 다른 아미노산 잔기로 대체되며, 특히, 잔기 31은 R이고/이거나 잔기 38은 S이고/이거나 잔기 39는 N이고,

[0276] 선택적으로 본 발명의 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CD3(특히 인간 또는 비-인간 영장류 CD3)에 결합하며,

[0277] 추가로, 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 이것(예를 들어, 파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조))이 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합할 때 그리고 추가적인 항원-결합(에피토프-결합) 도메인(파라토프를 포함)이 CD3에 결합할 때 T 세포에 관여하고, 이를 활성화시키며, T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 있으며, 그리고

[0278] CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열: DX1LIVX2APX3T(서열번호 668)을 포함하는 중쇄 CDR3 영역을 포함하되, X1은 A 또는 N 중 하나이고; X2는 V 또는 E 중 하나이고; X3은 V 또는 A 중 하나이며,

[0279] 선택적으로 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 및/또는 CLDN18.1에 면역특이적으로 또는 면역선택적으로 결합하지 않고,

[0280] 선택적으로 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합하고 식별할 수 있으며, CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합한다.

[0281] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되,

[0282] 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상의 CLDN6 및 상기 CLDN6 돌연변이체를 발현시키는 세포의 표면 상의 CLDN6 돌연변이체에 결합하고 식별할 수 있고, 상기 CLDN6 돌연변이체는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 서열을 포함하고, 잔기 31, 38 및 39 중 적어도 하나는 다른 아미노산 잔기로 대체되며, 특히, 잔기 31은 R이고/이거나 잔기 38은 S이고/이거나 잔기 39는 N이고,

[0283] 선택적으로 본 발명의 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CD3(특히 인간 또는 비-인간 영장류 CD3)에 결합하며,

[0284] 추가로, 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 이것(예를 들어, 파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조))이 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합할 때 그리고 추가적인 항원-결합(에피토프-결합) 도메인이 CD3에 결합하는 파라토프를 포함할 때 T 세포에 관여하고, 이를 활성화시키며, T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 있으며, 그리고

[0285] CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열: $DX_1LIVX_2APX_3TRDYYYYGMDV$(서열번호 669)을 포함하는 중쇄 CDR3 영역을 포함하되, X1은 A 또는 N 중 하나이고; X2는 V 또는 E 중 하나이고; X3은 V 또는 A 중 하나이며,

[0286] 선택적으로 CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9, CLDN18.1 및/또는 CLDN18.2에 (면역선택적으로 또는 면역선택적으로) 결합하지 않고,

[0287] 선택적으로 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합하고 식별할 수 있으며, CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합한다. 실시형태에서, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 CLDN6을 발현시키지 않는 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합할 수 있고, CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합하고, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6의 아미노산 138 내지 150에 결합하지 않는다.

[0288] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되,

[0289] - 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상의 CLDN6 및 상기 CLDN6 돌연변이체를 발현시키는 세포의 표면 상의 CLDN6 돌연변이체에 결합하고 식별할 수 있고, 상기 CLDN6 돌연변이체는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 서열을 포함하고, 잔기 31, 38 및 39 중 적어도 하나는 다른 아미노산 잔기로 대체되며, 특히, 잔기 31은 R이고/이거나 잔기 38은 S이고/이거나 잔기 39는 N이고/이거나,

[0290] - 선택적으로 본 발명의 작제물의 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CD3(특히 인간 또는 비-인간 영장류 CD3)에 결합하고/하거나,

[0291] - 추가로, 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 이것이 (파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 통해) CLDN6을 발현시키는 세포 표면 상에서 CLDN6에 결합할 때 그리고 추가적인 항원-결합(에피토프-결합) 도메인(파라토프를 포함)이 CD3에 결합할 때 T 세포에 관여하고, 이를 활성화시키며, T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 있고/있거나,

[0292] - 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하고 이를 식별할 수 있는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 15, 23, 31, 39, 47, 55, 63, 71, 79, 87, 95, 103, 111, 119, 127, 135, 143 및 151 중 어느 하나에 제시된 서열의 군, 특히 서열번호 15, 23, 31 및 47에 제시된 서열을 포함하는 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 영역을 포함하는 중쇄 단편을 포함하고, 매우 구체적으로는 중쇄 CDR3 영역은 서열번호 15을 포함하거나 이것으로 이루어지고/이루어지거나;

[0293] - 선택적으로 폴리펩티드 작제물은 CLDN2(서열번호 5), CLDN3(서열번호 6), CLDN4(서열번호 7), CLDN9(서열번호 8), CLDN18.1(서열번호 2) 및/또는 CLDN18.2(서열번호 3)에 선택적으로 결합하지 않고/않거나

[0294] - 작제물은 CLDN6(서열번호 1)의 E1A 및/또는 E2B 영역에 결합하고, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6의 아미노산 138 내지 150에 결합하지 않는다.

[0295] 본 발명에 따르면, 인간 CLDN6(서열번호 1)에 결합하는 도메인, 및 인간 CD3에 결합하는 도메인, 및 설명 및 청구범위 전체적으로 정의되는 바와 같은 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되, CLDN6에 결합하는 도메인은 다음의 서열 $RASQSVX_1SX_2YLA$(서열번호 695)에 제시된 바와 같은 CDR1 영역(여기서, X_1은 S 및 R, 바람직하게는 S로부터 선택되며, X_2는 S 및 T, 바람직하게는 S로부터 선택됨); 및/또는 다음의 서열 $QQYX_1X_2SPX_3T$(서열번호 696)에 제시된 바와 같은 CDR3 영역(여기서, X_1은 G, D 및 Q로부터 선택되고, 바람직하게는 G이고, X_2는 S, A 및 T로부터 선택되며, 바람직하게는 S이고, X_3은 L 및 I로부

터 선택되고, 바람직하게는 L임)을 포함하는 가변 경쇄(VL) 도메인을 포함한다. 하나의 특정 실시형태에서, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 서열번호 16에 제시된 바와 같은 CDR1 영역 및 서열번호 18에 제시된 바와 같은 CDR3 영역을, 추가로 바람직하게는 서열번호 17에 제시된 VL CDR2 영역과 조합하고, 추가로 특별하게는 서열번호 13, 14 및/또는 15에 제시된 바와 같은 가변 중쇄(VH)의 CDR1, CDR2, CDR3 영역과 조합하여 포함하는 VL 쇄를 갖고; 이들 폴리펩티드/폴리펩티드는 도메인 교환(domain swapping) 실험(실시예 부문 참조)에서 결정되는 바와 같은 서열번호 9 및/또는 10에 제시된 CLDN6 영역에 결합한다. 본 발명의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은 특히 CLDN6과 CLDN9 간을 구별하는 데 상당히 적합하며 바람직하게는 CLDN6 세포, 예를 들어, CLDN6 또는 CLDN9 중 하나를 암호화하는 핵산으로 형질전환된 CHO 세포에 결합하고 이를 시험관내에서 효과적으로 사멸시키는 것이 발견되었다. 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은 세포독성 활성을 더 양호하게 할 뿐만 아니라, 위의 캡션을 붙인 CDR을 가질 때 1 ㎎/㎖에서의 DLS ℃ 응집 열 안정성 시험에서 결정되는 바와 같이 놀랍게도 높은 단백질 안정성을 나타낸다. 이들 특징은 면역-종양학에서 사용되는 폴리펩티드 및/또는 폴리펩티드(T-세포 관여) 치료 방법에서 그리고 약제학적 제형의 제조 및 저장에 중요하다.

[0296] 본 발명에 따르면, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 제공되되, 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은, 인간 및 마카카 또는, 비단원숭이(Callithrix jacchus), 목화머리타마린(Saguinus oedipus) 또는 다람쥐 원숭이(Saimiri sciureus) CD3ε 쇄에 대해 종간 특이성을 나타낼 뿐만 아니라, 이런 특이적 에피토프의 인식으로 인해(이중특이성 T 세포 관여 분자에서 CD3 결합제의 앞서 기재한 에피토프 대신), T 세포 관여 항체의 이전의 생성에 대해 관찰된 것과 동일한 정도로 T 세포의 비특이적 활성화를 보여주지 않는, CD3에, 특히, 예를 들어, WO2019/133961에 개시된 바와 같은 CD3-결합 파라토프에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)을 추가로 포함하는 위의 부문 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 CLDN6에 결합한다. 본 발명의 항체 및 작제물과 관련하여 사용될 수 있는 CD3-결합 도메인/파라토프의 서열은 아래에서 각각의 단락에 기재된다.

[0297] 유리하게는, 본 발명의 작제물에 의해 인식되는 CLDN6의 에피토프를 표적화하는 것은(또한 실시예 부문 참조) 다음의 이점을 제공한다:

[0298] (1) CLDN9에 대한 CLDN6xCD3 작제물의 면역특이성/면역선택성(실시예 1 및 5), 및

[0299] (2) CLDN6xCD3 작제물에 대한 예상치 못하게 높은 세포독성 효력(실시예 4, 6 및 7).

[0300] 본 발명에 따르면, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 T 세포 상에서 정상적으로 발현되는 CD3에 특이적 및 선택적으로 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함) 항원-결합(에피토프-결합)을 포함한다.

[0301] 본 도메인/파라토프에 의해 결합되는 CD3ε 세포외 도메인의 예는 각각 서열번호 442 및 443에 나타낸다. 추가로, CD3ε-결합 도메인/파라토프 아미노산, 이를 포함하는 scFv, VH 및 VL 쇄의 예는 서열번호 444 내지 562에서 뿐만 아니라 특히 서열번호 670 내지 678에 나타낸다.

[0302] 본 발명은 또한 앞서 언급한 임의의 단락에 따른 폴리펩티드에 관한 것이며, 결합 도메인은 VL 영역에 연결된 VH 영역을 포함하거나 이것으로 이루어진 인간 CD3ε 쇄의 세포외 에피토프에 결합하되, 여기서,

[0303] - i) VH 영역은 하기를 포함하고:

[0304] • X1YAX2N의 CDR-H1 서열, 여기서, X1은 K, V, S, G, R, T 또는 I이고; X2는 M 또는 I임;

[0305] • RIRSKYNNYATYYADX1VK X2의 CDR-H2 서열, 여기서, X1은 S 또는 Q이고; X2는 D, G, K, S 또는 E임; 및

[0306] • HX1NFGNSYX2SX3X4AY의 CDR-H3 서열, 여기서, X1은 G, R 또는 A이고; X2는 I, L, V 또는 T이며; X3은 Y, W 또는 F이며; X4는 W, F 또는 Y임; 그리고

[0307] - ii) VL 영역은 하기를 포함하고:

[0308] • X1SSTGAVTX2X3X4YX5N의 CDR-L1 서열, 여기서, X1은 G, R 또는 A이고; X2는 S 또는 T이며; X3은 G 또는 S이고; X4는 N 또는 Y이며; X5는 P 또는 A임;

[0309] • X1TX2X3X4X5X6의 CDR-L2 서열; 여기서, X1은 G 또는 A이고; X2는 K, D 또는 N이며; X3은 F, M 또는 K이고; X4는 L 또는 R이며; X5는 A, P 또는 V이고; X6은 P 또는 S임; 및

[0310] • X1LWYSNX2WV의 CDR-L3 서열, 여기서, X1은 V, A 또는 T이고; X2는 R 또는 L임; 그리고

[0311] - iii) i) 및/또는 ii)의 CDR 서열은 CDR-H1에서 X24V 또는 X24F로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다;

[0312] • CDR-H2에서 D15(바람직하게는 E), X116A;

[0313] • CDR-H3에서 H1(바람직하게는 A 또는 N), X12E, F4(바람직하게는 I) 및/또는 N6 (바람직하게는 S 또는 T); 및

[0314] • CDR-L3에서 W93(바람직하게는 Y).

[0315] 본 발명은 링커, 반감기 연장 펩티드, 및 서열번호 563 내지 575에, 그리고 서열번호 576 내지 666에 각각 개시된 바와 같은 다른 구조적 모이어티를 가질 수 있는 화합물에 관한 것이다. 이들 구조의 기능에 대한 상세한 설명은 실시예 부문 다음의 서열표에서 확인된다.

[0316] 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인이 각각 서열목록에 예시된 서열번호 444 내지 562 및 677에, 특히 서열번호 507 내지 512, 및 534 내지 541 및 677에 제시된 바와 같은 VL 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된 VL 영역을 포함하는 것으로 예상된다.

[0317] 다른 실시형태에서, 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인이 서열번호 677에 제시된 VL 영역을 포함한다.

[0318] 또한 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인이 각각 서열목록에 예시된 서열번호 444 내지 562 및 676에, 특히 서열번호 513 내지 533 및 676에 제시된 바와 같은 VH 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 영역을 포함하는 것으로 예상된다.

[0319] 다른 실시형태에서, 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인이 서열번호 676에 제시된 VH 영역을 포함한다.

[0320] 더 바람직하게는, T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 서열목록에 예시된 각각의 서열번호에서, 특히, VL 영역과 VH 영역의 다음의 쌍에, 특히 서열번호 507+514, 508+519, 509+521, 510+525, 511+528, 512+532, 534+513, 535+515, 536+516, 537+517, 538+518, 539+520, 540+522 및 541+523에, 매우 특별하게는 VL 영역과 VH 영역의 쌍, 특히 서열번호 676+677에 제시된 바와 같은 VL 영역 및 VL 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된 VL 영역 및 VH 영역을 포함한다.

[0321] 본 발명에 따른 위에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 바람직한 실시형태는 서열번호 542 내지 562 및 서열번호 678로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 한다.

[0322] 본 발명에 따른 위에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 특정 실시형태는 서열번호 678에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 한다.

[0323] 본 발명에 따른 위에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 특정 실시형태는 서열번호 678에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하고, CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 11+12, 서열번호 25+26, 서열번호 39+40, 서열번호 53+54, 서열번호 67+68, 서열번호 81+82, 서열번호 95+96, 서열번호 109+110, 서열번호 123+124, 서열번호 137+138, 서열번호 151+152, 서열번호 165+166, 서열번호 179+180, 서열번호 193+194, 서열번호 207+208, 서열번호 221+222, 서열번호 235+236, 서열번호 249+250 또는 서열번호 263+264에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH와 VL 영역의 쌍을 포함하거나, CLDN6에 대한 결합에 대해 이들과 경쟁한다.

[0324] 본 발명에 따른 위에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 특정 실시형태는 서열번호 678에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하고, CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 CLDN6을 포함하거나 이에 대한 결합과 경쟁하고, 서열번호 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 서열번호 50, 서열번호 61, 서열번호 64, 서열번호 75, 서열번호 78, 서열번호 89, 서열번호 92, 서열번호 103, 서열번호 106, 서열번호 117, 서열번호 120, 서열번호 131, 서열번호 134, 서열번호 145, 서열번호 148, 서열번호 159, 서열번

호 162, 서열번호 173, 서열번호 176, 서열번호 187, 서열번호 190, 서열번호 201, 서열번호 204, 서열번호 215, 서열번호 218, 서열번호 229, 서열번호 232, 서열번호 243, 서열번호 246, 서열번호 257 또는 서열번호 260, 서열번호 271 또는 서열번호 274에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0325] 본 발명에 따른 위에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 특정 실시형태는 서열번호 678에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하고, CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 19, 22, 33, 36, 47, 50, 75, 78, 201 및 204, 특히 서열번호 19 및 22, 매우 특별하게는 서열번호 22를 포함하는 군으로부터 선택된 서열번호에 제시된다.

[0326] 본 발명에 따른 위에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 다른 특정 실시형태는 서열번호 678에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하고, CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 22를 포함하는 군으로부터 선택된 서열번호에 제시된다.

[0327] 본 발명에 따른 위에 기재한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 매우 특별한 실시형태는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하고, 상기 도메인은 서열번호 670, 671 및/또는 672에 제시된 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함하는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인은 서열번호 673, 674 및/또는 675에 도시되고, CLDN6에 결합하는 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 22, 36, 50, 78 및 204에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된다.

[0328] 본 발명에 따른 위에 기재한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 다른 매우 특별한 실시형태는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하고, 상기 도메인은 서열번호 670, 671 및/또는 672에 제시된 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, 도메인은 서열번호 673, 674 및/또는 675에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함하고, CLDN6에 결합하는 상기 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 13, 14 및/또는 15에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, (파라토프를 포함하는) 도메인은 서열번호 16, 17 및/또는 18에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다.

[0329] 본 발명에 따른 위에 기재한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 또 다른 특정 실시형태는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하며, 상기 도메인은 서열번호 670, 671 및/또는 672에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, 도메인은 서열번호 673, 674 및/또는 675에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함하고, CLDN6에 결합하는 상기 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 27, 28 및/또는 29에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, (파라토프를 포함하는) 도메인은 서열번호 30, 31 및/또는 32에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다.

[0330] 본 발명에 따른 위에 기재한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 또 다른 특정 실시형태는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하며, 상기 도메인은 서열번호 670, 671 및/또는 672에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, 도메인은 서열번호 673, 674 및/또는 675에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함하며, 그리고 CLDN6에 결합하는 상기 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 41, 42 및/또는 42에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, (파라토프를 포함하는) 도메인은 서열번호 44, 45 및/또는 46에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다.

[0331] 본 발명에 따른 위에 기재한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 또 다른 매우 특별한 실시형태는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하고, 상기 도메인은 서열번호 670, 671 및/또는 672에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, 도메인은 서열번호 673, 674 및/또는 675에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함하고, CLDN6에 결합하는 상기 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-

결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 69, 70 및/또는 71에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, (파라토프를 포함하는) 도메인은 서열번호 72, 73 및/또는 74에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다.

[0332] 본 발명에 따른 위에 기재한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 또 다른 특정 실시형태는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 특징으로 하며, 상기 도메인은 서열번호 670, 671 및/또는 672에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, 도메인은 서열번호 673, 674 및/또는 675에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함하고, CLDN6에 결합하는 상기 도메인(파라토프(즉, 항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함함)은 서열번호 195, 196 및/또는 197에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VH CDR 서열 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3을 포함하고/하거나, (파라토프를 포함하는) 도메인은 서열번호 198, 199 및/또는 200에 나타낸 서열 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 VL CDR 서열 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다.

[0333] 본 발명의 화합물을 생산하는 핵산, 숙주 세포 및 공정

[0334] 제2 양상에서, 본 발명과 관련하여 앞서 언급한 부문 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 본 발명의 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하는 것이 추가로 예상된다.

[0335] 또한 본 발명과 관련하여 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공하는 것이 예상된다.

[0336] 추가로, 본 발명은 본 발명의 폴리뉴클레오티드로 또는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 숙주 세포를 제공한다.

[0337] 또한 본 발명과 관련하여 본 발명의 폴리펩티드 작제물을 생산하는 공정을 제공하는 것이 예상되며, 상기 공정은 작제물의 발현을 가능하게 하는 조건 하에서 본 발명의 숙주 세포를 배양시키는 단계 및 생산된 폴리펩티드 작제물을 배양물로부터 회수하는 단계를 포함한다.

[0338] 본 발명의 약제학적 조성물

[0339] 추가 양상에서, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드 화합물 또는 본 발명의 공정에 따라 생산되는 폴리펩티드 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0340] 상기 양상 내에서, 약제학적 조성물은 약 -20℃에서 적어도 4주 동안 안정적인 것이 또한 본 발명과 관련하여 예상된다.

[0341] 본 발명의 치료 용도/방법

[0342] 본 발명과 관련하여 의약으로서 사용하기 위한, 특히 증식성 질환, 종양 질환, 암 또는 면역학적 장애로부터 선택된 질환의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한 발명의 폴리펩티드 화합물 및 약제학적 조성물 또는 폴리펩티드 화합물 및 본 발명의 공정에 따라 생산된 이러한 폴리펩티드 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이 추가로 예상된다.

[0343] 추가로 본 발명과 관련하여 본 발명의 폴리펩티드 화합물 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 증식성 질환, 종양 질환, 암 또는 면역학적 장애의 치료 또는 개선을 위한 방법 제공하는 것이 예상되되, 선택적으로, 화합물은 본 발명의 공정에 따라 생산된다.

[0344] 바람직하게는 질환은 비뇨기 방광암, 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암, 위암, 유방암, 간암, 췌장암, 피부암, 특히 기저세포암종 및 편평세포 암종, 악성 흑색종, 두경부암, 특히 악성 다형성 선종, 육종, 특히 활막육종 및 암육종, 담관암, 방광암, 특히 이행세포 암종 및 유두암종, 신장암, 특히 투명세포 신세포 암종 및 유두상 신세포 암종을 비롯한 신세포 암종, 결장암, 회장암, 특히 소장 선암종 및 회장의 선암종을 비롯한 소장암, 고환 배아 암종, 융모막 암종, 자궁경부암, 고환암, 특히 고환 정상피종, 고환 기형종 및 배아 고환암, 자궁암, 생식세포 종양, 예컨대, 기형암종 또는 배아암종, 특히 고환의 생식세포 종양, 및 이의 전이성 형태, 매우 특별하게는 고환 생식세포암, 난소암, 특히 난소 장액낭선암종, 및 자궁암, 예컨대, 자궁내막암, 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 예컨대, 폐 선암종을 비롯한 폐암, 삼중음성 유방암, 위암, 담관암종, 식도암, 윌름 종양, 막대모양 종양, 특히, 난소암, 자궁암 및/또는 폐암, 및 더 구체적으로는 난소 장액낭선암종, 자궁 암육종, 자궁내막암, 및/또는 특히 편평 세포 폐암종 및 폐 선암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 CLDN6을 발현시키는 다양한 유형의 암을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0345] 또한 신생물 질환, 특히, 난소암, 자궁암 및/또는 폐암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 화합물의 용도가 제공된다.

[0346] 본 발명과 관련하여 CLDN6 및 CD3에 대한 작제물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 위장관암의 치료 또는 개선을 위한 방법을 제공하는 것이 예상된다.

[0347] 또한 본 발명과 관련하여 의약으로서 사용하기 위한, 특히, 예를 들어, 난소암, 자궁암, 폐암, 특히 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암의 치료 또는 개선에서 사용하기 위한 CLDN6 및 CD3로 향하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 제공하는 것이 예상된다.

[0348] 본 발명의 키트

[0349] 다른 양상에서, 또한 본 발명과 관련하여 본 발명의 폴리펩티드 작제물 또는 본 발명의 공정에 따라 생산된 폴리펩티드 작제물, 본 발명의 폴리뉴클레오티드, 본 발명의 벡터 및/또는 본 발명의 숙주 세포를 포함하는 키트를 제공하는 것이 예상된다.

[0350] 본 발명에 따른 용어의 정의

[0351] 용어 "폴리펩티드 작제물"(대안적으로 간단히 "화합물"로 지칭됨)은 파라토프를 포함하는 도메인 그 자체를 포함하는 항원-결합(또는 에피토프-결합) 분자를 지칭한다. 본 발명과 관련하여, 폴리펩티드 작제물은 자연적으로는 존재하지 않지만, 조작된 적어도 하나의 지속적, 비분지 아미노산 쇄를 포함하는 유기 중합체로서 이해된다. 단일 폴리펩티드인 폴리펩티드 작제물의 예는 단일 폴리펩티드 쇄 상에서 적어도 하나의 완전한 기능성 CD3 결합 도메인과 함께 적어도 하나의 기능성 표적 결합 도메인을 포함하는 코어 구조를 포함하는 BiTE® 분자이되, 이들 도메인은 상이한 폴리펩티드 쇄 상에서 표적 결합제 및 CD3 결합제를 포함하는 Xmab와 달리 임의의 추가적인 삽입된 도메인 없이 가요성 펩티드("링커")에 의해 직접 연결된다. 본 발명과 관련하여, 하나 초과의 아미노산 쇄를 포함하는 이러한 폴리펩티드 작제물이 마찬가지로 예상된다. 용어 "폴리펩티드"는 본 발명의 화합물의 단일 쇄 형태와 관련하여 사용되는 것이 선호되는 반면, "폴리펩티드 작제물"은 바람직하게는 하나 초과의 폴리펩티드 쇄, 예를 들어, 2, 3 또는 4개의 폴리펩티드 쇄를 포함하는 폴리펩티드를 또한 설명하는 데 더욱 적합할 수 있다. 추가적으로, 용어 "폴리펩티드 작제물"은 하나 이상의 비-아미노산계 구성성분, 예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA) 등을 포함하는 본 발명의 화합물을 기재하는 데 적합하다. 폴리펩티드의 아미노산 쇄는 전형적으로 적어도 50 아미노산, 바람직하게는 적어도 100, 200, 300, 400 또는 500개의 아미노산을 포함한다. 또한 본 발명과 관련하여 중합체의 아미노산 쇄는 아미노산으로 구성되지 않는 독립체에 연결된다는 것이 예상된다.

[0352] 폴리펩티드는 항체의, 예를 들어, 전장 면역글로불린 분자의 구조 및/또는 기능에 기반하여 구조적 및/또는 기능적 특징을 포함한다. 따라서, 폴리펩티드 작제물은 구체적으로 그리고, 바람직하게는, 이의 표적 또는 항원에, 더 정확하게는 상기 표적 또는 표적 항원의 에피토프에 선택적 또는 면역특이적으로 결합하고/하거나, 이는 항체에서 자연적으로 발견되는 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하거나, 또는 이로부터 유래된 도메인을 포함한다. 따라서, 작제물은 대안적으로는 파라토프-구조화된(즉, 파라토프-구조 형성) 및 에피토프-결합 구조, 예컨대 천연 항체 또는 이의 단편에서 발견되는 것을 포함하는 것으로 간주될 수 있다. 본 발명에 따른 폴리펩티드 작제물은 면역특이적 표적 결합을 가능하게 하는 항체의 최소 구조적 요건, 즉, 표적 항원 상에서 에피토프를 면역특이적 또는 면역선택적으로 인식하는 파라토프를 포함한다. 이러한 최소한의 요건은, 예를 들어, 적어도 3개의 경쇄 CDR(즉, VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및/또는 3개의 중쇄 CDR(즉, VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3), 바람직하게는 6개의 CDR 모두의 존재에 의해 정의될 수 있다. 따라서 폴리펩티드 작제물은 결합 도메인 중 하나 또는 둘 다에서 3 또는 6개의 CDR의 존재를 특징으로 할 수 있으며, 당업자는 해당 CDR이 파라토프 결합 구조 내에 위치되는 경우(순서)를 안다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "항원-결합 구조"는 항원에 대해 결합 활성을 갖는 항원-결합 구조 또는 임의의 분자를 포함하는 임의의 폴리펩티드를 지칭한다. 펩티드 및 단백질은 살아있는 유기체로부터 유래된 것으로 제한되지 않으며, 예를 들어, 이들은 인공적으로 설계된 서열로부터 생성된 폴리펩티드일 수 있다. 이들은 또한 임의의 천연 유래 폴리펩티드, 합성 폴리펩티드, 재조합 폴리펩티드 등일 수 있다. 본 발명에 따른 항원-결합 구조는 항원의 일부에 특이적으로 결합하기 때문에, 즉, 이들은 에피토프에 특이적으로 결합하기 때문에, 항원(에피토프)-결합 구조는 또한 "파라토프 구조"로 정의될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 또한 바람직하게는 표적 항원/표적 에피토프 및 추가적인 파라토프 도메인에 면역특이적 또는 면역선택적으로 결합하고, 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같은 CD3 분자의 추가적인 표적 항원/표적 에피토프에 면역특이적 또는 면역선택적으

로 결합하는 파라토프를 포함하는 도메인으로서 정의될 수 있다. 따라서, 본 설명이 본 발명의 작제물 또는 분자의 도메인을 지칭할 때마다, 작제물은 본 명세서에 정의된 바와 같은, 특히 첨부하는 청구범위 중 어느 하나에 따른 CLDN6에 결합하는 적어도 하나의 파라토프 구조(또는 파라토프), 및 본 명세서에 정의된 바와 같은 CD3에 결합하는 추가적인 파라토프 구조를 포함한다.

[0353] 본 발명에 따라 사용되는 용어 "항체"는 전장 항체를 포함하고, 또한, 낙타과 항체, 및 생명공학 또는 단백질 공학 방법 및 공정에 의해 생성된 기타 면역글로불린을 포함한다. 이들 전장 항체는, 예를 들어, 단클론성, 재조합, 키메라, 탈면역화, 인간화 및 인간 항체뿐만 아니라 다른 종, 예컨대 마우스, 햄스터, 토끼, 래트, 염소 또는 비인간 영장류로부터의 항체일 수 있다.

[0354] 본 발명의 "폴리펩티드/폴리펩티드 작제물"은 또한 이것이 자연적으로 생기는 전장 면역글로불린 구조를 가질 수 있다. 예를 들어, 이들은 (적어도) 2개의 전장 항체 중쇄 및 2개의 전장 항체 경쇄를 포함할 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 CLDN6에 대한 파라토프 결합을 포함하는 하나의 도메인 및 CD3에 대한 파라토프 결합을 포함하는 다른 도메인을 포함한다는 것을 고려하면, 이들은 자연적으로 생기지 않으며, 이들은 천연 유래 산물과 이들의 기능이 현저하게 다르다. 따라서 본 발명의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은 상이한 특이성 및/또는 선택성을 갖는 별도의 결합 도메인을 포함하는 인공 "혼성" 분자이다.

[0355] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명의 폴리펩티드는 하나 초과의 폴리펩티드 쇄를 포함할 수 있고, 즉, 둘 이상의 폴리펩티드 쇄를 포함하는 폴리펩티드, 특히 CLDN6 및 CD3에 대한 면역특이적 결합을 가능하게 하는 3차원 단백질-유사 구조를 형성하는 폴리펩티드가 본 발명에 적용된다. 따라서, 용어 "폴리펩티드 작제물"의 정의는 단지 하나의 폴리펩티드 쇄로 구성되는 분자뿐만 아니라 2, 3, 4개 이상의 폴리펩티드 쇄로 이루어진 분자를 포함하며, 이 쇄는 동일하거나(동형이량체, 동형삼량체 또는 호모올리고머) 상이할 수 있다(이형이량체, 이형삼량체 또는 헤테로올리고머). 상기 확인한 항체 및 이로부터 유래된 이들의 단편, 변이체, 유도체 및 작제물에 대한 예는 특히 문헌[Harlow and Lane, Antibodies: A laboratory manual, CSHL Press (1988); Kontermann and Dübel, Antibody Engineering, Springer, 2nd ed. 2010; 및 Little, Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Cambridge University Press 2009]에 기재되어 있다.

[0356] 본 발명의 "폴리펩티드/폴리펩티드 작제물"은 또한 전장 항체의 단편, 예컨대, VH, VHH, VL, (s)dAb, Fv, 경쇄(VL-CL), Fd(VH-CH1), 중쇄, Fab, Fab', F(ab')2 또는 "rIgG"(중쇄 및 경쇄로 이루어진 "절반 항체")를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 또한 항체 변이체 또는 항체 유도체로도 불리는 항체의 변형된 단편을 포함할 수 있다. 예는 scFv, 디-scFv 또는 비(스)-scFv, scFv-Fc, scFv-지퍼, scFab, Fab2, Fab3, 디아바디, 단일 쇄 디아바디, 탠덤 디아바디(Tandab's), 탠덤 디-scFv, 탠덤 트리-scFv, 다음과 같은 구조에 의해 예시되는 "미니바디": (VH-VL-CH3)2, (scFv-CH3)2, ((scFv)2-CH3 + CH3), ((scFv)2-CH3) 또는 (scFv-CH3-scFv)2, 멀티바디, 예컨대 트리아바디 또는 테트라바디, 및 단일 도메인 항체, 예컨대 나노바디 또는 다른 가변 영역 또는 도메인과 관계없이 항원 또는 표적에 선택적 및 바람직하게는 특이적으로 결합하는 단지 하나의 가변 영역을 포함하는 단일 가변 도메인 항체(이것은 VHH, VH 또는 VL일 수 있음)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 추가로 가능한 형식은 크로스 바디, 맥시 바디, 헤테로 Fc 작제물, 모노 Fc 작제물 및 scFc 작제물이다. 이들 형식의 예는 본 명세서에서 아래에 기술될 것이다.

[0357] 더 나아가, 용어 "폴리펩티드 작제물"의 정의는 별개의 결합 도메인을 통해, 2, 3개 이상의 항원 구조(에피토프)에 선택적, 바람직하게는 특이적으로 결합하는 2가 및 다가/다중가 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물뿐만 아니라 이중특이성 및 다특이성/다중특이성 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 포함한다. 항체 작제물은 폴리펩티드 작제물이 3가이고 이중특이성인 경우, 예를 들어, 하나의 표적(CLDN6)에 대해 2개의 결합 도메인 및 또 다른 표적(CD3)에 대해 1개의 결합 도메인을 갖거나, 또는 그 반대의 경우에서, 특이성보다 더 많은 결합가를 가질 수 있다. 일반적으로, 용어 "이중특이성"은 폴리펩티드 작제물이 (적어도) 2개의 상이한 항원, 예컨대 CLDN6 및 CD3에 결합한다는 의미를 포함한다.

[0358] 용어 "파라토프", "항원-결합 도메인", "에피토프-결합 도메인", "결합 도메인" 또는 "...에 결합하는 도메인"은, 본 발명과 관련하여, 표적 또는 항원 상에서 에피토프에 선택적, 바람직하게는 특이적 또는 면역선택적으로 결합하고/이와 상호작용하고/인식하는 작제물의 도메인을 특징으로 한다(본 명세서에서: 제1 도메인의 경우에 CLDN6, 및 제2 도메인의 경우에 CD3). 용어 "결합 도메인" 또는 "...에 결합하는 도메인" 또는 "도메인"은, 본 명세서에 기재된 "작제물"과 관련된 한, 본 발명과 관련하여 표적 또는 항원 상에서 에피토프에 면역특이적으로 결합하고/이와 상호작용하며/이를 인식하는(즉, 특정 아미노산과 선택적으로 상호작용하는) 작제물의 도메인을

특징으로 한다. 제1 도메인(표적 항원에 결합)의 구조 및 기능, 및 바람직하게는 또한 제2 도메인(CD3에 결합)의 구조 및/또는 기능은, 예를 들어, 전장 면역글로불린 폴리펩티드의 구조 및/또는 기능에 기반한다. 따라서, "결합 도메인" 또는 "~에 결합하는 도메인"은 면역특이적 표적 결합을 허용하는 항체의 최소한의 구조적 요건을 포함할 수 있다. 제1 도메인의 이러한 최소한의 구조적 요건은, 예를 들어, 적어도 3개의 경쇄 CDR(즉, VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및/또는 3개의 중쇄 CDR(즉, VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3), 바람직하게는 6개의 CDR 모두의 존재에 의해 정의될 수 있다. 제2 도메인은 또한 면역특이적 표적 결합을 가능하게 하는 항체의 이러한 최소의 구조적 요건을 포함한다는 것이 예상된다. 더욱 바람직하게는, 제2 도메인은 또한 적어도 3개의 경쇄 CDR(즉, VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및/또는 3개의 중쇄 CDR(즉, VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3), 바람직하게는 모두 6개의 CDR을 포함한다. "~에 결합하는 도메인"(또는 "결합 도메인")은 전형적으로 항체 경쇄 가변 영역(VL) 및 항체 중쇄 가변 영역(VH)을 포함할 수 있고; 그러나 둘 다를 포함할 필요는 없지만, VH 또는 VL 중 하나만을 포함할 수 있다. Fd 단편은, 예를 들어, 종종 온전한 항원 결합 도메인의 일부 항원 결합 기능을 보유한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "파라토프", "항원-결합 구조" 및 "에피토프-결합 구조는 또한 항원 또는 이의 부분의 전체 또는 일부에 특이적으로 결합하고 이에 상보성인 영역을 포함하는 항체(또는 본 발명에 따른 분자)의 일부를 지칭하며, 즉, 항체는 항원을 특정 일부에만 결합할 수 있다. 특정 일부는 "에피토프"로 불린다. 항원-결합 도메인은 하나 이상의 항체 가변 도메인으로부터 제공될 수 있다. 바람직하게는, 항원-결합 도메인은 항체 경쇄 가변 영역(VL)과 항체 중쇄 가변 영역(VH)을 둘 다 포함하는 항체 가변 영역을 함유한다. 이러한 바람직한 항원-결합 도메인은, 예를 들어, "단일쇄 Fv(scFv)", "단일쇄 항체", "Fv", "단일쇄 Fv2(scFv2)", "Fab" 및 "F(ab')2"를 포함한다. "파라토프"는 에피토프(항원/표적)의 측면 상에서 특정 아미노산과 화학적으로 상호작용하는 특정 아미노산을 특징으로 할 수 있다.

[0359] "~에 결합하는 도메인", "파라토프를 포함하는 도메인"(또는 "결합 도메인", "항원-결합 구조", "에피토프-결합 구조") 형식에 대한 예는 전장 항체, 전장 항체의 단편(예컨대, VH, VHH, VL), (s)dAb, Fv, 경쇄(VL-CL), Fd(VH-CH1), 중쇄, Fab, Fab', F(ab')2 또는 "rIgG"("절반 항체")), 항체 변이체 또는 유도체, 예컨대, scFv, 다이-scFv 또는 비(스)-scFv, scFv-Fc, scFv-지퍼, scFab, Fab2, Fab3, 디아바디, 단일 쇄 디아바디, 탠덤 디아바디(Tandab's), 탠덤 다이-scFv, 탠덤 트리-scFv, "미니바디"((VH-VL-CH3)2, (scFv-CH3)2, ((scFv)2-CH3 + CH3)), ((scFv)2-CH3) 또는 (scFv-CH3-scFv)2와 같은 형식으로부터 선택됨), 멀티바디, 예컨대, 트리아바디 또는 테트라바디, 및 단일 도메인 항체, 예컨대, 나노바디 또는 단지 하나의 가변 도메인을 포함하는 단일 가변 도메인 항체(이는 VHH, VH 또는 VL일 수 있음)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "~에 결합하는 도메인"(또는 "결합 도메인")의 형식의 추가 예는 (1) VL, VH, CL 및 CH1을 포함하는 항체 단편 또는 변이체(예컨대, Fab); (2) 2개의 연결된 Fab 단편을 포함하는 항체 단편 또는 변이체(예컨대, F(ab')2); (3) VH 및 CH1을 포함하는 항체 단편 또는 변이체(예컨대, Fd); (4) VL 및 CL을 포함하는 항체 단편 또는 변이체(예컨대, 경쇄); (5) VL 및 VH를 포함하는 항체 단편 또는 변이체(예컨대, Fv); (5) dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341 :544-546)으로서 VH 도메인을 갖는 dAb 단편; (6) 중쇄 및/또는 경쇄의 적어도 3개의 분리된 CDR을 포함하는 항체 변이체; 및 (7) 단쇄 Fv(scFv)를 포함한다. 본 발명에 따른 작제물 또는 결합 도메인의 실시형태에 대한 예는, 예를 들어, WO 00/006605, WO 2005/040220, WO 2008/119567, WO 2010/037838, WO 2013/026837, WO 2013/026833, 미국 특허 제2014/0308285호, 미국 특허 제2014/0302037호, WO 2014/144722, WO 2014/151910, 및 WO 2015/048272에 기재되어 있다. 본 발명과 관련하여, 파라토프는 본 명세서에 기재된 바와 같은 폴리펩티드의 부분이고 항원을 인식하고 이에 결합하는 항원-결합 부위로서 이해된다. 파라토프는 전형적으로 약 적어도 5개의 아미노산의 작은 영역이다. 본 명세서에서 이해되는 바와 같은 파라토프는 전형적으로는 항체-유래 중쇄(VH) 및 경쇄(VL) 서열의 부분을 포함한다. 본 발명에 따른 폴리펩티드의 각각의 결합 도메인은 6개의 상보성-결정 영역(CDR 루프)의 세트를 포함하는 파라토프를 구비하며, 각각의 3개는 항체-유래 VH 및 VL 서열 내에 각각 포함된다.

[0360] a) 작제물이 단일 쇄 폴리펩티드 또는 단일 쇄 작제물이고/이거나, b) 제1 도메인이 scFv의 형식이고/이거나, c) 제2 도메인이 scFv의 형식이고/이거나, d) 제1 및 제2 도메인은 링커, 바람직하게는 펩티드 링커, 더 바람직하게는 글리신/세린 링커를 통해 연결되고/되거나, e) 작제물이 연장된 혈청 반감기를 제공하는 도메인, 예컨대, Fc-기반 도메인 또는 인간 혈청 알부민(HSA)을 포함하는, 화합물, 특히 본 발명의 작제물이 예상된다. 후자의 경우에, 바람직한 실시형태에서, 용어 "폴리펩티드 작제물"은 단일보다 많은 펩티드 쇄를 포함한다는 것을 분명히 한다.

[0361] 본 발명의 작제물은 바람직하게는 "시험관내 생성된 작제물" 및/또는 "재조합 작제물"이다. 본 발명과 관련하여, 용어 "시험관내 생성된"은 결합 도메인 또는 가변 영역(예를 들어, 적어도 하나의 CDR)의 모두 또는 일부가 비면역 세포 선택에서, 예를 들어, 시험관내 파지 디스플레이에서, 단백질 칩 상에서 또는 후보 아미노

산 서열이 항원에 결합하는 그들의 능력에 대해 시험될 수 있는 임의의 다른 방법에서 생성되는, 상기 정의에 따른 작제물을 지칭한다. 따라서 이 용어는 바람직하게는 동물에서 면역 세포 내 게놈 재배열에 의해서만 생성되는 서열을 제외한다. 작제물의 제1 결합 도메인 및/또는 제2 결합 도메인은 이미 존재하는 (단클론성) 항체로부터의 CDR 서열을 스캐폴드에 접합시키기보다는 파지 디스플레이 또는 라이브러리 선별 방법에 의해 생산되거나 얻어질 수 있을 것으로 예상된다. "재조합 작제물"은 (특히) 재조합 DNA 기술 또는 유전자 조작을 이용하여 생성되거나 생산된 작제물이다.

[0362] 본 발명의 작제물은 단클론성인 것으로 예상된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "단클론성"으로 명명된 폴리펩티드 또는 작제물(mAb)은 실질적으로 균질한 항체/작제물의 집단으로부터 얻어지며, 즉, 집단에 포함된 개개 항체/작제물은 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 유래 돌연변이 및/또는 번역 후 변형(예를 들어, 이성질화, 아미드화)을 제외하고 (특히, 이들의 아미노산 서열과 관련하여) 동일하다. 단클론성 항체/작제물은 고도로 특이적이며, 이는 전형적으로는 상이한 결정소(또는 에피토프)로 향하는 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제제와 대조적으로, 항원 내의 단일 에피토프로 향한다. 이들의 특이성에 추가로, 단클론성 항체는 하이브리도마 배양물에 의해 합성되어, 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 수식어 "단클론성"은 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 얻어지는 항체/작제물의 특징을 나타내며, 임의의 특이적 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0363] 단클론성 항체의 제조를 위해, 연속 세포주 배양물에 의해 생성되는 항체를 제공하는 임의의 기법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 사용될 단클론성 항체는 문헌[Koehler et al., Nature, 256: 495 (1975)]에 의해 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 이루어질 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법에 의해 이루어질 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조). 인간 단클론성 항체를 생성하기 위한 추가 기법에 대한 예는 트리오마(trioma) 기법, 인간 B 세포 하이브리도마 기법(Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72) 및 EBV-하이브리도마 기법을 포함한다(Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96).

[0364] 이어서, 하이브리도마는 구체화된 항원에 선택적, 바람직하게는 특이적 또는 면역특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 하나 이상의 하이브리도마를 확인하기 위해 표준 방법, 예를 들어, 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA) 및 표면 플라스몬 공명(BIACORE™) 분석을 사용하여 선별될 수 있다. 임의의 형태의 관련 항원, 예를 들어, 재조합 항원, 천연 발생 형태, 이의 임의의 변이체 또는 단편과, 이의 항원성 펩티드가 면역원으로서 사용될 수 있다. BIAcore™ 시스템에서 사용되는 바와 같은 표면 플라즈몬 공명은 표적 항원의 에피토프에 결합하는 파지 항체/작제물의 효율을 증가시키는 데 사용될 수 있다(Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13).

[0365] 작제물 또는 결합 도메인을 제조하는 다른 예시적인 방법은 선별 단백질 발현 라이브러리, 예를 들어, 파지 디스플레이 또는 리보솜 디스플레이 라이브러리 선별을 포함한다. 파지 디스플레이는 예를 들어, Ladner 등의 미국 특허 제5,223,409호; 문헌[Smith (1985) Science 228:1315-1317, Clackson et al., Nature, 352: 624-628 (1991) 및 Marks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)]에 기재되어 있다.

[0366] 디스플레이 라이브러리의 사용에 더하여, 비인간 동물, 예를 들어, 설치류(예를 들어, 마우스, 햄스터, 토끼 또는 래트)를 면역화하기 위해 관련 항원이 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 비인간 동물은 인간 면역글로불린 유전자의 적어도 일부를 포함한다. 예를 들어, 인간 Ig(면역글로불린) 좌위의 거대 단편을 이용하여 마우스 항체 생성에 결함이 있는 마우스 계통을 조작할 수 있다. 하이브리도마 기법을 이용하여, 원하는 특이성을 갖는 유전자로부터 유래된 항원 특이적 단클론성 항체가 생성되고, 선택될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Xenomouse™, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21], US 2003-0070185, WO 96/34096 및 WO 96/33735를 참조한다.

[0367] 단클론성 항체는 또한 비인간 동물로부터 얻을 수 있으며, 이어서, 당업계에 공지된 재조합 DNA 기법, 예를 들어, 인간화, 탈면역화, 키메라화 등을 이용하여 변형될 수 있다. 변형된 작제물 또는 결합 도메인의 예는 비인간 항체/작제물의 인간화된 변이체, "친화도 성숙" 작제물 또는 결합 도메인(예를 들어, 문헌[Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) 및 Lowman et al., Biochemistry 30, 10832-10837 (1991)] 참조) 및 변경된 효과기 기능(들)을 갖는 항체 변이체 또는 돌연변이체(예를 들어, 미국 특허 제5,648,260호, 문헌 [Kontermann and Dübel (2010), 상기 참조 및 Little (2009), 상기 참조] 참조)를 포함한다.

[0368] 면역학에서, 친화도 성숙은 B 세포가 면역 반응 과정 동안 항원에 대해 증가된 친화도를 지니는 항체를 생성하는 과정이다. 동일한 항원에 대한 반복된 노출에 의해, 숙주는 성공적으로 더 큰 친화도의 항체를 생성할 것이

다. 천연 프로토타입과 같이, 시험관내 친화도 성숙은 돌연변이 및 선택 원칙에 기반한다. 시험관 내 친화도 성숙은 항체, 항체 단편, 항체 변이체, 작제물 또는 결합 도메인을 최적화하기 위해 성공적으로 사용되었다. CDR 내부의 무작위 돌연변이는 방사선, 화학적 돌연변이원 또는 오류-유발 PCR을 사용하여 도입된다. 추가로, 유전자 다양성은 쇄 셔플링에 의해 증가될 수 있다. 파지 디스플레이와 같은 디스플레이 방법을 사용하는 2 또는 3회 라운드의 돌연변이 및 선택은 보통 낮은 나노몰 범위의 친화도를 갖는 항체, 항체 단편, 항체 변이체, 작제물 또는 결합 도메인을 초래한다.

[0369] 본 발명의 작제물 또는 결합 도메인의 아미노산 치환 변형의 바람직한 유형은 모 항체 구조(예를 들어, 인간화 또는 인간 항체 구조)의 초가변 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 치환하는 것을 수반한다. 일반적으로, 추가적인 개발을 위해 선택되는 생성된 변이체(들)는 이들이 생성된 모 항체 구조에 비해 개선된 생물학적 특성을 가질 것이다. 이러한 치환 변이체를 생성하기 위한 편리한 방식은 파지 디스플레이를 사용한 친화도 성숙을 포함한다. 간략하게는, 초가변 영역의 몇몇 부위(예를 들어, 6 또는 7개의 부위)가 각각의 부위에서 모든 가능한 아미노산 치환을 생성하도록 돌연변이된다. 이렇게 생성된 변이체는 각각의 입자 내에서 패키징된 M13의 유전자 III 산물에 대한 융합물로서 섬유상 파지 입자로부터 1가 방식으로 디스플레이된다. 이어서, 파지 디스플레이된 변이체는 본 명세서에 개시된 바와 같이 그들의 생물학적 활성(예를 들어, 결합 친화도)에 대해 선별된다. 항원 결합에 상당히 기여하는 후보 초가변 영역 부위(변형을 위한 후보)를 확인하기 위해, 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발이 또한 수행될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 결합 도메인과 이의 특정 항원 사이의 접점을 확인하기 위해 항원과 작제물 또는 결합 도메인 간의 복합체의 결정 구조를 분석하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃하는 잔기는 본 명세서에서 상술한 기법에 따른 치환에 대한 후보이다. 일단 이러한 변이체가 생성되면, 변이체의 패널은 본 명세서에 기재된 바와 같은 선별이 실시되고, 추가 개발을 위해 하나 이상의 적절한 분석에서 우수한 특성을 갖는 항체, 이들의 항원-결합 단편, 작제물 또는 결합 도메인이 선택될 수 있다.

[0370] 본 발명의 작제물 및 결합 도메인은 구체적으로는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서의 대응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성인 한편, 이들이 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한, 쇄(들)의 나머지가 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체뿐만 아니라 이러한 항체의 단편에서의 대응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성인, "키메라" 형태를 포함한다(미국 특허 번호 제4,816,567호; 문헌[Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)]). 본 명세서에서 관심의 키메라 작제물 또는 결합 도메인은 비 인간 영장류(예를 들어, 긴꼬리 원숭이, 유인원 등) 및 인간 불변 영역 서열로부터 유래된 가변 도메인 항원 결합 서열을 포함하는 "영장류화된" 작제물을 포함한다. 키메라 항체 또는 작제물을 제조하기 위한 다양한 접근법이 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Morrison et al., Proc. Natl. Acad. ScL U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda et al., Nature 314:452, 1985], Cabilly 등의 미국 특허 제4,816,567호; Boss 등의 미국 특허 제4,816,397호; Tanaguchi 등의 EP 0171496; EP 0173494; 및 GB 2177096을 참조한다.

[0371] 항체, 폴리펩티드 작제물, 항체 단편 또는 항체 변이체 또는 결합 도메인은 또한, 예를 들어, WO 98/52976 또는 WO 00/34317에 개시된 방법을 사용하여 인간 T 세포 에피토프의 특정 결실("탈면역화"로 불리는 방법)에 의해 변형될 수 있다. 간략하게, 항체, 작제물 또는 결합 도메인의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인은 MHC 클래스 II에 결합하는 펩티드에 대해 분석될 수 있고; 이들 펩티드는 잠재적 T 세포 에피토프(WO 98/52976 및 WO 00/34317에 정의된 바와 같음)를 나타낸다. 잠재적 T 세포 에피토프의 검출을 위해, "펩티드 스레딩(peptide threading)"으로 칭해지는 컴퓨터 모델링 접근법이 적용될 수 있고, 추가로 인간 MHC 클래스 I1 결합 펩티드의 데이터베이스는 WO 98/52976 및 WO 00/34317에 기재된 바와 같이 VH 및 VL 서열에 존재하는 모티프에 대해 검색될 수 있다. 이들 모티프는 임의의 18개의 주요 MHC 클래스 I1 DR 동종이인자형에 결합되며, 따라서 잠재적 T 세포 에피토프를 구성한다. 검출된 잠재적 T 세포 에피토프는 가변 도메인 또는 가변 영역에서 소수의 아미노산 잔기를 치환함으로써, 또는 바람직하게는, 단일 아미노산 치환에 의해 제거될 수 있다. 전형적으로, 보존적 치환이 이루어진다. 종종, 그러나 배타적으로는 아니고, 인간 생식세포 계열 항체 서열 내 위치에 대해 통상적인 아미노산이 사용될 수 있다. 인간 생식세포 계열 서열은 예를 들어 문헌[Tomlinson, et al. (1992) J. MoI. Biol. 227:776-798; Cook, G.P. et al. (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; 및 Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638]. V BASE 디렉토리(www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/list2.php)은 인간 면역글로불린 가변 영역 서열의 종합적인 디렉토리를 제공한다(Tomlinson, LA. 등에 의해 편찬됨, 영국 캠브리지에 소재한 MRC Centre for Protein Engineering). 이들 서열은 인간 서열의 공급원으로서, 예를 들어, 프레임워크 영역 및 CDR에 대해 사용될 수 있다. 공통 인간 프레임워크 영역은 또한, 예를 들어, 미국 특허 제6,300,064호에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0372] "인간화된" 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 및 결합 도메인은 대부분의 인간 서열의 면역글로불린에 기반하며, 이는 비 인간 면역글로불린으로부터 유래된 (a) 최소 서열(들)을 함유한다. 대부분의 경우에, 인간화 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 및 결합 도메인은 초가변 영역 또는 CDR로부터의 잔기가 비 인간 종(공여자 항체), 예컨대 목적하는 특이성, 친화도, 능력 및/또는 생물학적 활성을 갖는 설치류(예를 들어, 마우스, 햄스터, 래트 또는 토끼)의 초가변 영역 또는 CDR로부터의 잔기로 대체되는 인간 면역글로불린(수용자 항체)에 기반한다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 대응하는 비인간 잔기에 의해 대체된다. 더 나아가, 본 명세서에 사용된 바와 같은 "인간화" 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 및 결합 도메인은 또한 수용자 항체에서도 또는 공여자 항체에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 추가로 개선하고 최적화하기 위해 이루어진다. 인간화 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 및 결합 도메인은 또한 면역글로불린 불변 영역(예컨대 Fc), 전형적으로는 인간 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 추가 세부 사항은 문헌[Jones et al., Nature, 321: 522-525 (1986); Reichmann et al., Nature, 332: 323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992)]을 참조한다.

[0373] 인간화된 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 및 결합 도메인은 인간(Fv) 가변 영역으로부터의 동등한 서열과의 항원 결합에 직접 관여하지 않는 (Fv) 가변 영역의 서열을 대체함으로써 생성될 수 있다. 이러한 분자를 생성하기 위한 예시적인 방법은 문헌[Morrison (1985) Science 229:1202-1207; Oi et al. (1986) BioTechniques 4:214]; 및 US 5,585,089; US 5,693,761; US 5,693,762; US 5,859,205; 및 US 6,407,213에 의해 제공된다. 이들 방법은 중쇄 또는 경쇄 중 적어도 하나로부터의 면역글로불린 Fv 가변 영역의 전부 또는 일부를 암호화하는 핵산 서열을 단리하고, 조작하고 발현시키는 것을 포함한다. 이러한 핵산은 위에 기술한 바와 같이, 사전 결정된 표적에 대해서뿐만 아니라 다른 공급원으로부터의 항체를 생산하는 하이브리도마로부터 얻을 수 있다. 이어서, 인간화 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 또는 결합 도메인을 암호화하는 재조합 DNA는 적절한 발현 벡터 내로 클로닝될 수 있다.

[0374] 인간화된 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 및 결합 도메인은 또한 유전자이식 동물, 예컨대 인간 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현시키는 마우스를 이용하여 생성될 수 있지만, 내인성 마우스 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현시킬 수 없다. Winter는 본 명세서에서 기재되는 인간화 항체를 제조하는 데 사용될 수 있는 예시적인 CDR 접합 방법을 기재한다(미국 특허 번호 제5,225,539호). 주어진 인간 서열의 모든 CDR은 비 인간 CDR의 적어도 일부로 대체될 수 있거나, 단지 일부의 CDR이 비 인간 CDR로 대체될 수 있다. 단지 사전 결정된 항원에 대한 인간화 항체의 결합에 필요한 수의 CDR을 대체하는 것이 필요하다.

[0375] 인간화된 항체, 이의 변이체 또는 단편, 작제물 또는 결합 도메인은 보존적 치환, 공통 서열 치환, 생식계열 치환 및/또는 역 돌연변이의 도입에 의해 최적화될 수 있다. 이러한 변경된 면역글로불린 분자는 당업계에 공지된 여러 가지 기법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Teng et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308-7312, 1983; Kozbor et al., Immunology Today, 4: 7279, 1983; Olsson et al., Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982], 및 EP 239 400).

[0376] 인간 항마우스 항체(HAMA) 반응은 키메라 또는 다른 인간화 항체/작제물을 제조하는 산업을 유도하였다. 그러나 특정 인간 항-키메라 항체(HACA) 반응은 특히 항체 또는 작제물의 만성 또는 다회 용량 이용에서 관찰될 것으로 예상된다. 따라서, HAMA 또는 HACA 반응의 문제 및/또는 효과를 없애기 위해서 CLDN6에 대한 인간 결합 도메인 및/또는 CD3에 대한 인간 결합 도메인을 포함하는 항체 작제물을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

[0377] 따라서, 일 실시형태에 따르면, 폴리펩티드 작제물, 1개의 결합 도메인 및/또는 다른 결합 도메인은 "인간"이다. 용어 "인간 항체", "인간 작제물" 및 "인간 결합 도메인"은, 예를 들어, 문헌[Kabat et al. (1991)(상기 인용문헌)]에 의해 기재된 것을 포함하는, 당업계에 공지된 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 실질적으로 대응하는 가변 및 불변 영역 또는 도메인과 같은 항체 유래 영역을 갖는 항체, 작제물 및 결합 도메인을 포함한다. 본 발명의 인간 작제물 또는 결합 도메인은, 예를 들어, CDR에서, 그리고 특히 CDR3에서 인간 생식세포 계열 면역글로불린 서열(예를 들어, 시험관 내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체 내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 인간 작제물 또는 결합 도메인은 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기로 대체되는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개 이상의 위치를 가질 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 인간 항체, 작제물 및 결합 도메인의 정의는 또한 제노마우스(Xenomouse)와 같은 기술 또는 시스템을 이용함으로써 유도될 수 있는 것으로서 항체의 비 인공적으로 및/또는 유전적으로 변경된 인간 서열만을 포함하는 완전 인간 항체, 작제물 및 결합 도메인을 고려한다.

[0378] 적어도 하나의 인간 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 설치류(예를 들어, 뮤린, 래트, 햄스터 또는 토끼)와 같은 비 인간 가변 및/또는 불변 영역을 갖는 항체 또는 작제물과 관련된 일부 문제를 피할 수 있다. 이러한 설치류 유래 단백질의 존재는 항체 또는 작제물의 빠른 제거를 야기할 수 있거나 또는 환자에 의한 항체 또는 작제물에 대한 면역 반응의 생성을 야기할 수 있다. 설치류 유래 작제물의 사용을 피하기 위해, 인간화 또는 완전 인간 작제물은 설치류가 완전 인간 항체를 생산하도록 설치류에 인간 항체 기능을 도입하는 것을 통해 생성될 수 있다.

[0379] YAC 내 메가염기 크기의 인간 좌위를 클로닝 및 재구성하기 위한 그리고 마우스 생식세포 계열 내로 이들을 도입하기 위한 능력은 매우 큰 또는 조잡하게 맵핑된 좌위의 기능성 구성요소를 밝힐 뿐만 아니라 인간 질환의 유용한 모델을 생성하는 강력한 접근법을 제공한다. 더 나아가, 마우스 좌위의 그들의 인간 동등물로의 치환을 위한 이러한 기법의 사용은 연구 동안 인간 유전자 생성물의 발현 및 조절, 다른 시스템과 그들의 통신, 및 그들의 질환 유도 및 진행에서의 그들의 관여에 대한 독특한 통찰을 제공할 수 있었다.

[0380] 이러한 전략의 중요한 실행적 적용은 마우스 체액성 면역계의 "인간화"이다. 내인성 Ig 유전자가 불활성화된 마우스 내로의 인간 면역글로불린(Ig) 좌위의 도입은 근본적인 프로그래밍된 발현 및 항체의 조립뿐만 아니라 B 세포 발생에서 그들의 역할을 연구하기 위한 기회를 제공한다. 더 나아가, 이러한 전략은 완전 인간 단클론성 항체(mAb)의 생성(인간 질환에서 항체 요법의 장래성을 충족시키는 것에 대한 중요한 사건)의 이상적인 공급원을 제공할 수 있었다. 완전 인간 항체 또는 이로부터 유래된 작제물은 마우스 또는 마우스-유도체화된 mAb에 고유한 면역원성 및 알레르기 반응을 최소화하고, 따라서 투여된 항체/작제물의 효능 및 안전성을 증가시킬 것으로 예상된다. 완전 인간 항체 또는 작제물의 사용은 반복된 화합물 투여가 필요한 만성 및 재발 인간 질환, 예컨대 염증, 자가면역 및 암의 치료에서 실질적인 이점을 제공하는 것으로 예상될 수 있다.

[0381] 이 목표에 대한 한 가지 접근법은 이러한 마우스가 마우스 항체의 부재 하에 인간 항체의 거대 레퍼토리를 생성한다는 예측에서 인간 Ig 좌위의 거대 단편에 의해 마우스 항체 생성 결함성 마우스 계통을 조작하는 것이었다. 거대 인간 Ig 단편은 거대 가변 유전자 다양성뿐만 아니라 항체 생성 및 발현의 적절한 조절을 보존할 것이다. 항체 다양화 및 선택에 대한 마우스 기작 및 인간 단백질에 대한 면역학적 용인의 결여를 연구함으로써, 이들 마우스 계통에서 재생된 인간 항체 레퍼토리는 인간 항원을 포함하는 관심 대상의 임의의 항원에 대해 고친화도 항체를 수득하여야 한다. 하이브리도마 기법을 이용하여, 원하는 특이성을 갖는 항원 특이적 인간 mAb가 용이하게 생성되고, 선택될 수 있었다. 이 일반적인 전략은 제1 XenoMouse 마우스 균주의 생성과 관련하여 입증되었다(문헌[Green et al. Nature Genetics 7:13-21 (1994)] 참조). XenoMouse 균주는 코어 가변 및 불변 영역 서열에 함유된 각각 인간 중쇄 좌위 및 카파 경쇄 좌위의 245 kb 및 190 kb-크기 생식계열 입체배치 단편을 함유하는 효모 인공 염색체(YAC)에 의해 조작되었다. YAC를 함유하는 인간 Ig는 항체의 재배열과 발현 둘 다에 대해 마우스 시스템과 양립 가능한 것으로 증명되었고, 불활성화된 마우스 Ig 유전자를 치환할 수 있었다. 이는 완전 인간 항체의 성인 유사 인간 레퍼토리를 생성하기 위해 그리고 항원 특이적 인간 mAb를 생성하기 위해 B 세포 발생을 유도하는 그들의 능력에 의해 입증되었다. 이들 결과는 또한 더 많은 수의 V 유전자, 추가적인 조절 요소 및 인간 Ig 불변 영역을 함유하는 인간 Ig 좌위의 더 큰 부분의 도입이 감염 및 면역화에 대한 인간 체액성 반응의 특징인 실질적으로 완전한 레퍼토리를 재정리할 수 있다는 것을 시사하였다. Green 등의 작업은 각각 인간 중쇄 좌위 및 카파 경쇄 좌위의 메가베이스 크기의, 생식계열 배열 YAC 단편의 도입을 통해 인간 항체 레퍼토리의 대략 80%보다 더 큰 도입으로 확장되었다. 문헌[Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997)] 및 미국 특허 출원 일련 번호 제08/759,620호를 참조한다.

[0382] XenoMouse 모델의 생성은 미국 특허 출원 일련 번호 제07/466,008호, 일련 번호 제07/610,515호, 일련 번호 제07/919,297호, 일련 번호 제07/922,649호, 일련 번호 제08/031,801호, 일련 번호 제08/112,848호, 일련 번호 제08/234,145호, 일련 번호 제08/376,279호, 일련 번호 제08/430,938호, 일련 번호 제08/464,584호, 일련 번호 제08/464,582호, 일련 번호 제08/463,191호, 일련 번호 제08/462,837호, 일련 번호 제08/486,853호, 일련 번호 제08/486,857호, 일련 번호 제08/486,859호, 일련 번호 제08/462,513호, 일련 번호 제08/724,752호, 일련 번호 제08/759,620; 및 미국 특허 제6,162,963호; 제6,150,584호; 제6,114,598호; 제6,075,181호 및 제5,939,598호 및 일본 특허 제3 068 180 B2호, 제3 068 506 B2호 및 제3 068 507 B2호에서 추가로 논의되고 설명된다. 또한 문헌[Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997) 및 Green and Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)], EP 0 463 151 B1, WO 94/02602, WO 96/34096, WO 98/24893, WO 00/76310 및 WO 03/47336을 참조한다.

[0383] 대안의 접근법에서, GenPharm International, Inc.를 포함하는 다른 것은 "미니좌위(minilocus)" 접근법이 이용되었다. 미니좌위 접근법에서, 외인성 Ig 좌위는 Ig 좌위로부터의 조각(개개 유전자)의 포함을 통해

모방된다. 따라서, 하나 이상의 VH 유전자, 하나 이상의 유전자, 하나 이상의 DH 유전자, 하나 이상의 JH 유전자, 뮤(mu) 불변 영역, 및 제2 불변 영역(바람직하게는 감마 불변 영역)은 동물 내로 삽입을 위해 작제물로 형성된다. 이 접근법은 Surani 등의 미국 특허 제5,545,807호 및 각각 Lonberg 및 Kay의 미국 특허 제5,545,806호; 제5,625,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,661,016호; 제5,770,429호; 제5,789,650호; 제5,814,318호; 제5,877,397호; 제5,874,299호; 및 제6,255,458호, Krimpenfort 및 Berns의 미국 특허 제5,591,669호 및 제6,023.010호,미국 특허 제5,612,205호; 제5,721,367호; 및 Berns 등의 제5,789,215 및 Choi 및 Dunn의 미국 특허 제5,643,763호, 및 GenPharm International 미국 특허 출원 일련 번호 제07/574,748호, 일련 번호 제07/575,962호, 일련 번호 제07/810,279호, 일련 번호 제07/853,408호, 일련 번호 제07/904,068, 일련 번호 제07/990,860호, 일련 번호 제08/053,131호, 일련 번호 제08/096,762호, 일련 번호 제08/155,301호, 일련 번호 제08/161,739호, 일련 번호 제08/165,699호, 일련 번호 제08/209,741호에 기재되어 있다. 또한 EP 0 546 073 B1, WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 및 WO 98/24884 및 미국 특허 제5,981,175호를 참조한다. 추가로 문헌[Taylor et al. (1992), Chen et al. (1993), Tuaillon et al. (1993), Choi et al. (1993), Lonberg et al. (1994), Taylor et al. (1994), 및 Tuaillon et al. (1995), Fishwild et al. (1996)]을 참조한다.

[0384] Kirin은 또한 마이크로세포 융합을 통해 염색체의 거대 조각 또는 전체 염색체가 도입된 마우스로부터의 인간 항체의 생성을 입증하였다. 유럽 특허 출원 제773 288호 및 제843 961호를 참조한다. Xenerex Biosciences는 인간 항체의 잠재적 생성을 위한 기법을 개발 중이다. 이 기법에서, SCID 마우스는 인간 림프성 세포, 예를 들어, B 및/또는 T 세포로 재구성된다. 이어서, 마우스를 항원으로 면역화시키고 나서, 항원에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 미국 특허 제5,476,996호; 제5,698,767호; 및 제5,958,765호를 참조한다.

[0385] 일부 실시형태에서, 본 발명의 작제물은 "단리된" 또는 "실질적으로 순수한" 작제물이다. 본 명세서에 개시된 작제물을 기술하기 위해 사용될 때, "단리된" 또는 "실질적으로 순수한"은 이의 생산 환경의 구성요소로부터 확인, 분리 및/또는 회수된 작제물을 의미한다. 바람직하게는, 작제물은 이의 생산 환경으로부터의 모든 다른 구성요소와 관련이 없거나 실질적으로 없다. 이의 생산 환경의 오염성 구성성분, 예를 들어, 재조합 형질감염 세포로부터 초래된 것은 작제물에 대한 진단 또는 치료 용도를 방해할 수 있는 물질이고, 효소, 호르몬 및 다른 단백질성 또는 비 단백질성 화합물을 포함할 수 있다. 단리된 또는 실질적으로 순수한 작제물는 환경에 따라서 주어진 샘플 내 총 단백질/폴리펩티드의 5중량% 내지 99.9중량%를 구성할 수 있다. 목적하는 작제물은 유도성 프로모터 또는 고 발현 프로모터를 사용하여 현저히 더 높은 농도로 생산될 수 있다. 본 정의는 당업계에 공지된 매우 다양한 유기체 및/또는 숙주 세포에서의 작제물의 생산을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 작제물은 (1) 스피닝 컵 서열분석장치(sequenator)의 사용에 의해 N 말단의 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (2) 쿠마시 블루 또는, 바람직하게는 은 염색을 사용하는 비 환원 또는 환원 조건 하에서의 SDS-PAGE에 의한 균질성 정도로 정제될 것이다. 그러나 보통 단리된 작제물은 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0386] 일 실시형태에 따르면, 전체 작제물 및/또는 결합 도메인은 하나 이상의 폴리펩티드의 형태이거나, 단백질 형태이다. 단백질성 부분 이외에도, 이러한 폴리펩티드 및 단백질은 비단백질성 부분(예를 들어, 글루타르알데히드와 같은 화학적 링커 또는 화학적 가교제)을 포함할 수 있다.

[0387] 펩티드는 공유적 펩티드(아미드) 결합에 의해 연결된 아미노산 단량체의 짧은 쇄이다. 따라서, 펩티드는 생물학적 올리고머 및 중합체의 광범위한 화학적 부류에 속한다. 펩티드 또는 폴리펩티드 쇄의 부분인 아미노산은 "잔기"로 지칭되며, 연속해서 넘버링될 수 있다. 환식 펩티드를 제외한 모든 펩티드는 펩티드의 한쪽 말단에 N 말단 잔기와 나머지 말단에 C 말단 잔기를 갖는다. 올리고펩티드는 오로지 소수의 아미노산(보통 2 내지 20개)으로 구성된다. 폴리펩티드는 더 길고, 연속적이며, 비분지형의 펩티드 쇄이다. 펩티드는 크기를 기준으로 단백질과 구별되며, 임의의 기준으로 약 50개 이하의 아미노산을 함유하는 것으로 이해될 수 있다. 단백질은 일반적으로 생물학적 기능 방식으로 배열된 1개 이상의 폴리펩티드로 구성된다. 펩티드 대 폴리펩티드 및 단백질에 적용되는 실험실 기법의 양상은 다르지만(예를 들어, 전기영동, 크로마토그래피 등의 세부 사항), 펩티드를 폴리펩티드 및 단백질과 구별하는 크기 경계는 절대적이지 않다. 따라서, 본 발명과 관련하여, 용어 "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"은 상호 호환적으로 사용될 수 있고, 용어 "폴리펩티드"가 종종 바람직하다.

[0388] 폴리펩티드는 위에 언급한 바와 같이 하나 초과의 폴리펩티드 분자로 이루어진 다량체, 예컨대 이량체, 삼량체 및 더 고차의 올리고머를 추가로 형성할 수 있다. 이러한 이량체, 삼량체 등을 형성하는 폴리펩티드 분자는 동일하거나 또는 동일하지 않을 수 있다. 이러한 다량체의 대응하는 더 고차의 구조는, 결과적으로 호모- 또는 헤테로이량체, 호모- 또는 헤테로삼량체 등으로 지칭된다. 헤테로다량체의 예는, 이의 천연 유래 형태에서 2개의

동일한 폴리펩티드 경쇄 및 2개의 동일한 폴리펩티드 중쇄로 구성되는 항체 또는 면역글로불린 분자이다. 용어 "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"은 또한 천연적으로 변형된 펩티드/폴리펩티드/단백질을 지칭하는데, 여기에서 변형은, 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, 인산화 등과 같은 번역 후 변형에 의해 달성된다. "펩티드", "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 본 명세서에서 지칭될 때 페길화(pegylated)와 같이 화학적으로 변형될 수도 있다. 이러한 변형은 당업계에 잘 알려져 있고, 본 명세서에서 이하에 기술된다.

[0389] 용어 "선택적으로" 및 "바람직하게는, 선택적으로", "(특이적으로 또는 면역특이적으로) 결합한다", "(특이적으로 또는 면역특이적으로) 인식한다", 또는 "(특이적으로 또는 면역특이적으로) 반응한다"는 본 발명에 따르면 작제물 또는 결합 도메인이 표적 분자(항원), 본 명세서에서는 각각 CLDN6 및 CD3 상의 주어진 에피토프와 선택적으로 상호작용하거나 (면역)특이적으로 상호작용함을 의미한다. 이러한 선택적 상호작용 또는 결합은 대안적인 물질(비 표적 분자, 예를 들어, 본 명세서에서 CLDN4, CLDN9, CLDN3 등)에 대해서보다 특이적인 표적(본 명세서에서 CLDN6) 상의 에피토프에 대해 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 지속기간으로, 더 큰 친화도로, 또는 이들 파라미터의 일부 조합으로 일어난다. 상이한 종에서의 상동성 단백질 간의 서열 유사성 때문에, 표적(예컨대 인간 표적)에 선택적 및/또는 면역 특이적으로 결합하는 작제물 또는 결합 도메인은, 그러나, 상이한 종으로부터의(예컨대, 비 인간 영장류로부터의) 상동성 표적 분자와 교차 반응할 수 있다. 따라서 용어 "~에 선택적으로 결합한다", "특이적/면역특이적 결합" 등은 에피토프에 또는 하나 초과의 종에서 구조적으로 관련된 에피토프에 대한 작제물 또는 결합 도메인의 결합을 포함할 수 있다. 본 발명과 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 특정 방식으로 이의 각 표적 구조에 결합한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 폴리펩티드는 각각의 표적 구조에 "특이적 또는 면역특이적으로 결합하거나", "특이적 또는 면역특이적으로) 인식하거나" 또는 "(특이적 또는 면역특이적으로) 반응하는" 결합 도메인당 하나의 파라토프를 포함한다. 이는 본 발명에 따르면 폴리펩티드 또는 이의 결합 도메인이 각각 표적 분자(항원) 및 CD3 상의 주어진 에피토프와 상호작용하거나 (면역-) 특이적으로 상호작용한다는 것을 의미한다. 이러한 상호작용 또는 결합은 대안적인 물질(비 표적 분자)에 대해서보다 특이적인 표적 상의 에피토프에 대해 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 지속기간으로, 더 큰 친화도로, 또는 이들 파라미터의 일부 조합으로 일어난다. 상이한 종에서의 상동성 단백질 간의 서열 유사성 때문에, 표적(예컨대 인간 표적)에 면역 특이적으로 결합하는 항체 작제물 또는 결합 도메인은, 그러나, 상이한 종으로부터의(예컨대, 비 인간 영장류로부터의) 상동성 표적 분자와 교차 반응할 수 있다. 따라서 용어 "특이적/면역특이적 결합"은 에피토프에 또는 하나 초과의 종에서 구조적으로 관련된 에피토프에 대한 항체 작제물 및/또는 결합 도메인의 결합을 포함할 수 있다. 용어 "(면역-) 선택적으로 결합한다"는 구조적으로 관련된 에피토프에 대한 결합을 제외한다.

[0390] 본 발명과 관련하여, 용어 "에피토프"는 결합 구조, 즉, 파라토프에 의해 선택적으로 인식되고/면역특이적으로 인식되는 항원의 부분 또는 영역을 지칭한다. "에피토프"는 항원성이며, 따라서 용어 에피토프는 때때로 "항원 구조" 또는 "항원 결정기"로도 지칭된다. 에피토프에 결합하는 결합 도메인의 부분은 파라토프로 지칭된다. 특이적 결합은 결합 도메인 및 항원의 아미노산 서열에서 특이적 모티프에 의해 수행될 것으로 여겨진다. 따라서, 결합은 이들의 1차, 2차 및/또는 3차 구조뿐만 아니라 상기 구조의 잠재적 2차 변형의 결과로 인해 달성된다. 파라토프와 이의 항원 결정기와의 특이적 상호작용은 항원에 대한 상기 부위의 단순한 결합을 초래할 수 있다. 일부 경우, 특이적 상호작용은 대안적으로 또는 추가적으로, 예를 들어, 항원의 입체형태 변화, 항원의 올리고머화 등의 유도에 기인하여 신호의 개시를 초래할 수 있다.

[0391] 단백질 항원의 에피토프는 구조 및 파라토프와의 상호작용에 기초하여 두 개의 카테고리, 입체형태 에피토프 및 선형 에피토프로 나뉜다. 입체형태 에피토프는 항원의 아미노산 서열의 불연속적인 부분으로 구성된다. 이러한 에피토프는 항원의 3차원적 표면 특징 및 형상 또는 3차 구조(접힘)에 기초하여 파라토프와 상호작용한다. 에피토프의 입체형태를 결정하는 방법은 x-선 결정학, 2차원 핵 자기 공명(2D-NMR) 분광학 및 부위 지정 스핀 표지법 및 전자 상자성 공명(electron paramagnetic resonance: EPR) 분광학을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대조적으로, 선형 에피토프는 1차 구조에 기초하여 파라토프와 상호작용한다. 선형 에피토프는 항원으로부터의 아미노산의 연속적인 서열에 의해 형성되고, 특이 서열에서 전형적으로 적어도 3 또는 적어도 4, 그리고 더욱 일반적으로는 적어도 5 또는 적어도 6 또는 적어도 7, 예를 들어, 약 8 내지 약 10개의 아미노산을 포함한다.

[0392] CLDN6 에피토프 맵핑을 위한 방법은 다음에 기술된다: 인간 CLDN6 단백질의 세포외 루프 내의 사전 결정 영역(연속적 아미노산 신장부)은 CLDN6 파라로그의 대응하는 영역(예컨대 인간 CLDN4 또는 인간 CLDN18.2, 그러나 결합 도메인이 사용된 파라로그와 교차반응성이 아닌 한, 다른 파라로그가 또한 인식 가능함)으로 교환/대체된다. 이들 인간 CLDN6/파라로그 키메라는 숙주 세포(예컨대 CHO 세포) 표면 상에서 발현된다. 항체 또는 작제물의 결합은 FACS 분석을 통해 시험될 수 있다. 키메라 분자에 대한 항체 또는 작제물의 결합이 완전히 폐지되거

나 현저한 결합 감소가 관찰될 때, 이 키메라 분자에서 제거된 인간 CLDN6의 영역이 면역특이적 에피토프-파라토프 인식과 관련이 있다고 결론지을 수 있다. 상기 결합의 감소는, 인간 CLDN6에 대한 결합이 100%로 설정되는 인간(야생형) CLDN6에 대한 결합과 비교하여, 바람직하게는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%; 더욱 바람직하게는 적어도 60%, 70%, 또는 80%, 가장 바람직하게는 90%, 95% 또는 심지어는 100%이다. 대안적으로, 위에 기재한 에피토프 맵핑 분석은 CLDN6의 서열에, 구체적으로는 세포외 루프 1 또는 루프 2의 서열에, 더 구체적으로는 서열번호 9 및 10에 제시된 이들 루프의 E1A 및/또는 E2B 영역에 대응하는 서열에 하나 또는 여러 개의 점 돌연변이를 도입함으로써 변형될 수 있다. 이들 점 돌연변이는, 예를 들어, CLDN6와 이의 밀접하게 관련된 파라로그 CLDN4 사이의 차이를 반영할 수 있다.

[0393] 작제물 또는 결합 도메인에 의한 인식에 대한 표적 항원의 특정 잔기의 기여도를 결정하기 위한 추가적인 방법은 알라닌 스캐닝이며(예를 들어, 문헌[Morrison KL & Weiss GA. Curr Opin Chem Biol. 2001 Jun;5(3):302-7 참고), 여기서 분석될 각각의 잔기는, 예를 들어, 부위-특이적 돌연변이 유발을 통해 알라닌으로 대체된다. 알라닌은 부피가 크지 않고, 화학적으로 불활성인, 메틸 작용기(그럼에도 불구하고 다수의 다른 아미노산이 보유하는 2차 구조 기준을 모방함) 덕분에 사용된다. 때때로, 발린 또는 류신과 같이 부피가 큰 아미노산은 돌연변이 잔기의 크기 보존이 요망되는 경우에 사용될 수 있다.

[0394] 결합 도메인과 표적 항원의 에피토프 사이의 상호작용은 에피토프/표적 항원(본 명세서에서: 각각 CLDN6 및 CD3)에 대한 인식 가능한 또는 유의한 친화도를 나타내며, 일반적으로, 표적 항원(본 명세서에서: CLDN6/CD3)(그럼에도 불구하고, 위에서 논의한 상동성 표적과의, 예를 들어, 다른 종으로부터의 또는 동일한 종의 CLDN9, 특히, 인간 CLDN6 및 CLDN9와의 교차 반응성) 이외의 단백질 또는 항원에 대해 유의미한 친화도를 나타내지 않는다. "유의미한 친화도"는 친화도(해리상수, KD)가 10-6 M 이하인 결합을 포함한다. 바람직하게는, 결합 친화도가 10-7 M 이하, 10-8 M 이하, 10-9 M 이하, 10-10 M 이하 또는 심지어 10-11 M 이하 또는 10-12 M 이하일 때 결합은 특이적인 것으로 간주된다. 결합 도메인이 표적에 (면역-)특이적으로 반응하거나 결합하는지의 여부는, 예를 들어, 상기 결합 도메인의 목적하는 표적 단백질 또는 항원에 대한 친화도를 상기 결합 도메인의 비표적 단백질 또는 항원(본 명세서에서: 각각 CLDN6 또는 CD3 이외의 단백질)에 대한 친화도와 비교함으로써 용이하게 시험될 수 있다. 바람직하게는, 추가적인 표적으로 향하는 임의의 추가적인 결합 도메인(들)이 본 발명의 작제물에 의도적으로 도입되지 않는 한, 특정 표적에 대한 해당 결합 도메인의 결합이 또한 본 발명에 의해 제공되는 경우, 본 발명의 작제물은 각각 CLDN6 또는 CD3 이외의 단백질 또는 항원에 유의미하게 결합하지 않는다(즉, 제1 도메인은 CLDN6 이외의 단백질에 결합하지 않으며, 제2 도메인은 CD3 이외의 단백질에 결합하지 않는다).

[0395] CLDN6(예를 들어, 인간 CLDN6)에 대한 제1 도메인의 친화도가 100 nM 이하, 90 nM 이하, 80 nM 이하, 70 nM 이하, 60 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하 또는 20 nM 이하인 것이 예상된다. 이들 값은 바람직하게는 세포-기반 분석, 예컨대, 스캐차드(Scatchard) 분석에서 측정된다. 친화도를 결정하는 다른 방법은 또한 잘 공지되어 있다. 더 나아가, CD3(예를 들어, 인간 CD3)에 대한 제2 도메인의 친화도가 100 nM 이하, 90 nM 이하, 80 nM 이하, 70 nM 이하, 60 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하 또는 10 nM 이하인 것이 예상된다. 이러한 값은 바람직하게는 표면 플라스몬 공명 분석, 예컨대, 비아코어(Biacore) 분석에서 측정된다.

[0396] 용어 "~에 유의미하게 결합하지 않는다" 및 "선택적으로 결합하지 않는다"는 본 발명의 항체 작제물 또는 결합 도메인이 CLDN6 또는 CD3 이외의 단백질 또는 항원에 대해, 상기 단백질 또는 항원이 세포 표면 상에서 발현될 때에는 결합하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서 작제물은 CLDN6 또는 CD3 이외의 단백질 또는 항원과의 30% 이하, 바람직하게는 20% 이하, 더 바람직하게는 10% 이하, 특히 바람직하게는 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하 또는 1% 이하의 반응성을 나타내고(상기 단백질 또는 항원이 세포 표면 상에서 발현될 때), 이에 의해 각각 CLDN6 또는 CD3에 대한 결합은 100%로 설정된다. "반응성"은 예를 들어, 친화도 값으로 표현될 수 있다(상기 참조).

[0397] 본 발명의 작제물(더 구체적으로는 CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 도메인)은 CLDN6 파라로그, 더 구체적으로는 인간 CLDN6 파라로그에 그리고/또는 마카크(macaque)/사이노(cyno) CLDN6 파라로그에 결합하지 않거나 유의미하게 결합하지 않는다는 것이 예상된다. 또한 작제물은 표적 세포 표면 상의 (인간 또는 마카크/사이노) CLDN6 파라로그에 결합하지 않거나 유의미하게 결합하지 않는다는 것이 예상된다. CLDN6 파라로그는 CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN18.1, CLDN18.2, 및 특히 CLDN9를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에 따르면, CLDN6의 인간 파라로그는 서열번호 2 내지 8에 제시된 바와 같은 서열을 가진다. 따라서 본 발명의 작제물의 제1 도메인은 (표적 세포 표면 상의) CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN18.1, CLDN18.2 및/또는

CLDN9에 결합하지 않거나 유의미하게 선택적으로 결합하지 않는다는 것이 예상된다. 본 발명의 작제물이 다양한 기관 상에서 발현되는 CLDN9에 실질적으로 결합하지 않는다는 것이 예상된다. CLDN6에 대한 선택적 결합, 및 본질적으로 CLDN9에 대한 결합 없음은 비표적 결합에 의해 일어날 수 있는 잠재적 유해사건을 회피한다.

[0398] 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 하나의 도메인은 표적 세포 표면 상에서 CLDN6에 특이적 및/또는 선택적으로 결합한다. "표적 세포"는 이의 표면 상에서 CLDN6을 발현시키는 임의의 원핵 또는 진핵 세포일 수 있고; 바람직하게는 표적 세포는 인간 또는 동물 신체의 부분인 세포, 예컨대, 특정 CLDN6 발현 암세포 또는 종양 세포 또는 CLDN6 양성 신생물의 세포 또는 인공적으로 생성된 CLDN6 발현 세포이다(후자는, 예를 들어, 생체외 분석에서 사용될 수 있다). 본 발명과 관련하여 용어 "표면 상에서"는 작제물의 제1 항원-결합 도메인이 제1 CLDN6 세포외 루프(CLDN6 ECL1) 내에, 제2 CLDN6 세포외 루프(CLDN6 ECL2) 내에 포함된 에피토프에 선택적, 바람직하게는 특이적으로 별합하며, 특히, 루프 둘 다의 조합에 의해 형성되는 에피토프에 결합한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 작제물의 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인이 CLDN6의, 바람직하게는 인간 CLDN6의 세포외 루프 중 하나 또는 둘 다에 의해 형성되는 에피토프에 결합한다는 것이 예상된다. 세포외 루프는 제1 루프 및/또는 제2 루프일 수 있다. 또한 루프 둘 다는 결합에 기여한다는 것이 특히 예상된다. 이 경우에, 하나의 루프(예컨대 제1 루프)는 작제물에 대한 주요 결합 상대를 나타내고, 다른 루프(예컨대 제2 루프)는, 예를 들어, 안정화 상대로서, 결합에 기여하지만, 결합에 필수적이지 않다는 것이 가능하다. 따라서 본 말명에 따른 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인은, 세포 또는 세포주(예컨대, 인간 암 계통 OVCAR-3, OAW28, LCLC97TM1 및 NCI-H1435)를 자연적으로 발현시킴으로써, 그리고/또는 CLDN6에 의해 형질전환되거나 또는 (안정하게/일시적으로) 형질감염된 세포 또는 세포주에 의해 자연적으로 발현시킴으로써 발현될 때, CLDN6에 결합할 수 있다. 일 실시형태에서, 도메인은 CLDN6이 스캐차드와 같은 세포-기반 결합 분석에서 표적 분자로서 사용될 때 CLDN6에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함한다. 더 나아가 작제물/이의 제1 도메인이 표적 세포의 표면 상에서 인간 CLDN6에 결합하는 것이 예상된다. 인간 CLDN6에 대한 바람직한 아미노산 서열은 서열번호 1에 제시된다.

[0399] 본 발명에 따른 폴리펩티드 작제물(더 구체적으로는, 상기 작제물의 CLDN6에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조를 포함하는 도메인))이 CLDN6의 제1 세포외 루프(ECL1, 루프 1)에 결합한다는 것이 예상된다. 이는 제2 세포외 루프가 또한, 상이한, 예를 들어, 더 적은 정도일지라도, 파라토프-에피토프 상호작용 부위에 기여한다는 것을 반드시 제외하지는 않는다. 용어 "CLDN6 ECL"(ECL = 세포외 루프)는 CLDN6의 막관통 및 세포질 도메인이 본질적으로 없는 CLDN6의 해당 부분을 지칭한다. 본 발명의 CLDN6-결합 폴리펩티드에 대해 확인된 막관통 도메인은 소수성 도메인의 해당 유형을 확인하기 위해 당업계에서 일상적으로 사용되는 기준에 따라 확인된다는 것이 이해될 것이다. 막관통 도메인의 정확한 경계는 다를 수 있지만, 본 명세서에 분명히 언급된 도메인의 말단 중 하나에서 약 5개 이하의 아미노산에 의할 가능성이 있다. 바람직한 인간 CLDN6 ECL1은 서열번호 9에 나타내고, 바람직한 인간 CLDN6 ECL2는 서열번호 10에 나타낸다. 하나의 매우 구체적인 실시형태에서, 본 발명에 따른 작제물(더 구체적으로는, 상기 작제물의 제1 도메인)은 형질전환 또는 형질감염에 의해 CLDN6, 예를 들어, 암세포 또는 인간 CLDN6을 발현시키도록 유도된 세포 표면 상에서 유리하게 발현되는 CLDN6, 바람직하게는 인간 CLDN6의 제1 세포외 루프(ECL1, 루프 1)의 E1A 도메인에 그리고 제2 세포외 루프(ECL2, 루프 2)의 E2B 도메인에 결합하고, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6의 아미노산 138 내지 150에 결합하지 않는다.

[0400] 본 발명은 더 나아가, 본 발명의 작제물의 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인이 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하는 도메인을 포함하는 항체 또는 작제물과 동일한 CLDN6의 에피토프에 바람직하게는 선택적으로 결합하고 하기를 포함한다는 것을 제공한다:

[0401] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0402] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0403] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0404] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0405] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0406] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0407] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0408] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0409] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0410] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0411] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0412] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0413] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0414] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0415] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0416] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0417] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0418] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을

포함하는 VL 영역; 또는

[0419] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역, 또는

[0420] a-1) 서열번호 11에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0421] b-1) 서열번호 19에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 20에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0422] c-1) 서열번호 27에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 28에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0423] d-1) 서열번호 35에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 36에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0424] e-1) 서열번호 43에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0425] f-1) 서열번호 51에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 52에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0426] g-1) 서열번호 59에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 60에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0427] h-1) 서열번호 67에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 68에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0428] i-1) 서열번호 75에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 76에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0429] j-1) 서열번호 83에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 84에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0430] k-1) 서열번호 91에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 92에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0431] l-1) 서열번호 99에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0432] m-1) 서열번호 107에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 108에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0433] n-1) 서열번호 115에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 116에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0434] o-1) 서열번호 123에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 124에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0435] p-1) 서열번호 131에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 132에 제시된 바와 같은 VL 영역;

[0436] q-1) 서열번호 139에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 140에 제시된 바와 같은 VL 영역; 또는

[0437] r-1) 서열번호 147에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 서열번호 148에 제시된 바와 같은 VL 영역; 또는

[0438] s-1) 서열번호 263에 제시된 바와 같은 VH 영역 및/또는 서열번호 264에 제시된 바와 같은 VL 영역.

[0439] 추가 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 서열번호 680 내지 694에 제시된 임의의 CDR 영역, 예를 들어, 서열번호 680에 제시된 중쇄 CDR1, 또는 서열번호 681에 제시된 중쇄 CDR2, 또는 서열번호 682에 제시된 중쇄 CDR2, 또는 서열번호 683에 제시된 중쇄 CDR2 또는 서열번호 684에 제시된 중쇄 CDR3, 또는 서열번호 685에 제시된 중쇄 CDR3, 또는 서열번호 686에 제시된 중쇄 CDR3, 또는 서열번호 687에 제시된 중쇄 CDR3 및/또는 서열번호 688에 제시된 경쇄 CDR1, 서열번호 689에 제시된 경쇄 CDR1, 서열번호 690에 제시된 경쇄 CDR2, 서열번호 691에 제시된 경쇄 CDR3, 서열번호 692에 제시된 경쇄 CDR3, 서열번호 693에 제시된 경쇄 CDR3 및 서열번호 694에 제시된 경쇄 CDR3 또는 서열번호 680 내지 687에 제시된 바와 같은 중쇄 서열을 포함하는 이들의 임의의 조합 및/또는 서열번호 688 내지 694에 제시된 바와 같은 경쇄 서열을 포함하는 이들의 조합을 포함하는, CLDN6에 결합하는 도메인을 포함한다. 당업자는 CLDN6에 결합하는 결합 도메인이 본 발명에 따른 조합에 존재할 수 있는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 중 하나만을 포함할 수 있다는 것을 안다.

[0440] 다른 항-CLDN6 결합제는 또한 에피토프 맵핑 동안 이들의 CLDN6 결합 특이성에 대해 분석되었다(실시예 2 참조). 이들 CLDN6xCD3 작제물은 상이한 에피토프 특이성을 갖는 것으로 발견되었고, 동시에 본 발명의 작제물에 비해 유의미하게 열등한 세포독성 잠재력을 갖는 것으로 나타났다. 실시예 4에서, 본 발명의 작제물은 EC50 값을 두 자리 피코몰 범위로 나타내지만, 비교 작제물은 CLDN6와 유사한 친화도를 가짐에도 불구하고 세 자리 내지 최대 다섯 자리 피코몰 범위의 EC50 값을 나타낸다는 것이 입증되었다. 후자 범위의 세포독성 활성을 나타내는 작제물은 환자의 면역계, 더 구체적으로는 암 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 지시함에 있어서 치료적 용도에 충분히 강하지 않을 수도 있었다. 반면에, 본 발명에 따른 작제물은 매우 바람직한 에피토프-활성 관계를 제시하며, 따라서 강한 작제물 매개 세포독성 활성을 뒷받침한다.

[0441] 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 항체, 작제물 또는 도메인이 다른 주어진 항체, 폴리펩티드 작제물 또는 도메인과 동일한 표적 세포 표면 상의 CLDN6의 에피토프에 결합하는지의 여부는 명세서에 기재된 바와 같은 상이한 분석에 의해, 예를 들어, 본 명세서에서 상기 기재된 바와 같은 또는 실시예 1 및 2에서와 같은 키메라 또는 돌연변이된 CLDN6 분자를 이용하는 에피토프 맵핑에 의해 측정될 수 있다. 에피토프를 결정하는 다른 방법, 예컨대 알라닌 스캐닝은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0442] 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 항체 또는 폴리펩티드 작제물 또는 도메인이 표적 세포 표면 상의 항원(예컨대, CLDN6)에 대한 결합에 대해 다른 주어진 항체 또는 작제물과 경쟁하는지의 여부는 경쟁 분석, 예컨대 경쟁적 ELISA에서 측정될 수 있다. 아비딘 커플링된 마이크로입자(비드)가 또한 사용될 수 있다. 아비딘 코팅된 ELISA 플레이트와 유사하게, 비오틴 결합 단백질과 반응할 때, 각각의 이들 비드는 분석이 수행될 수 있는 기질로서 사용될 수 있다. 항원은 비드 상에 코팅되고, 다음에 제1 항체로 사전 코팅된다. 제2 항체를 첨가하고, 임의의 추가적인 결합을 결정한다. 판독은 유세포 분석법을 통해서 수행한다. 바람직하게는 자연적으로 CLDN6을 발현하는 세포 또는 안정적으로 또는 일시적으로 CLDN6으로 형질전환된 세포를 이용하는 세포 기반의 경쟁 분석법이 사용된다. 본 문맥에서 "결합에 대해 경쟁하는"이라는 용어는 상기 논의한 분석 중 임의의 하나, 바람직하게는 세포-기반 분석에 의해 결정할 때, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90%의 2개의 시험 항체 사이에 경쟁이 일어난다는 것을 의미한다. CD3와 같은 다른 표적에 대해 물론 동일한 분석이 적용될 수 있다.

[0443] 경쟁 항체/폴리펩티드 작제물 결합 분석은 2개의 항체/작제물의 세포 표면 결합 항원에 대한 경쟁적 결합을 결정하는 분석을 포함한다. 세포 표면 상의 동일한 항원에 대한 2개의 항체/작제물, 즉, A 및 B의 결합을 검출하는 것을 목적으로 하는 통상적인 방법은 하기 단계들을 포함할 수 있다:

[0444] a) 항체/폴리펩티드 작제물 A와 함께 세포의 사전 인큐베이션에 의한 세포 표면 항원의 차단, 다음에 표지된 항체/폴리펩티드 작제물 B의 준최대(sub-maximal) 첨가 및 A의 부재 하에서의 결합과 비교되는 B 결합의 검출;

[0445] b) 표지된 항체/폴리펩티드 작제물 B의 준최대량의 존재 하의 항체/폴리펩티드 작제물의 적정(즉, 상이한 양의 첨가) 및 B의 결합에 대한 효과의 검출; 또는

[0446] c) A 및 B의 공동 적정(여기서 항체/폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 둘 다 최대 농도에서 함께 인큐베이션됨), 및 총 결합이 A 또는 B 단독과 동일하거나 초과하는지의 여부의 검출, 즉, 항체/작제물의 첨가 순서 또는 상대적 양에 의해 영향받을 수 없는 방법.

[0447] 2개의 항체/폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 A 및 B가 세포 표면 결합 항원과 경쟁할 때, 항체는 매우 흔하게 항체의 첨가 순서와 독립적으로 차단 분석에서 경쟁할 것이다. 다시 말해서, 경쟁은 분석이 어느 한 방향으로 수행되는 경우에 검출된다. 그러나, 이는 항상 그런 것은 아니며, 특정 상황 하에서 항체의 첨가 순서 또는 분석 방향은 생성된 신호에 대해 영향을 미칠 수 있다. 이는 항체/작제물과 잠재적으로 경쟁하는 친화도 또는 결합활성의 차이로 인한 것일 수 있다. 생성된 신호에 대해 첨가 순서가 유의미한 효과를 갖는다면, 경쟁이 적어도 하나의 순서로 검출되는 경우에 2개의 항체/작제물이 경쟁한다는 결론을 내린다.

[0448] 본 발명과 관련하여, "가변"이라는 용어는 이들의 서열에서 가변성을 나타내고 특정 항체의 특이성 및 결합 친화도를 결정하는 데 관여하는 항체 또는 면역글로불린 도메인의 해당 부분(즉, "가변 영역(들)")을 지칭한다. 보통, 중쇄 가변 영역(VH)과 경쇄 가변 영역(VL)의 짝짓기는 함께 단일 항원 결합 부위를 형성한다.

[0449] 가변성은 항체의 가변 영역 전체에 걸쳐 균일하게 분포되지 않으며; 이는 각각의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 하위 도메인에 집중된다. 이들 하위 도메인은 "초가변 영역" 또는 "상보성 결정 영역"(CDR)으로 불린다. 가변 영역의 더 보존된(즉, 비초가변) 부분은 "프레임워크"(FR) 영역으로 불리며, 3차원 공간에서 6개의 CDR에 대한 스캐폴드를 제공하여 항원 결합 표면을 형성한다. 천연 유래 항체 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 4개의 FR 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 포함하고, 이들은 대체로 β 시트 배열을 채택한다. CDR과 함께, 그것들은 가변 중쇄 또는 경쇄 내에 다음의 서열을 형성한다: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. 각 쇄의 초가변 영역은 프레임워크 영역에 의해 함께 보유되고, 보통 다른 쇄의 초가변 영역과 함께, 항원 결합 부위 측의 형성에 기여한다(Kabat et al., 상기 참조). 본 명세서에 사용되는 바와 같은 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 프레임워크 영역에 변형을 가질 수 있다. 이들 변형은 본 명세서에 개시된 서열의 하나 이상의 아미노산 잔기의 다른 아미노산 잔기에 의한 치환일 수 있다. 가능한 추가적인 변형은, 이들 변형이 CLDN6에 대한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 선택적 결합을 방지하지 않고/않거나 이들 변형이 CLDN6-발현 표적 세포에 대한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 선택적 결합 및 T 세포에 관여하고 활성화하며 T 세포-매개 세포독성을 유도하는 작제물의

능력을 방지하는 한, 아미노산 잔기의 결실, 반전, 첨가이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 작제물의 프레임워크 영역의 변형은 또한 비-프레임워크-변형 항체에 비해, T 세포에 관여하고 T 세포-매개 세포독성을 유도하는 적어도 100%, 적어도 99%, 적어도 98%, 적어도 97%, 적어도 96%, 적어도 95%, 적어도 94%, 적어도 93%, 적어도 92%, 적어도 91%, 적어도 90%, 적어도 89%, 적어도 88%, 적어도 87%, 적어도 86%, 적어도 85%, 적어도 84%, 적어도 83%, 적어도 82%, 적어도 81%, 적어도 80%, 적어도 79%, 적어도 78%, 적어도 77%, 적어도 76%, 적어도 75%, 적어도 74%, 적어도 73%, 적어도 72%, 적어도 71%, 적어도 70%, 적어도 65%, 적어도 60%, 적어도 55%, 적어도 50%, 적어도 45%, 적어도 40%, 적어도 35%, 적어도 30%, 적어도 25%, 적어도 20%, 적어도 15%, 적어도 10%, 적어도 5% 능력을 가능하게 한다. 프레임워크 영역에서 변형은 또한 비-변형 작제물보다 더 높은 결합활성과 관련될 수 있다. 작제물의 안정성 등을 증가시키기 위해, 주어진 매질에서 작제물의 용해도를 증가시키는 것과 같은 목적을 위해 본 발명의 작제물의 프레임워크 영역을 변경시키는 것이 예상된다.

[0450] 용어 "CDR" 및 그의 복수의 "CDR"은 상보성 결정 영역을 지칭하며, 이 중 3개는 경쇄 가변 영역(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)의 결합 특징을 구성하고, 3개는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)의 결합 특징을 구성한다. CDR은 항체(또는 작제물 또는 결합 도메인)와 항원의 특이적 상호작용을 초래하는 잔기 대부분을 포함하며, 따라서 항체 분자의 기능적 활성에 기여한다: 이들은 항원 특이성의 주된 결정기이다.

[0451] 정확한 정의의 CDR 경계 및 길이는 상이한 분류 및 넘버링 시스템의 대상이다. 따라서, CDR은 Kabat, Chothia, 컨택트(contact) 또는 본 명세서에 기재된 넘버링 시스템을 포함하는 임의의 다른 경계 정의에 의해 언급될 수 있다. 경계를 달리함에도 불구하고, 각각의 이들 시스템은 가변 서열 내에서 소위 "초가변 영역"을 구성하는 것에서 어느 정도 중복되는 부분이 있다. 따라서 이들 시스템에 따른 CDR 정의는 인접한 프레임워크 영역에 대해 길이 및 경계 면적이 다를 수 있다. 예를 들어, Kabat(교차종 서열 가변성을 기반으로 하는 접근법), Chothia(항원-항체 복합체의 결정학적 연구를 기반으로 하는 접근법), 및/또는 MacCallum(앞서 인용한 문헌[Kabat et al.,; Chothia et al., J. MoI. Biol, 1987, 196: 901-917; 및 MacCallum et al., J. MoI. Biol, 1996, 262: 732])을 참조한다. 항원 결합 부위를 특성규명하기 위한 또 다른 표준은 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 AbM 정의이다. 예를 들어, 문헌[Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)]을 참조한다. 2개의 잔기 확인 기법이 중복 영역을 획정하기는 하나, 완전히 동일한 영역은 아니며, 이는 조합되어 혼성체 CDR을 획정할 수 있다. 그러나, 소위 Kabat 시스템에 따른 넘버링이 바람직하다.

[0452] 전형적으로, CDR은 기본형 구조로서 분류될 수 있는 루프 구조를 형성한다. 용어 "기본형 구조"는 항원 결합(CDR) 루프에 의해 채택되는 주된 사슬 입체형태를 지칭한다. 비슷한 구조적 연구로부터, 6개의 항원 결합 루프 중 5개는 이용 가능한 입체형태의 제한된 레퍼토리만을 가지는 것으로 발견되었다. 각각의 기본형 구조는 폴리펩티드 골격의 비틀림 각도를 특징으로 할 수 있다. 따라서, 항체 사이의 대응하는 루프는 대부분의 루프에서 높은 아미노산 서열 가변성에도 불구하고, 매우 유사한 3차원 구조를 가질 수 있다(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol, 1996, 263: 800). 더 나아가, 채택된 루프 구조와 그것을 둘러싸는 아미노산 서열 사이에 관계가 있다. 특정 기본형 부류의 입체형태는 루프의 길이 및 루프 내에서뿐만 아니라 보존된 프레임워크 내에서(즉, 루프 외부의) 중요한 위치에 존재하는 아미노산 잔기에 의해 결정된다. 따라서, 특정 기본형 부류에 대한 배치는 이들 중요한 아미노산 잔기의 존재에 기반하여 이루어질 수 있다.

[0453] 용어 "기본형 구조"는 또한 항체의 선형 서열, 예를 들어, Kabat에 의해 열거된 것(앞서 인용한 Kabat et al.)에 관한 고려사항을 포함할 수 있다. Kabat 넘버링 체계(시스템)는 일치되는 방식으로 항체 가변 영역의 아미노산 잔기를 넘버링하기 위해 널리 채택되는 표준이고, 본 명세서의 다른 곳에 또한 언급된 바와 같이 본 발명에 적용된 바람직한 체계이다. 추가적인 구조적 고려사항이 또한 항체의 표준 구조를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, Kabat 넘버링에 의해 완전히 반영되지 않는 이들 차이는 Chothia 등의 넘버링 시스템에 의해 기술될 수 있고/있거나 다른 기법, 예를 들어, 결정학 및 2차원 또는 3차원 컴퓨터 모델링에 의해 밝혀질 수 있다. 따라서, 주어진 항체 서열은 특히, (예를 들어, 라이브러리 내 다양한 표준 구조를 포함하기 위한 필요에 기반하여) 적절한 부류 서열의 확인을 허용하는 표준 부류에 놓일 수 있다. 항체 아미노산 서열의 Kabat 넘버링 및 앞서 인용한 Chothia et al.에서 기술된 바와 같은 구조적 고려사항 및 항체 구조의 기본형적 측면을 이해하기 위한 시사점이 문헌에 기재되어 있다. 면역글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 배열은 당업계에 잘 공지되어 있다. 항체 구조의 검토를 위해, 문헌[Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988]을 참조한다.

[0454] 경쇄의 CDR3 및 특히 중쇄의 CDR3은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 내의 항원 결합에서 가장 중요한 결정기를 구성할 수 있다. 일부 항체 또는 작제물/결합 도메인에서, 중쇄 CDR3은 항원과 항체 사이의 주된 접촉 면적을 구성하는 것으로 나타난다. CDR3만이 다른 시험관 내 선택 계획은 항체 또는 항체 작제물/결합 도메인의 결합 특성을 달리 하거나 어느 잔기가 항원의 결합에 기여하는지를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, CDR3은 전형적으로 항체 결합 부위 내에서 분자 다양성의 가장 큰 공급원이다. 예를 들어, CDR-H3은 2개의 아미노산 잔기만큼 짧거나 26개 아미노산보다 클 수 있다.

[0455] 고전적인 전장 항체 또는 면역글로불린에서, 각각의 경쇄(L)는 하나의 공유 이황화물 결합에 의해서 중쇄(H)에 연결되지만, 2개의 H 쇄는 H 쇄 이소형에 따라서 하나 이상의 이황화물 결합에 의해서 서로에 연결된다. VH에 가장 근접한 중쇄 불변(CH) 도메인은 보통 CH1이라 지정한다. 불변("C") 도메인은 항원 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 다양한 효과기 기능, 예를 들어, 항체 의존적 세포 매개성 세포독성(ADCC) 및 보체 활성화(보체 의존적 세포독성, CDC)를 나타낸다. 항체의 Fc 영역은 Fc 수용체라 불리는 세포 표면 수용체 및 보체계의 일부 단백질과 상호작용하는 고전적 항체의 "꼬리" 영역이다. IgG, IgA 및 IgD 항체 이소형에서, Fc 영역은 항체의 2개의 중쇄의 제2 및 제3 불변 영역(CH2 및 CH3)으로부터 유래된 2개의 동일한 단백질 단편으로 구성된다. IgM 및 IgE Fc 영역은 각각의 폴리펩티드 쇄에 3개의 중쇄 불변 도메인(CH2, CH3 및 CH4)을 함유한다. Fc 영역은 또한 하나 이상의 이황화물 및 비공유 상호작용에 의해 함께 보유되는 소위 "힌지" 영역의 부분을 포함한다. 천연 유래 IgG의 Fc 영역은 고도로 보존된 N 글리코실화 부위를 보유한다. Fc 단편의 글리코실화는 Fc 수용체 매개 활성에 필수적이다.

[0456] ADCC는 세포-매개 면역 방어 메커니즘이며, 이에 의해 면역계의 효과기 세포는 표적 세포를 능동적으로 용해시키고, 이의 막-표면 항원은 특정 항원에 의해 결합되었다. ADCC는 전형적으로는 IgG 항체와 상호작용하는 자연 살해(NK) 세포인 것으로 고전적으로 알려진 면역 효과기 세포를 필요로 한다. 그러나, ADCC는 또한 대식세포, 호중구 및 호산구에 의해 매개될 수 있다. 천연 유래 ADCC는 Fc 부분을 발현시키는 항체에 의해 Fc 수용체를 발현시키는 효과기 세포의 활성화를 수반한다. 예를 들어, NK 세포 표면 상의 가장 통상적인 Fc 수용체는 CD16 또는 FcγRIII로 불린다. 일단 Fc 수용체가 IgG의 Fc 영역에 결합하면, NK 세포는 표적 세포의 사멸을 야기하는 세포독성 인자를 방출한다. 마찬가지로, 호산구의 Fc 수용체(FceRI)는 IgE를 인식할 것이다. 대조적으로, CDC에서, 보체 시스템의 분자 "C1q"는 Fc 영역에 결합하며, 이 결합은, 고전적 경로 보체 활성화의 결과로서, 표적 세포 표면에서 막 공격 복합체(membrane attack complex: MAC)의 형성을 야기하는 보체 캐스케이드를 촉발한다. 치료적 항체에서, ADCC와 CDC는 둘 다 Fc 이소타입 조작, Fc 유전자 돌연변이, 또는 Fc 글리코실화 프로파일 변형에 의해 조절될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 통상적으로 이해되는 바와 같이 유도성 ADCC가 아니다. 대신에, 폴리펩티드는 T 세포에 관여하고, 예를 들어, 퍼포린의 분비 및/또는 세포자멸사 유도에 의해 T 세포-매개 세포독성을 유도할 수 있다.

[0457] 조립 및 체세포 돌연변이 후에 항체 유전자의 서열은 크게 변화되며, 이들 변화된 유전자는 1010개의 상이한 항체 분자를 암호화하는 것으로 추정된다(Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). 따라서, 면역계는 면역글로불린의 레퍼토리를 제공한다. 용어 "레퍼토리"는 적어도 하나의 면역글로불린을 암호화하는 적어도 하나의 서열로부터 전체적으로 또는 부분적으로 유래된 적어도 하나의 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 서열(들)은 중쇄의 V, D 및 J 세그먼트 및 경쇄의 V 및 J 세그먼트의 생체 내 재배열에 의해 생성될 수 있다. 대안적으로, 서열(들)은 재배열이, 예를 들어, 시험관 내 자극에서 일어나는 반응에서 세포로부터 생성될 수 있다. 대안적으로, 서열(들)의 일부 또는 모두는 DNA 스플라이싱, 뉴클레오티드 합성, 돌연변이 유발 및 기타 방법에 의해 얻을 수 있으며, 예를 들어, 미국 특허 제5,565,332호를 참조한다. 레퍼토리는 단지 하나의 서열을 포함할 수 있거나 또는 유전적으로 다양한 수집물 중의 하나를 포함하여 복수의 서열을 포함할 수 있다.

[0458] 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 제1 도메인 내에서 시스테인 클램프를 갖는다는 것이 예상된다. 이 시스테인 클램프는 작제물의 안정성을 개선시키기 위해 도입될 수 있다. 예를 들어, US 2016/0193295를 참조한다.

[0459] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 작제물의 하나의 도메인의 CLDN6-결합 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)는 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 67 또는 서열번호 193에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.

[0460] 추가 실시형태에서, CLDN6-특이적 파라토프, 즉, 본 발명의 작제물의 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 68 또는 서열번호 194에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0461] 다른 실시형태에서, CLDN6-특이적 파라토프, 즉, 본 발명의 작제물의 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 서열번호 11+12(VH+VL), 서열번호 25+26, 서열번호 39+40, 서열번호 67+68 또는 서열번호 193+194(VH+VL)에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VH 영역 및 VL 영역을 포함한다.

[0462] 또한 추가 실시형태에서, CLDN6-특이적 파라토프, 즉, 본 발명의 작제물의 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 서열번호 50, 서열번호 76, 서열번호 78, 서열번호 201 또는 서열번호 204, 특히 서열번호 19 및 22에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다.

[0463] 본 명세서에서 위에 기재한 바와 같이, 본 발명은 실시형태를 제공하되, 폴리펩티드 작제물은 (scFv)2, scFv-단일 도메인 mAb, 디아바디 및 임의의 상기에 언급된 형식의 올리고머로 이루어진 군으로부터 선택된 형식으로 존재한다. 용어 "형식인"은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 다른 모이어티에 대한 부착 또는 융합에 의해 작제물이 추가로 변형될 수 있다는 것을 제외하지 않는다. 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 일 실시형태에 따르면, 본 명세서에 기재된 파라토프를 포함하는 도메인은 scFv의 형식이다. scFv에서, VH 영역 및 VL 영역은 VH-VL 또는 VL-VH의 순서로(N 말단에서 C 말단으로) 배열된다. 본 명세서에 기재된 파라토프를 포함하는 도메인의 VH 및 VL 영역이 링커, 바람직하게는 펩티드 링커를 통해 연결된다는 것이 예상된다. 본 명세서에 기재된 파라토프를 포함하는 도메인의 일 실시형태에 따르면, VH-영역은 링커의 N-말단에 위치되고, VL-영역은 링커의 C-말단에 위치된다. 다시 말해서, 본 명세서에 기재된 파라토프를 포함하는 도메인의 일 실시형태에서, scFv는 N-말단에서 C-말단까지, VH-링커-VL을 포함한다. 더 나아가, 본 명세서에 기재된 작제물의 파라토프를 포함하는 도메인이 링커, 바람직하게는 펩티드 링커를 통해 연결된다는 것이 예상된다. 작제물은, 예를 들어, (N-말단으로부터 C-말단까지) 1개의 도메인 - 링커 - 제2 추가 도메인의 순서로 도메인을 포함할 수 있다. 역순(추가 도메인 - 링커 - 제1 도메인)도 가능하다.

[0464] 링커는 바람직하게는 펩티드 링커, 더 바람직하게는 짧은 펩티드 링커이다. 본 발명에 따라, "펩티드 링커"는 작제물의 하나의 도메인의 아미노산 서열을 또 다른 (가변 및/또는 결합) 도메인(예를 들어, 가변 도메인 또는 결합 도메인)과 연결하는 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 펩티드 링커의 필수 기술적 특징은 임의의 중합 활성을 포함하지 않는다는 점이다. 적합한 펩티드 링커 중에는 미국 특허 제4,751,180호 및 제4,935,233호 또는 WO 88/09344에 기술된 것들이 있다. 펩티드 링커는 또한 본 발명의 작제물에 다른 도메인 또는 모듈 또는 영역(예를 들어, 반감기 연장 도메인)을 부착시키기 위해 사용될 수 있다. 유용한 펩티드 링커의 예는 서열번호 563 내지 575 및 서열번호 679에 나타낸다. 본 내용에서, "짧은" 링커는 2 내지 50개의 아미노산, 바람직하게는 3 내지 35개, 4 내지 30개, 5 내지 25개, 6 내지 20개, 또는 6 내지 17개의 아미노산을 갖는다. 1개의 결합 도메인의 2개의 가변 영역들 사이의 링커는 2개의 결합 도메인들 사이의 링커와 상이한 길이를 가질 수 있다(예를 들어, 전자가 후자보다 더 길 수 있다). 예를 들어, 1개의 결합 도메인의 2개의 가변 영역들 사이의 링커는 7 내지 15개의 아미노산, 바람직하게는 9 내지 13개의 아미노산의 길이를 가질 수 있고, 2개의 결합 도메인들 사이의 링커는 3 내지 10개의 아미노산, 바람직하게는 4 내지 8개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 추가로 펩티드 링커는 글리신/세린 링커, 예컨대 서열번호 563 내지 575 및 서열번호 679에 제시된 것임이 예상된다. 글리신/세린 링커 내의 아미노산의 대부분은 글리신 및 세린으로부터 선택된다.

[0465] 링커가 사용되는 경우에, 이 링커는 바람직하게는 각각의 제1 도메인 및 제2 도메인이 서로 독립적으로 그들의 차별적인 결합 특이성을 보유할 수 있다는 것을 보장하는 길이 및 서열을 가진다. 작제물에서 적어도 2개의 결합 도메인(또는 1개의 결합 도메인을 형성하는 2개의 가변 영역)을 연결하는 펩티드 링커에 대해, 소수의 아미노산 잔기, 예를 들어, 12개 이하의 아미노산 잔기만을 포함하는 해당 펩티드 링커가 예상된다. 따라서, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 또는 5개의 아미노산 잔기의 펩티드 링커가 바람직하다. 5개 미만의 아미노산을 갖는 예상되는 펩티드 링커는 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산(들)을 포함하되, Gly 풍부 링커가 바람직하다. 상기 "펩티드 링커"와 관련하여 "단일 아미노산" 링커는 Gly이다. 펩티드 링커의 또 다른 실시형태는 아미노산 서열 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, 즉, Gly4Ser(서열번호 563), 또는 이들의 중합체, 즉, (Gly4Ser)x(여기서, x는 1 이상의 정수(예를 들어, 2 또는 3)임)를 특징으로 한다. 유용한 링커는 서열번호 563 내지 575 및 서열번호 679에 제시된다. 상기 펩티드 링커의 특징은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, Dall'Acqua 등의 (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle 등의(Mol Immunol (1992) 29, 21-30) 및 Raag 및 Whitlow의 (FASEB (1995) 9(1), 73-80)에 기재되어 있다. 임의의 2차 구조를 촉진시키지 않는 펩티드 링커가 바람직하다. 상기 도메인의 서로에 대한 연결은, 예를 들어, 유전자 조작에 의해 제공될 수 있다. 융합된 그리고 작동 가능하게 연결된 이중특이적 단일 쇄 작제물을 제조하고 포유류 세포 또는 박테리아에서 이들을 발현시키기 위한 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다(예를 들어, WO 99/54440 또는 Sambrook 등의 문헌[Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold

Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001]).

[0466] 본 발명의 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 "단일 쇄 작제물"이다. 또한 제1 결합 도메인 또는 제2 결합 도메인 중 하나 또는 둘 다는 "단일쇄 Fv"(scFv) 형식일 수 있다는 것이 예상된다. Fv 단편의 2개의 도메인, 즉 VL 및 VH는 별개의 유전자에 의해 암호화되지만, 이들은 VL과 VH 영역이 1가 분자를 형성하도록 쌍을 이루는 단일 단백질 쇄로서 이들이 생성되는 것을 가능하게 하는 -전술한 바와 같은- 인공 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 결합될 수 있다; 예를 들어, 문헌[Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883)]을 참조한다. 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기법을 사용하여 얻어지며, 단편은 전장 항체 또는 IgG와 동일한 방식으로 기능에 대해 평가된다. 따라서, 단일 쇄 가변 단편(scFv)은 보통 짧은 링커 펩티드와 연결되는 면역글로불린의 중쇄(VH) 및 경쇄(VL)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 링커는 보통 가요성을 위해 글리신뿐만 아니라 용해성을 위해 세린 또는 트레오닌도 풍부하고, VH의 N 말단을 VL의 C 말단과 연결하거나, 또는 그 반대로 연결할 수 있다. 이 단백질은 불변 영역의 제거 및 링커의 도입에도 불구하고, 본래의 면역글로불린의 특이성을 보유한다.

[0467] 이중특이성 단일 쇄 분자는 당업계에 공지되어 있고, WO 99/54440, 문헌[Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970, Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197, Löffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103, Brühl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426, Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56]에 기재되어 있다. 단일 쇄 작제물의 생산에 대해 기재된 기법(그 중에서도, 미국 특허 제4,946,778호, 상기 인용된 문헌[Kontermann and Dübel (2010)] 및 상기 인용된 문헌[Little (2009)] 참조)은 선택된 표적(들)을 선택적으로, 바람직하게는 특이적으로 인식하는 단일 쇄 작제물을 생산하도록 조정될 수 있다.

[0468] 이가(또는 2가) 또는 이중특이적인 단일-쇄 가변 단편((scFv)2를 갖는 바이-scFv 또는 디-scFv)은 (예를 들어, 이전 본 명세서에 기술된 바와 같은 링커를 사용하여) 2개의 scFv 분자를 연결시킴으로써 조작될 수 있다. 2개의 VH 영역 및 2개의 VL 영역을 갖는 단일 펩티드 쇄를 생산하여, 탠덤 scFv를 수득함으로써 연결이 행해질 수 있다(예를 들어, 문헌[Kufer P. et al., (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244] 참조). 다른 가능성은 scFv가 이량체화되게 하는, 2개의 가변 영역이 함께 폴딩되기에 너무 짧은(예를 들어, 약 5개의 아미노산) 링커 펩티드를 지니는 scFv 분자의 생성이다. 이 경우에, 결합 도메인(표적 항원 CLDN6에 대한 결합 또는 CD3에 대한 결합)의 VH 및 VL은 펩티드 링커를 통해 직접 연결되지 않는다. 따라서, CD3 결합 도메인의 VH는 펩티드 링커를 통해서 CLDN6 결합 도메인의 VL에 융합될 수 있고, CLDN6 결합 도메인의 VH는 이러한 펩티드 링커를 통해서 CD3 결합 도메인의 VL에 융합된다. 이 유형은 디아바디로 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Hollinger, Philipp et al., (July 1993) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (14): 6444-8.] 참조).

[0469] "단일 도메인 작제물"(또는 때때로 "항체 작제물")로 명명된 작제물은 다른 가변 영역과 독립적으로 특정 항원에 선택적으로 결합할 수 있는 하나의(단량체) 항체 가변 영역을 포함한다. 제1 단일 도메인 항체는 낙타에서 발견되는 중쇄 항체로부터 조작되고, 이들은 VHH 단편으로 불린다. 연골어류는 또한 VNAR 단편으로 불리는 단일 도메인 항체가 얻어질 수 있는 중쇄 항체(IgNAR)를 갖는다. 대안적인 접근법은 공통 면역글로불린으로부터의, 예를 들어, 인간 또는 설치류로부터의 이량체 가변 도메인을 단량체로 분할하고, 이에 따라 단일 도메인 Ab로서 VH 또는 VL을 얻는 것이다. 단일 도메인 항체로의 대부분의 연구는 현재 중쇄 가변 영역을 기반으로 하지만, 경쇄로부터 유래된 나노바디 또한 표적 에피토프에 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다. 단일 도메인 항체의 예는 sdAb, 나노바디 또는 단일 가변 도메인 항체로 지칭된다. 따라서 (단일 도메인 mAb)2는 VH, VL, VHH 및 VNAR을 포함하는 군으로부터 개개로 선택되는 (적어도) 2개의 단일 도메인 단클론성 작제물로 구성된 단클론성 작제물이다. 링커는 바람직하게는 펩티드 링커의 형태이다. 유사하게, "scFv-단일 도메인 mAb"는 위에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 단일 도메인 항체 및 위에 기술된 바와 같은 하나의 scFv 분자로 구성되는 단클론성 작제물이다. 또한, 링커는 바람직하게는 펩티드 링커의 형태이다.

[0470] 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 표적 분자 CLDN6 및 CD3에 결합하는 이의 능력에 더하여, 추가 기능을 갖는다는 것이 또한 예상된다. 이 형식에서, 작제물은 CLDN6 결합을 통해 표적 세포를 표적화하고, CD3 결합을 통해 세포독성 T 세포 활성을 매개하고, 추가적인 기능, 예컨대 혈청 반감기를 향상시키거나 연장시키기 위한 수단 또는 도메인, 효과기 세포, 표지(형광 등), 치료제, 예컨대 독소 또는 방사성 핵종 등의 보충을 통해 세포독성을 매개하는 완전히 기능성인 또는 변형된 Fc 불변 도메인을 제공하는 것에 의한, 3작용성 또는 다작용성 작제물일

수 있다.

[0471] 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 혈청 반감기를 연장시키기 위한 수단 또는 도메인에 대한 예는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 융합 또는 달리 부착된 펩티드, 단백질 또는 단백질의 도메인을 포함한다. 펩티드, 단백질 또는 단백질 도메인의 군은 인간 신체, 예컨대 혈청 알부민에서 바람직한 약물동력학적 프로파일을 갖는 다른 단백질에 대한 펩티드 결합을 포함한다(국제 특허 WO 2009/127691 참고). 이러한 반감기 연장 펩티드의 대안적인 개념은 신생 Fc 수용체(FcRn, 예를 들어, 국제 특허 WO 2007/098420 참고)에 대한 펩티드 결합을 포함하고, 이것이 또한 본 발명의 작제물에서 또한 사용될 수 있다. 단백질의 더 큰 도메인 또는 완전 단백질을 부착시키는 개념은 예를 들어, 인간 혈청 알부민, 인간 혈청 알부민의 변이체 또는 돌연변이체(국제 특허 WO 2011/051489, WO 2012/059486, WO 2012/150319, WO 2013/135896, WO 2014/072481, WO 2013/075066 참고) 또는 이의 도메인의 융합, 뿐만 아니라 면역글로불린의 불변 영역(Fc 도메인) 및 이의 변이체의 융합을 포함한다. Fc 도메인의 이러한 변이체는 Fc-기반 도메인으로 불리며, 예를 들어, Fc 수용체 결합을 없애기 위해(예를 들어, ADCC 또는 CDC를 피하기 위해) 또는 다른 이유로, 이량체 또는 다량체의 목적하는 짝짓기를 가능하게 하기 위해 최적화/변형될 수 있다. 인간 신체에서 물질 또는 분자의 반감기를 연장시키기 위한 당업계에 공지된 추가 개념은 해당 분자(예컨대 본 발명의 작제물)의 페길화이다.

[0472] 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은, 예를 들어, 작제물의 혈청 반감기를 연장시키기 위해, (예를 들어, 펩티드 결합을 통해) 융합 상대(예컨대 단백질 또는 폴리펩티드 또는 펩티드)와 연결될 수 있다. 이들 융합 상대는 인간 혈청 알부민("HSA" 또는 "HALB")뿐만 아니라 이의 서열 변이체, HSA에 대한 펩티드 결합, FcRn에 대한 펩티드 결합("FcRn BP"), 또는 (항체 유래) Fc 영역을 포함하는 작제물로부터 선택될 수 있다. 이들 융합 상대의 예시적인 서열은 서열번호 576 내지 637에 제시된 바와 같다. 일반적으로, 융합 상대는 직접적으로(예를 들어, 펩티드 결합을 통해) 또는 펩티드 링커, 예컨대 (GGGGS)n(여기서, "n"은 2 이상, 예를 들어, 2 또는 3 또는 4의 정수임)을 통해 본 발명에 따른 항체 작제물의 N-말단에 또는 C-말단에 연결될 수 있다. 적합한 펩티드 링커는 위에서 논의되며, 서열번호 563 내지 575에 나타낸다.

[0473] 따라서, 본 발명에 따른 폴리펩티드 작제물이 N-말단에서 C-말단까지 다음의 순서로 포함되는 폴리펩티드를 포함한다는 것이 예상된다:

[0474] a) VL(CLDN6 결합 파라토프의 부분을 포함함) - (G4S)3 - VH(CLDN6 결합 파라토프의 부분을 포함함) - 펩티드 링커(SG4S) - VH(CD3 결합 파라토프의 부분을 포함함) - (G4S)3 - VL (CD3 결합 파라토프의 부분을 포함함) - 펩티드 링커(G4) - Fc 단량체(도메인의 부분) - (G4S)6 - Fc 단량체(HLE 도메인의 부분); 또는

[0475] b) VH(CLDN6 결합 파라토프의 부분을 포함함) - (G4S)3 - VL(CLDN6 결합 파라토프의 부분을 포함함) - 펩티드 링커(SG4S) - VH(CD3 결합 파라토프의 부분을 포함함) - (G4S)3 - VL (CD3 결합 파라토프의 부분을 포함함) - 펩티드 링커(G4) - Fc 단량체(도메인의 부분) - (G4S)6 - Fc 단량체(HLE 도메인의 부분).

[0476] 따라서, 본 발명에 따른 폴리펩티드 작제물은 하기를 포함하는 것으로 예상된다:

[0477] (a) N-말단으로부터 C-말단까지 다음의 순서로 포함하는 폴리펩티드:

[0478] • 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 68 및 서열번호 194로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0479] • 서열번호 564 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 563; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0480] • 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 67 및 서열번호 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0481] (b) N-말단으로부터 C-말단까지 다음의 순서로 포함하는 폴리펩티드:

[0482] • 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 67 및 서열번호 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드

[0483] • 서열번호 564 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 563; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0484] • 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 68 및 서열번호 194로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0485] (c) N-말단으로부터 C-말단까지 다음의 순서로 포함하는 폴리펩티드:

[0486] • 서열번호 12 및 서열번호 194, 특히 서열번호 12로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0487] • 서열번호 564 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 563; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0488] • 서열번호 11 및 서열번호 193, 특히 서열번호 11로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0489] (d) N-말단으로부터 C-말단까지 다음의 순서로 포함하는 폴리펩티드:

[0490] • 서열번호 25 및 서열번호 39, 및 서열번호 67로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0491] • 서열번호 564 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 563; 및 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0492] • 서열번호 26, 서열번호 40 및 서열번호 68로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0493] (e) N-말단으로부터 C-말단까지 다음의 순서로 포함하는 폴리펩티드:

[0494] • 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 68 및 서열번호 194로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0495] • 서열번호 564 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 563; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0496] • 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 67 및 서열번호 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0497] (f) N-말단으로부터 C-말단까지 다음의 순서로 포함하는 폴리펩티드:

[0498] • 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 68 및 서열번호 194로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0499] • 서열번호 564 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 563; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0500] • 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 67 및 서열번호 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0501] • 서열번호 563, 564, 566 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 565; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0502] • 서열번호 19, 22, 33, 36, 47, 50, 75, 78, 201 및 204, 특히 19, 및 22로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0503] (g) N-말단으로부터 C-말단까지 다음의 순서로 포함하는 폴리펩티드:

[0504] • 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 67 및 서열번호 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드

[0505] • 서열번호 564 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 563; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0506] • 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 68 및 서열번호 194로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드;

[0507] • 서열번호 563, 564, 566 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는 서열번호 565; 또는 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0508] • 서열번호 19, 22, 33, 36, 47, 50, 75, 78, 201 및 204, 특히 19, 및 22로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드.

[0509] 또 다른 실시형태에 따르면, 본 발명의 작제물은 (CLDN6 및 CD3에 결합하는 본 명세서에 기재된 파라토프를 포함하는 도메인에 추가로) 각각 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는, 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는 추가적인 도메인을 포함하되, 상기 2개의 폴리펩티드 단량체는 펩티드 링커를 통해서 서로에 융합된다. 상기 제3 도메인은 N-말단에서 C-말단의 순서로: 힌지-CH2-CH3-링커-힌지-CH2-CH3을 포함한다는 것이 예상된다. 상기 제3 도메인에 대해 사용될 수 있는 아미노산 서열은 서열번호 581 내지 637에 제시된다. 상기 폴리펩티드 단량체 각각은 서열번호 630 내지 637로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 이들 서열에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0510] 하나의 바람직한 폴리펩티드 단량체는 서열번호 622에 도시되며, 바람직한 제3 도메인은 서열번호 630에 제시된다.

[0511] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 작제물의 제1 및 제2 도메인은, 서열번호 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574 및 575 및 서열번호 679으로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 링커를 통해서 제3 도메인에 융합된다.

[0512] 본 발명과 관련하여, "힌지"는 IgG 힌지 영역이다. 이러한 영역은 Kabat 넘버링을 사용하여 유추에 의해서 확인될 수 있고, 예를 들어, Kabat 223 내지 243번 위치를 참조한다. 상기와 관련하여, "힌지"에 대한 최소 필요는 Kabat 넘버링에 따라 D231 내지 P243의 IgG1 서열 신장에 대응하는 아미노산 잔기이다. 용어 "CH2" 및 "CH3"은 면역글로불린 중쇄 불변 영역 2 및 3을 지칭한다. 이들 영역은 Kabat 넘버링을 사용한 유추에 의해서 마찬가지로 확인될 수 있고, CH2의 경우에는 Kabat 244 내지 360번 위치, CH3의 경우에는 Kabat 361 내지 478번 위치를 참조한다. IgG1 Fc 영역, IgG2 Fc 영역, IgG3 Fc 영역, IgG4 Fc 영역, IgM Fc 영역, IgA Fc 영역, IgD Fc 영역 및 IgE Fc 영역에 관해 면역글로불린 사이에 일부 변형이 있다는 것이 이해된다(예를 들어, 문헌[Padlan, Molecular Immunology, 31(3), 169-217 (1993)] 참조). 용어 Fc 영역은 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 2개의 중쇄 불변 영역, 및 IgE 및 IgM의 마지막 3개의 중쇄 불변 영역을 지칭한다. Fc 영역은 또한 이들 도메인에 대한 N-말단에 가요성 힌지를 포함할 수 있다. IgA 및 IgM의 경우, Fc 영역은 J 쇄를 포함할 수 있다. IgG의 경우, Fc 영역은 면역글로불린 도메인 CH2 및 CH3, 및 처음 2개 도메인과 CH2 사이의 힌지를 포함한다. 면역글로불린의 Fc 영역의 경계는 달라질 수 있지만(인간 IgG 중쇄 Fc 부분에 대한 예는 기능성 힌지를 포함함), CH2 및 CH3 도메인은, 예를 들어, (힌지 도메인의) 잔기 D231 내지 (CH3 도메인의 C-말단의) P476, 또는 IgG4의 경우 각각 D231 내지 L476을 포함하도록 정의될 수 있고, 여기서 넘버링은 Kabat에 따른다.

[0513] 따라서, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 N- 내지 C-말단의 순서로 포함할 수 있다:

[0514] (a) CLDN6의 에피토프에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 하나의 도메인;

[0515] (b) 서열번호 563 내지 575, 특히 563, 568, 570 내지 575, 더 구체적으로는 서열번호 570으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0516] (c) CD3의 에피토프에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 다른 도메인;

[0517] (d) 서열번호 563 내지 575 및 서열번호 679, 특히 서열번호 679로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0518] (e) 서열번호 630 내지 637, 특히 서열번호 630으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 반감기 연장 도메인(힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함함)의 하나의 폴리펩티드 단량체;

[0519] (f) 서열번호 563 내지 575, 특히 573으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0520] (g) 서열번호 630 내지 637, 특히 서열번호 630으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 반감기 연장 도메인(힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함함)의 다른 폴리펩티드 단량체.

[0521] 또한 본 발명의 폴리펩티드 작제물이 N-말단에서 C-말단 순서로 하기를 포함하는 것이 예상된다:

[0522] • 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 서열번호 50, 서열번호 75, 서열번호 78, 서열번호 201, 서열번호 204, 특히 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 더 구체적으로는 서열번호 19, 서열번호 22로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CLDN6의 에피토프에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 하나의 도메인으로서; 해당 서열 내에 포함되고 서열번호 570을 갖는 펩티드 링커는 서열번호 563 내지 575 중 어느 하나로 대체될 수 있는, 도메인;

[0523] • 서열번호 563, 565, 566, 569, 570, 특히 서열번호 565로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0524] • 서열번호 542 내지 562 및 678로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CD3의 에피토프에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 다른 도메인으로서; 해당 서열 내에 포함된 펩티드 링커는 서열번호 563 내지 575 및 679을 갖는 아미노산으로부터 선택되는, 도메인;

[0525] • 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0526] • 서열번호 630 내지 637, 특히 서열번호 630으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 서열, 및 서열번호 563 내지 575, 특히 서열번호 573으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커를 포함하는 추가적인 도메인.

[0527] 따라서, 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 해당 서열번호 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427 및 430, 특히, 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 더 구체적으로는, 21, 24, 35, 38, 49, 52, 77 및 80, 및 특히, 21, 35, 49 및 77의 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0528] 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 공유 변형은 또한 본 발명의 범주 내에 포함되며, 일반적으로, 항상은 아니지만, 번역 후에 행해진다. 예를 들어, 작제물의 특정 아미노산 잔기를 선택된 측쇄나 N 또는 C 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 작제물의 몇 가지 유형의 공유적 변형이 분자 내로 도입된다. 2작용성제에 의한 유도체화는 다양한 방법에서 사용하기 위한 수불용성 지지체 기질 또는 표면에 본 발명의 작제물을 가교하는 데 유용하다. 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기는 각각 대응하는 글루타밀 및 아스파르틸 잔기로 빈번하게 탈아미드화된다. 대안적으로, 이들 잔기는 약간 산성인 조건 하에 탈아미드화된다. 이들 잔기 중 어느 하나의 형태는 본 발명의 범주 내에 속한다. 다른 변형은 프롤린과 리신의 수산화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 하이드록실기의 인산화, 리신, 아르기닌, 및 히스티딘 측쇄의 α-아미노기의 메틸화(T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), N 말단 아민의 아세틸화, 및 임의의 C 말단 카복실기의 아미드화를 포함한다.

[0529] 본 발명의 범주 내에 포함된 작제물의 공유 변형의 다른 유형은 단백질의 글리코실화 패턴을 변경시키는 것을 포함한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 글리코실화 패턴은 단백질의 서열(예를 들어, 이하에 논의되는 특이적 글리코실화 아미노산 잔기의 존재 또는 부재), 또는 단백질이 생산되는 숙주 세포 또는 유기체 둘 다에 의존할 수 있다. 특이적 발현 시스템은 이하에 논의된다. 폴리펩티드의 글리코실화는 전형적으로 N-연결 또는 O-연결된다. N-연결은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트리-펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌(여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩티드 내 이들 트리펩티드 서열 중 하나의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 생성한다. O-연결 글리코실화는, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시리신이 또한 사용될 수 있지만, 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 자일로스 중 하나의 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌에 대한 부착을 지칭한다.

[0530] 작제물에 대한 글리코실화 부위의 첨가는, 그것이 (N-연결 글리코실화 부위에 대해) 상기에 기술된 트리펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록, 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 수행된다. 변경은 또한 (O-연결 글리코실화 부위에 대해) 개시 서열에 대한 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가 또는 이에 의한 치환에 의해 이루어질 수 있다. 용이함을 위해, 작제물의 아미노산 서열은 DNA 수준의 변화를 통해, 특히 목적하는 아미노산으로 번역될 코돈이 생성되도록 사전 선택된 염기에서 폴리펩티드를 암호화하는 DNA를 돌연변이시킴으로써 바람직하게 변경될 수 있다.

[0531] 작제물 상에서 탄수화물 모이어티 수를 증가시키는 다른 수단은 단백질에 대한 글리코사이드의 화학적 또는 효소적 결합에 의한 것이다. 이들 절차는 그들이 N- 및 O-연결된 글리코실화에 대한 글리코실화 능력을 갖는 숙주 세포 내 단백질의 생성을 필요로 하지 않다는 점에서 유리하다. 사용된 결합 방식에 따라서, 당(들)은 (a) 아르기닌 및 히스티딘, (b) 유리 카복실기, (c) 유리 설프하이드릴기, 예컨대 시스테인의 설프하이드릴기, (d) 유리 하이드록실기, 예컨대 세린, 트레오닌 또는 하이드록시프롤린의 하이드록실기, (e) 방향족 잔기, 예컨대 페닐알라닌, 타이로신 또는 트립토판의 방향족 잔기, 또는 (f) 글루타민의 아마이드기에 부착될 수 있다. 이들 방법은 WO 87/05330에, 그리고 문헌[Aplin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306]에 기재되어 있다.

[0532] 출발 작제물 상에 존재하는 탄수화물 모이어티의 제거는 화학적으로 또는 효소적으로 수행될 수 있다. 화학적 탈글리코실화는 화합물 트리플루오로메탄설폰산, 또는 동등한 화합물에 대한 단백질의 노출을 필요로 한다. 이 처리는 연결 당(N-아세틸글루코사민 또는 N-아세틸갈락토사민)을 제외한 대부분의 또는 모든 당의 절단을 초래하는 한편, 폴리펩티드를 무손상으로 남긴다. 화학적 탈글리코실화는 문헌[Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52]에 의해 그리고 문헌[Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131]에 의해 기재된다. 폴리펩티드에서 탄수화물 모이어티의 효소적 절단은 문헌[Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350]에 기재된 바와 같이 다양한 엔도- 및 엑소-글리코시다아제를 이용하여 달성될 수 있다. 잠재적 글리코실화 부위에서의 글리코실화는 문헌[Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105]에 기재된 바와 같이 튜니카마이신 화합물을 이용하여 방지될 수 있다. 튜니카마이신은 단백질-N-글리코사이드 결합의 형성을 차단한다.

[0533] 작제물의 다른 변형이 또한 본 명세서에서 예상된다. 예를 들어, 작제물의 공유적 변형의 다른 유형은 미국 특허 제4,640,835호; 제4,496,689호; 제4,301,144호; 제4,670,417호; 제4,791,192호 또는 제4,179,337호에 제시된 방식으로 폴리올을 포함하는 다양한 비단백질성 중합체에 작제물을 연결하는 것을 포함한다. 추가로, 당업계에 공지된 바와 같이, 아미노산 치환은 작제물 내의 다양한 위치에서, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 중합체의 첨가를 용이하게 하기 위해 이루어질 수 있다.

[0534] 일부 실시형태에서, 본 발명의 작제물의 공유 변형은 하나 이상의 표지의 첨가를 포함한다. 표지기는 잠재적 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 암을 통해 작제물에 결합될 수 있다. 단백질을 표지하는 다양한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명을 수행하는 데 사용될 수 있다. 용어 "표지" 또는 "표지기"는 임의의 검출 가능한 표지를 지칭한다. 일반적으로, 표지는 그들이 검출되는 분석에 따라 다양한 부류에 속하며 - 다음의 예를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0535] a) 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종과 같은 방사성 또는 중 동위원소일 수 있는 동위원소 표지(예를 들어, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{89}Zr, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I)

[0536] b) 자기 표지(예를 들어, 자기 입자)

[0537] c) 산화환원 활성 모이어티

[0538] d) 광학 염료(발색단, 인광체 및 형광체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), 예를 들어, 형광기(예를 들어, FITC, 로다민, 란탄족 인광체), 화학발광기, 및 "소분자" 형광 또는 단백질성 형광 중 하나일 수 있는 형광단

[0539] e) 효소기(예를 들어, 호스래디쉬 퍼옥시다제, ß-갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리 포스파타제)

[0540] f) 비오틴이 결합된 기

[0541] g) 미리 결정된 폴리펩티드 에피토프는 2차 리포터(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그 등)에 의해 인식된다.

[0542] "형광 표지"는 이의 고유 형광 특성을 통해 검출될 수 있는 임의의 분자를 의미한다. 적합한 형광 표지는 플루오레세인, 로다민, 테트라메틸로다민, 에오신, 에리트로신, 쿠마린, 메틸-쿠마린, 피렌, 말라카이트 그린

(Malacite green), 스틸벤, 루시퍼 옐로(Lucifer Yellow), 캐스케이드 블루제이(Cascade BlueJ), 텍사스 레드(Texas Red), 이아에단스(IAEDANS), 에단스(EDANS), 보디피 FL(BODIPY FL), LC 레드 640, Cy 5, Cy 5.5, LC 레드 705, 오리건 그린(Oregon green), 알렉사-플루오르(Alexa-Fluor) 염료(알렉사 플루오르 350, 알렉사 플루오르 430, 알렉사 플루오르 488, 알렉사 플루오르 546, 알렉사 플루오르 568, 알렉사 플루오르 594, 알렉사 플루오르 633, 알렉사 플루오르 660, 알렉사 플루오르 680), 캐스케이드 블루, 캐스케이드 옐로 및 R-피코에리트린(PE)(Molecular Probes, 미국 오리건 주 유진 소재), FITC, 로다민 및 텍사스 레드(Pierce, 미국 일리노이 주 락포드 소재), Cy5, Cy5.5, Cy7(Amersham Life Science, 미국 펜실베이니아 주 피츠버그 소재)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 형광단을 포함하는 적합한 광학 염료는 Richard P. Haugland에 의한 문헌[lecular Probes Handbook]기재되어 있다.

[0543] 적합한 단백질성 형광 표지는 또한 레닐라(Renilla), 프틸로사르쿠스(Ptilosarcus) 또는 GFP의 아이쿠오레아 종(Aequorea species)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 녹색 형광 단백질(Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805), EGFP(Clontech Laboratories, Inc., Genbank® 수탁번호 U55762), 청색 형광 단백질(BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 캐나다 H3H 1J9 퀘벡주 몬트리올 1801 드 메종뇌브 블러바드 웨스트 8층 소재; 문헌[Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182]), 증강된 황색 형광 단백질(EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), 루시퍼라제(Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), ß-갈락토시다제(Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) 및 레닐라(WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, 미국 특허 제5,292,658호; 제5,418,155호; 제5,683,888호; 제5,741,668호; 제5,777,079호; 제5,804,387호; 제5,874,304호; 제5,876,995호; 제5,925,558호)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0544] 류신 지퍼 도메인은 그들이 발견된 단백질의 올리고머화를 촉진시키는 펩티드이다. 류신 지퍼는 본래 몇몇 DNA-결합 단백질에서 확인되었고(Landschulz et al., 1988, Science 240:1759), 다양한 상이한 단백질에서 발견되었다. 공지된 류신 지퍼 중에 천연 유래 펩티드 및 이량체화 또는 삼량체화되는 그의 유도체가 있다. 가용성 올리고머 단백질을 생성하는 데 적합한 류신 지퍼 도메인의 예는 PCT 출원 WO 94/10308에 기재되어 있고, 폐 계면활성제 단백질 D(SPD)로부터 유래된 류신 지퍼는 문헌[Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191]에 기재되어 있다. 이종성 단백질이 융합된 안정한 삼량체화를 가능하게 하는 변형된 류신 지퍼의 사용은 문헌[Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78]에 기재되어 있다.

[0545] 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 또한, 예를 들어, 분자의 단리에 도움을 주거나 분자의 적당한 약물동력학적 프로파일에 관련된 추가적인 도메인을 포함할 수 있다. 작제물의 단리를 돕는 도메인은 단리 방법, 예컨대, 단리 칼럼에서 포획될 수 있는 펩티드 모티브 또는 2차적으로 도입된 모이어티로부터 선택될 수 있다. 이러한 추가적인 도메인의 비 제한적 실시형태는 Myc-태그, HAT-태그, HA-태그, TAP-태그, GST-태그, 키틴 결합 도메인(CBD-태그), 말토스 결합 단백질(MBP-태그), Flag-태그, Strep-태그 및 이의 변이체(예를 들어, StrepII-태그) 및 His-태그로서 알려진 펩티드 모티브를 포함한다. 확인된 CDR을 특징으로 하는 본 명세서에 개시된 모든 작제물은 분자의 아미노산 서열에서 연속 His 잔기, 바람직하게는 5개의 His 잔기(서열번호 638), 더욱 바람직하게는 6개의 His 잔기(헥사-히스티딘, 서열번호 639)의 반복부로서 일반적으로 알려진 His-태그 도메인을 포함할 수 있다. His-태그는, 예를 들어, 작제물의 N- 또는 C-말단에 위치될 수 있다. 일 실시형태에서, 헥사-히스티딘 태그(HHHHHH)는 펩티드 결합을 통해서 본 발명에 따른 작제물의 C-말단에 연결된다.

[0546] 또한 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 서열번호 22 및 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖고, 이의 N-말단에서 또는 이의 C-말단에서 단백질 정제 태그와, 바람직하게는 펩티드 결합(아미드 결합)을 통해 연결된 폴리펩티드를 포함하거나, 이들로 이루어진다는 것이 예상된다. 폴리펩티드의 C-말단에서 단백질 정제 태그의 연결이 바람직하다. 단백질 정제 태그는 짧은 펩티드인 것이 예상된다. 예를 들어, 짧은 펩티드의 길이는 2 내지 30개의 아미노산, 4 내지 25개의 아미노산, 5 내지 20개의 아미노산 또는 6 내지 19개의 아미노산일 수 있다. 단백질 정제 태그의 예는 AU1 에피토프(예를 들어, 서열번호 644에 제시된 바와 같음), AU5 에피토프(예를 들어, 서열번호 645에 제시된 바와 같음), T7-태그(예를 들어, 서열번호 646에 제시된 바와 같음), V5-태그(예를 들어, 서열번호 647에 제시된 바와 같음), B-태그(예를 들어, 서열번호 648에 제시된 바와 같음), E2 에피토프(예를 들어, 서열번호 649에 제시된 바와 같음), FLAG 에피토프/FLAG 태그(예를 들어, 서열번호 650에 제시된 바와 같음), Glu-Glu 태그(예를 들어, 서열번호 651 또는 652에 제시된 바와 같음), HA 태그, 히스티딘 친화도 태그(예를 들어, 서열번호 653에 제시된 바와 같음), HSV 에피토프(예를 들어, 서열번호 654에 제시된 바와 같음), KT3 에피토프(예를 들어, 서열번호 655에 제시된 바와 같음), Myc 에피토프(예를 들어, 서열번호 656에 제시된 바와 같음), 폴리아르기닌 태그(5 내지 6개의 Arg 잔기), 폴리아스파

르테이트 태그(5 내지 16개의 Asp 잔기), 폴리히스티딘 태그(2 내지 10개의 His 잔기, 보통 6개의 His 잔기, 예를 들어, 서열번호 639 참조), 폴리페닐알라닌 태그(보통 11개의 Phe 잔기), S1 태그(예를 들어, 서열번호 659에 제시된 바와 같음), S-태그(예를 들어, 서열번호 660에 제시된 바와 같음), Strep-태그(예를 들어, 서열번호 661 또는 662에 제시된 바와 같음), 보편적 태그(예를 들어, 서열번호 663에 제시된 바와 같음), VSV-G(예를 들어, 서열번호 664에 제시된 바와 같음), 단백질 C(예를 들어, 서열번호 665에 제시된 바와 같음), 및 단백질 A를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 히스티딘 태그, 특히 6x His 태그(서열번호 639)가 바람직하다. 따라서 추가로 본 발명의 작제물은 서열번호 22 및 24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖고, 이의 C-말단에서 펩티드 결합을 통해 6xHis 태그와 연결된 폴리펩티드로 이루어진다는 것이 예상된다.

[0547] T 세포 또는 T 림프구는 세포-매개 면역에서 중요한 역할을 하는 림프구 유형(백혈구의 유형 그 자체)이다. 각각 별개의 기능을 갖는 T 세포의 몇몇 서브세트가 있다. T 세포는 세포 표면 상에서 T 세포 수용체(TCR)의 존재에 의해 다른 림프구, 예컨대 B 세포 및 NK 세포와 구별될 수 있다. TCR은 주조직적합성 복합체(MHC) 분자에 결합된 인식 항원을 초래하며, 두 상이한 단백질 쇄로 구성된다. T 세포의 95%에서, TCR은 알파(α) 및 베타(ß) 쇄로 이루어진다. TCR이 항원 펩티드 및 MHC(펩티드/MHC 복합체)와 관여될 때, T 림프구는 관련된 효소, 공동 수용체, 전문화된 어댑터 분자 및 활성화된 또는 방출된 전사 인자에 의해 매개된 일련의 생화학적 사건을 통해 활성화된다.

[0548] 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 T 세포 표면 상에서 CD3과 결합하는 도메인을 포함한다. "CD3"(분화 3의 클러스터)은 4개의 쇄로 구성된 T 세포 공수용체이다. 포유류에서, CD3 단백질 복합체는 CD3γ(감마) 쇄, CD3δ(델타) 쇄, 및 2개의 CD3ε(엡실론) 쇄를 포함한다. 이들 4개의 쇄는 T 세포 수용체(TCR) 및 소위 말하는 ζ(제타) 쇄와 회합되어 "T 세포 수용체 복합체"를 형성하고, T 림프구에서 활성화 신호를 생성한다. CD3γ(감마), CD3δ(델타), 및 CD3ε(엡실론) 쇄는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 고도로 관련된 세포 표면 단백질이며, 각각은 단일 세포 외 면역글로불린 도메인을 포함한다. CD3 분자의 세포 내 꼬리는 TCR의 신호전달 능력에 필수적인 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)로서 알려진 단일 보존 모티프를 포함한다. CD3 엡실론 분자는 인간에서 염색체 11 상에 있는 CD3 엡실론 유전자에 의해 암호화된 폴리펩티드이다. 본 발명과 관련하여, CD3은 세포독성 T 세포(CD8+ 천연 T 세포)와 T 헬퍼 세포(CD4+ 미경험 T 세포)를 둘 다 활성화시키는 데 관련된 단백질 복합체 및 T 세포 공-수용체로서 이해된다. 이는 전형적으로 4개의 별개의 쇄로 구성된다. 특히 포유류에서, 복합체는 CD3γ 쇄, CD3δ 쇄 및 2개의 CD3ε 쇄를 함유한다. 이들 쇄는 T-세포 수용체(TCR) 및 ζ쇄(제타-쇄)와 회합되어 T 림프구에서 활성화 신호를 생성한다. TCR, ζ쇄 및 CD3 분자는 함께 TCR 복합체를 구성한다.

[0549] T 세포 상의 CD3에 결합하고 표적 세포 상의 표적 단백질에 결합하는 작제물에 의한 T 세포의 보충을 통해 표적 세포의 재시된 용해는 일반적으로 세포용해성 시냅스 형성 및 퍼포린 및 그랜자임의 전달을 수반한다. 관여된 T 세포는 일련의 표적 세포 용해를 가능하게 하고, 펩티드 항원 가공 및 제시, 또는 클론의 T 세포 분화를 방해하는 면역 회피 메커니즘에 의해 영향을 받지 않는다; 예를 들어, WO 2007/042261을 참조한다.

[0550] CLDN6xCD3 작제물에 의해 매개된 세포독성은 다양한 방식으로 측정될 수 있다. "절반 최대 유효 농도"(EC50)는 본 발명의 작제물과 같은 생물학적으로 활성인 분자의 효능 척도로서 통상적으로 사용된다. 이는 몰 단위로 표현될 수 있다. 세포독성을 측정하는 본 경우에, EC50 값은 기준과 최대값 중간의 세포독성 반응(표적 세포의 용해)을 유도하는 작제물의 농도를 지칭한다. 세포독성 분석에서 효과기 세포는, 예를 들어, 자극된 풍부한(인간) CD8 양성 T 세포 또는 비자극(인간) 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)일 수 있다. 자극된/풍부화된 CD8+ T 세포가 비자극 PBMC에 비해 효과기 세포로서 사용될 때, EC50 값은 전형적으로 더 낮을 것으로 예상될 수 있다. 표적 세포가 마카크(macaque) 유래이거나 또는 마카크 CLDN6으로 형질감염된 경우, 효과기 세포 또한 마카크 유래, 예컨대 마카크 T 세포주, 예를 들어, 4119LnPx여야 한다. 표적 세포는 세포 표면 상에서 CLDN6, 예컨대 인간 또는 마카크 CLDN6을 발현시켜야 한다. 바람직하게는 표적 세포는 세포 표면 상에서 CLDN6의 적어도 세포외 루프(들), 예컨대 CLDN6 루프 1 및/또는 루프 2를 발현시켜야 한다. 표적 세포는 안정적으로 또는 일시적으로 CLDN6, 예를 들어, 인간 또는 마카크 CLDN6으로 형질감염된 세포주(예컨대 CHO)일 수 있다. 대안적으로, 표적 세포는 CLDN6 양성 천연 발현 세포주, 예컨대 인간 암 계통일 수 있다. 보통 EC50 값은 보다 낮은 표적 발현율을 갖는 표적 세포에 비해 세포 표면 상에서 보다 고수준의 CLDN6을 발현시키는 표적 세포를 이용할 때 더 낮을 것으로 예상된다.

[0551] 세포독성 분석에서 효과기 대 표적 세포(E:T) 비는 보통 약 10:1이지만, 다를 수도 있다. CLDN6xCD3 작제물의 세포독성 활성은 51-크롬 방출 분석(약 18시간의 인큐베이션 시간으로) 또는 FACS-기반 세포독성 분석(약 48시간의 인큐베이션 시간으로)에서 측정될 수 있다. 인큐베이션 시간(세포독성 반응)의 변형이 또한 예상된다. 세

포독성을 측정하는 다른 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있고, MTT 또는 MTS 분석, 생물발광 분석을 포함하는 ATP-기반 분석, 설포로다민 B(SRB) 분석, WST 분석, 클론원성 분석 및 ECIS 기술을 포함한다.

[0552] 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 CLDN6xCD3 작제물에 의해 매개되는 세포독성 활성은 세포-기반 세포독성 분석에서 측정된다. 또한 51-크로뮴 방출 분석에서 측정될 수 있다. 본 발명의 작제물의 EC50 값은 300 pM 이하, 280 pM 이하, 260 pM 이하, 250 pM 이하, 240 pM 이하, 220 pM 이하, 200 pM 이하, 180 pM 이하, 160 pM 이하, 150 pM 이하, 140 pM 이하, 120 pM 이하, 100 pM 이하, 90 pM 이하, 80 pM 이하, 70 pM 이하, 60 pM 이하, 50 pM 이하, 40 pM 이하, 30 pM 이하, 20 pM 이하, 15 pM 이하, 10 pM 이하 또는 5 pM 이하인 것으로 예상된다.

[0553] 상기 주어진 EC50 값은 상이한 분석에서 그리고 상이한 조건 하에 측정될 수 있다. 예를 들어, 인간 PBMC가 효과기 세포로서 사용되고 CLDN6 형질감염 세포, 예컨대 CHO 세포가 표적 세포로서 사용될 때, CLDN6xCD3 항체 작제물의 EC50 값이 500 pM 이하, 400 pM 이하, 300 pM 이하, 280 pM 이하, 260 pM 이하, 250 pM 이하, 240 pM 이하, 220 pM 이하, 200 pM 이하, 180 pM 이하, 160 pM 이하, 150 pM 이하, 140 pM 이하, 120 pM 이하, 100 pM 이하, 90 pM 이하, 80 pM 이하, 70 pM 이하, 60 pM 이하, 50 pM 이하, 40 pM 이하, 30 pM 이하, 20 pM 이하, 15 pM 이하, 10 pM 이하 또는 5 pM 이하인 것으로 예상된다. 인간 PBMC가 효과기 세포로서 사용되고, 표적 세포가 CLDN6 양성 세포주일 때, CLDN6xCD3 항체 작제물의 EC50 값은 300 pM 이하, 280 pM 이하, 260 pM 이하, 250 pM 이하, 240 pM 이하, 220 pM 이하, 200 pM 이하, 180 pM 이하, 160 pM 이하, 150 pM 이하, 140 pM 이하, 120 pM 이하, 100 pM 이하, 90 pM 이하, 80 pM 이하, 70 pM 이하, 60 pM 이하, 50 pM 이하, 40 pM 이하, 30 pM 이하, 20 pM 이하, 15 pM 이하, 10 pM 이하 또는 5 pM 이하인 것으로 예상된다.

[0554] 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 CLDN6xCD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 용해를 유도/매개하지 않거나, 이들의 표면 상에서 CLDN6(CLDN6 음성 세포), 예컨대 CHO 세포를 발현시키지 않는 세포의 용해를 본질적으로 유도/매개하지 않는다. 용어 "용해를 유도하지 않는", "용해를 본질적으로 유도하지 않는", "용해를 매개하지 않는" 또는 "용해를 본질적으로 매개하지 않는"은 본 발명의 작제물이 30% 초과, 바람직하게는 20% 이하, 더 바람직하게는 10% 이하, 특히 바람직하게는 9%, 8%, 7%, 6% 또는 5% 이하의 CLDN6 음성 세포의 용해를 유도 또는 매개하지 않으며, 이에 의해 CLDN6 발현 표적 세포(예컨대 CLDN6 또는 천연 발현제 세포주, 예컨대 인간 암 계통으로 형질전환되거나 형질감염된 세포)의 용해는 100%로 설정된다는 것을 의미한다. 이는 보통 최대 500 nM의 작제물의 농도에 대해 적용된다. 세포 용해 특정은 일상적인 기법이다. 게다가, 본 명세서는 세포 용해를 측정하는 방법의 구체적 지시사항을 교시한다.

[0555] 개개 CLDN6xCD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 단량체와 이량체 이소형 사이의 세포독성 활성의 차이는 "효력 갭(potency gap)"으로서 지칭된다. 이 효능 갭은, 예를 들어, 분자의 단량체와 이량체 형태의 EC50 사이의 비로서 계산할 수 있다. 이 갭을 결정하기 위한 일 방법에서, 18시간 51-크롬 방출 분석 또는 48시간 FACS-기반 세포독성 분석은 정제된 작제물 단량체 및 이량체를 이용하여 본 명세서에서 이하에 기재하는 바와 같이 수행된다. 효과기 세포는 자극된 풍부화된 인간 CD8+ T 세포 또는 비자극 인간 PBMC이다. 표적 세포는 hu CLDN6 형질감염 CHO 세포였다. 효과기 대 표적 세포(E:T) 비는 10:1이다. 본 발명의 CLDN6xCD3 작제물의 효력 갭은 바람직하게는 5 이하, 더욱 바람직하게는 4 이하, 더욱 더 바람직하게는 3 이하, 더욱 더 바람직하게는 2 이하 및 가장 바람직하게는 1 이하이다.

[0556] 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 도메인은 바람직하게는 포유류 목 영장류의 구성원, 예컨대 마카크에 특이적인 교배종이다. 교배종 특이적 CD3 결합 도메인은, 예를 들어, WO 2008/119567에 기재되어 있다. 일 실시형태에 따르면, 인간 CD3에 대한 결합에 추가로 결합 도메인은 또한 신세계 영장류(예컨대 비단원숭이(Callithrix jacchus), 목화머리타마린(Saguinus Oedipus) 또는 다람쥐 원숭이(Saimiri sciureus)), 구세계 영장류(예컨대 개코원숭이 및 마카크), 긴팔원숭이, 오랑우탄 및 비 인간 사람아과(homininae)를 포함하는 (그러나 이들로, 제한되지 않는) 영장류의 CD3에 결합할 것이다. T 세포 표면 상의 인간 CD3에 결합하는 도메인은 또한 적어도 마카크 CD3에 결합한다는 것이 예상된다. 바람직한 마카크는 마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis)이다. 마카카 물라타(Macaca mulatta)(레서스(Rhesus))가 또한 예상된다. 본 발명의 하나의 작제물은 표적 세포 표면 상의 인간 CLDN6에 결합하는 도메인 및 T 세포의 표면 상의 인간 CD3 및 적어도 마카크 CD3에 결합하는 다른 도메인을 포함한다.

[0557] 일 실시형태에서, 인간 CD3에 비하여 마카크 CD3에 결합하기 위한, 본 발명에 따른 작제물의 친화도 갭[KD ma CD3 : KD hu CD3](예를 들어, 비아코어 또는 스캐차드 분석법에 의해서 측정된 바와 같음)은 0.01 내지 100, 바람직하게는 0.1 내지 10, 보다 더 바람직하게는 0.2 내지 5, 보다 더 바람직하게는 0.3 내지 4, 더욱 더 바람직하게는 0.5 내지 3, 또는 0.5 내지 2.5, 가장 바람직하게는 0.5 내지 1이다.

[0558] 본 발명의 작제물의 하나의 도메인은 CD3에 결합한다. 더 바람직하게는, 이는 T 세포 표면 상의 CD3에 결합한다. 더 나아가 상기 도메인이 인간 CD3, 바람직하게는 T 세포 표면 상의 인간 CD3에 결합하는 것이 예상된다. 또한 상기 도메인은 CD3 엡실론에 결합한다. 더 바람직하게는, 이는 인간 CD3 엡실론에, 예를 들어, T 세포 표면 상의 인간 CD3 엡실론에 결합한다. 인간 CD3 엡실론의 세포외 도메인에 대한 바람직한 아미노산 서열은 서열번호 442에 제시한다.

[0559] 본 발명의 일 실시형태에서, 작제물의 상기 도메인은 인간 CD3 엡실론(또는 T 세포 표면 상의 인간 CD3 엡실론)에 그리고 비단원숭이 또는 다람쥐 원숭이 CD3 엡실론에 결합한다. 또한 상기 도메인은 CD3 엡실론의 세포외 에피토프에, 바람직하게는 인간 CD3 엡실론의 세포외 에피토프에 결합한다는 것이 예상된다. 또한 상기 결합 도메인은 인간 및 마카카 CD3 엡실론 쇄의 세포외 에피토프에 결합한다는 것이 예상된다. CD3 엡실론의 하나의 바람직한 에피토프는 인간 CD3 엡실론 세포외 도메인의 아미노산 잔기 1 내지 27 내에 포함된다(서열번호 443 참조). 훨씬 더 특별하게는, 에피토프는 적어도 아미노산 서열 Gln-Asp-Gly-Asn-Glu을 포함한다. 비단원숭이는 비단원숭이과(Callitrichidae)에 속하는 신세계 영장류인 반면, 다람쥐 원숭이는 꼬리감는원숭이과(Cebidae)에 속하는 신세계 영장류이다. 이러한 특징을 갖는 결합제는 WO 2008/119567에서 상세하게 기재된다.

[0560] (인간) CD3으로 또는 선택적으로, 바람직하게는 특이적으로 CD3 엡실론으로 향하는 항체 또는 이중특이성 작제물은 당업계에 공지되어 있으며, 이들의 CDR, VH 및 VL 서열은 본 발명의 폴리펩티드 작제물의 결합 도메인에 대한 기준으로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kung et al.]은 1979년에 인간 T 세포 상의 CD3(구체적으로는, CD3의 엡실론 쇄)을 인식하는 제1 mAb인 OKT3의 개발(Ortho Kung T3)을 보고하였다. OKT3(무로모납)은 인간에서의 요법에 대해 이용 가능하게 되는 뮤린 유래의 제1 단클론성 항체였다. 보다 신규한 항-CD3 단클론성 항체는 오텔릭시주맙(TRX4), 테플리주맙(MGA031), 포랄루맙 및 비실리주맙을 포함하며, 모두 CD3의 엡실론 쇄를 표적화한다. (암) 표적 및 CD3으로 향하는 이중특이성 작제물은 또한 개발 중에 있으며, (전-)임상 시험되고, 이들의 CD3 결합 도메인(CDR, VH, VL)은 본 발명의 작제물의 제2 결합 도메인에 대한 기준으로서 작용할 수 있다. 예는 블리나투모맙, 솔리토맙(MT110, AMG 110), 카투막소맙, 두보툭시주맙, 에르투막소맙, 모수네투주맙, FBTA05(Bi20, TPBs05), CEA-TCB(RG7802, RO6958688), AFM11 및 MGD006(S80880)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. CD3 결합 도메인의 다른 예는 예를 들어, US 7,994,289 B2, US 7,728,114 B2, US 7,381,803 B1, US 6,706,265 B1에 개시되어 있다.

[0561] 본 발명에 따라 사용되는 폴리펩티드 작제물은 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인이 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역(여기서, CDR-L1의 서열은 서열번호 673에 도시되고, CDR-L2의 서열은 서열번호 674에 도시되며, CDR-L3의 서열은 서열번호 675에 도시됨); 또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역(여기서, CDR-L1 서열은 서열번호 673에 제시된 바와 같고, CDR-L2는 서열번호 674에 제시된 바와 같으며, CDR-L3은 서열번호 675에 제시된 바와 같음)을 포함하되, CDR 중 하나 이상은 적어도 하나의 아미노산 잔기 변형을 갖는다는 것이 예상된다.

[0562] 또한 본 발명에 따라 사용되는 폴리펩티드 작제물은 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인이 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역(여기서, CDR-H1의 서열은 서열번호 670에서 제시된 바와 같고, CDR-H2의 서열은 서열번호 671에 제시된 바와 같으며, CDR-H3의 서열은 서열번호 672에 제시된 바와 같음); 또는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역(여기서, CDR-H1의 서열은 서열번호 670에 제시된 바와 같고, CDR-H2의 서열은 서열번호 671에 제시된 바와 같으며, CDR-H3의 서열은 서열번호 672에 제시된 바와 같음)을 포함하되, CDR 중 하나 이상은 적어도 하나의 아미노산 잔기 변형을 갖는다는 것이 예상된다.

[0563] 더 나아가 본 발명에 따라 사용되는 폴리펩티드 작제물은 CD3에 결합하는 도메인이 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역 및 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역을 포함하되, CDR-L1의 서열은 서열번호 673에 도시되고, CDR-L2의 서열은 서열번호 674에 도시되며, CDR-L3의 서열은 서열번호 675에 도시되고, CDR-H1의 서열은 서열번호 670에 제시된 바와 같으며, CDR-H2의 서열은 서열번호671에 제시된 바와 같고, CDR-H3의 서열은 서열번호 672에 제시된 바와 같으며; 또는 CD3에 결합하는 도메인이 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역 및 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역을 포함하되, CDR-L1의 서열은 서열번호 673에 도시되고, CDR-L2의 서열은 서열번호 674에 도시되며, CDR-L3의 서열은 서열번호 675에 도시되고, CDR-H1의 서열은 서열번호 670에 제시된 바와 같으며, CDR-H2의 서열은 서열번호 671에 제시된 바와 같고, CDR-H3의 서열은 서열번호 672에 제시된 바와 같으며, CDR 중 하나 이상은 적어도 하나의 아미노산 잔기 변형을 갖는다는 것이 예상된다.

[0564] 본 발명에 따라 사용되는 폴리펩티드 작제물은 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인이 서열번호 677에

제시된 VL 영역을 포함하거나, 또는 VL 영역은 적어도 하나의 아미노산 잔기 변형을 포함한다는 것이 예상된다.

[0565] 본 발명에 따라 사용되는 폴리펩티드 작제물은 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인이 서열번호 676에 제시된 VH 영역을 포함하거나, 또는 VH 영역은 적어도 하나의 아미노산 잔기 변형을 포함한다는 것이 예상된다.

[0566] 더 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용되는 폴리펩티드 작제물은 (a) 서열번호 677에 제시된 바와 같은 VL 영역 및 서열번호 676에 제시된 바와 같은 VH 영역으로 이루어진 군으로부터 선택된 VL 영역 및 VH 영역을 포함하는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인을 특징으로 하거나; 또는 VL 영역 또는 VH 영역은 적어도 하나의 아미노산 잔기 변형을 포함한다.

[0567] 본 발명에 따라 사용되는 위에 기재한 폴리펩티드 작제물의 바람직한 실시형태는 서열번호 678에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인을 특징으로 하거나, 또는 서열번호 678에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인은 적어도 하나의 아미노산 잔기 변형을 포함한다.

[0568] 본 발명에 따라 사용되는 폴리펩티드 작제물은 T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 도메인이 VL 영역(예를 들어, 서열번호 540에 제시된 VL 영역) 또는 VH 영역(예를 들어, 서열번호 522 또는 533에 제시된 VL 영역), 또는 서열번호 444 내지 506에 제시된 CDR, 특히 서열번호 480 내지 482 및 504 내지 506에 제시된 CDR, 또는, 예를 들어, 서열번호 551 또는 562에서, 또는 서열번호 542 내지 561 중 어느 하나에서 제시된 바와 같은 scFv를 포함한다는 것이 예상된다.

[0569] 본 명세서에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 아미노산 서열 변형이 또한 예상된다. 예를 들어, 폴리펩티드 작제물의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 아미노산 서열 변이체는 펩티드 합성에 의해 또는 적절한 뉴클레오티드 변화를 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 암호화하는 핵산 분자 내로 도입함으로써 제조된다. 모든 아래에 기재되는 아미노산 서열 변형은 비변형 모 분자(예컨대 CLDN6 양성 표적 세포에 대한 세포독성을 유도하는, CLDN6에 대한 그리고 CD3에 대한 결합)의 목적하는 생물학적 활성을 보유하는 폴리펩티드 작제물을 초래하여야 한다.

[0570] 용어 "아미노산" 또는 "아미노산 잔기"는 전형적으로는, 알라닌(Ala 또는 A); 아르기닌(Arg 또는 R); 아스파라긴(Asn 또는 N); 아스파르트산(Asp 또는 D); 시스테인(Cys 또는 C); 글루타민(GIn 또는 Q); 글루탐산(GIu 또는 E); 글리신(GIy 또는 G); 히스티딘(His 또는 H); 이소류신(Ile 또는 I): 류신(Leu 또는 L); 리신(Lys 또는 K); 메티오닌(Met 또는 M); 페닐알라닌(Phe 또는 F); 프롤린(Pro 또는 P); 세린(Ser 또는 S); 트레오닌Thr 또는 T); 트립토판(Trp 또는 W); 티로신(Tyr 또는 Y); 및 발린(VaI 또는 V)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산과 같이 당업계에 인식된 정의를 갖는 아미노산을 지칭하지만, 필요한 경우 변형된, 합성 또는 희귀 아미노산이 사용될 수 있다. 상이한 측쇄에 의해 결정되는 기본적으로 4가지의 상이한 부류의 아미노산이 있다: (1) 비극성 및 중성(비하전): Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Val; (2) 극성 및 중성(하전되지 않음): Asn, Cys(약간만 극성임), Gln, Ser, Thr, Trp(약간만 극성임), Tyr; (3) 산성 및 극성(음으로 하전됨): Asp 및 Glu; (4) 염기성 및 극성(양으로 하전됨): Arg, His, Lys.

[0571] 소수성 아미노산은 이들이 지방족 또는 방향족 측쇄를 갖는지의 여부에 따라 나누어질 수 있다. Phe 및 Trp(매우 소수성임), Tyr 및 His(덜 소수성임)은 방향족 아미노산으로서 분류된다. 엄격히 말해서, 지방족은 측쇄가 단지 수소 및 탄소 원자만을 포함하는 것을 의미한다. 이 엄격한 정의에 따라, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신(또한 노르류신), 프롤린 및 발린이다. 알라닌 측쇄가 매우 짧다는 것은 이것이 특히 소수성이 아니며, 프롤린이 단백질에서 특별한 역할을 제공하는 보통의 기하학적 구조를 가진다는 것을 의미한다. 메티오닌이 황 원자를 포함한다고 해도, 이를 이소류신, 류신 및 발린과 동일한 범주로 간주하는 것이 종종 편리하다. 이들 아미노산이 대체로 비반응성이며 가요성 측쇄를 포함한다는 것은 통합된 주제이다. 아미노산 알라닌, 시스테인, 글리신, 프롤린, 세린 및 트레오닌은 모두 크기가 작기 때문에 종종 함께 그룹화된다. Gly 및 Pro은 쇄 배향에 영향을 미칠 수 있다.

[0572] 아미노산 변형은, 예를 들어, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 아미노산 서열로부터의 잔기의 결실, 아미노산 서열로의 잔기의 삽입, 및/또한 아미노산 서열 내의 잔기의 치환을 포함한다. 최종 작제물에 도달하도록 결실, 삽입 및/또는 치환의 임의의 조합이 이루어지며, 단, 최종 작제물은 목적하는 특징, 예를 들어, 비변형 모 분자의 생물학적 활성(예컨대 CLDN6 양성 표적 세포에 대한 세포독성 유도를 포함하여, CLDN6에 대한 그리고 CD3에 대한 결합)을 갖는다. 아미노산 변화는 또한 글리코실화 부위의 개수 또는 위치를 변화시키는 것과 같이, 작제물의 번역 후 과정을 변경시킬 수 있다.

[0573] 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산이 (물론 각각의 길이에 따라 다른) 각각의 CDR에서 삽입, 결실 및/또는 치환될 수 있고, 한편 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 25개의 아미노산이 각각의 프레임워크 영역(FR)에서 삽입, 결실 및/또는 치환될 수 있다. 아미노산 서열 삽입은 또한, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 잔기 내지 10개 초과, 예를 들어, 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드의 길이 범위의, 아미노산의 N 말단 및/또는 C 말단의 첨가뿐만 아니라, 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열 내 삽입도 포함한다. 본 발명의 항체 작제물의 삽입 변이체는 작제물의 N-말단 또는 C-말단에 대한 작제물의 혈청 반감기를 증가 또는 연장시키는 폴리펩티드의 융합을 포함한다. 또한 이러한 삽입은 작제물 내에서, 예를 들어, 제1 도메인과 제2 도메인 사이에서 일어나는 것이 가능하다.

[0574] 아미노산 변형, 특히 아미노산 치환의 최대 관심 부위는 초가변 영역, 특히 중쇄 및/또는 경쇄의 개별 CDR을 포함하지만, 중쇄 및/또는 경쇄의 FR 변경이 또한 예상된다. 치환은 바람직하게는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 보존적 치환일 수 있다. 바람직하게는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산이 CDR에서 치환될 수 있고, 한편 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 25개의 아미노산이 각각 CDR 또는 FR의 길이에 따라 프레임워크 영역(FR)에서 치환될 수 있다. 예를 들어, CDR 서열이 6개의 아미노산을 포함할 경우, 이들 아미노산 중 1, 2, 또는 3개가 치환되는 것이 예상된다. 유사하게, CDR 서열이 15개의 아미노산을 포함할 경우, 이들 아미노산 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개가 치환되는 것이 예상된다.

[0575] 돌연변이유발을 위한 바람직한 위치인 작제물 내의 특정 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불리며, 예를 들어, 문헌[Cunningham B.C. and Wells J.A. (Science. 1989 Jun 2;244(4908):1081-5)]에 기재되어 있다. 여기서, 작제물 내의 잔기 또는 잔기 군이 확인되고(예를 들어, 하전된 잔기, 예컨대 Arg, His, Lys, Asp, 및 Glu), 중성 또는 비극성 아미노산(가장 바람직하게는 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체되어 표적 단백질의 에피토프와 각각의 아미노산(들)의 상호작용에 영향을 미친다. 알라닌 스캐닝은 주어진 단백질의 안정성 또는 기능에 대한 특정 잔기의 기여를 결정하는 데 사용되는 기법이다. 알라닌은 부피가 크지 않고, 화학적으로 불활성인, 메틸 작용기(그럼에도 불구하고 다수의 다른 아미노산이 보유하는 2차 구조 선호도를 모방함) 덕분에 사용된다. 때때로, 발린 또는 류신과 같이 부피가 큰 아미노산은 돌연변이된 잔기의 크기 보존이 필요한 경우에 사용될 수 있다. 또한, 이 기법은 특정 잔기의 측쇄가 생체활성에서 중요한 역할을 하는지를 결정하는 데에도 유용할 수 있다. 알라닌 스캐닝은 보통 부위 지정 돌연변이 유발에 의해 또는 무작위로 PCR 라이브러리를 생성하여 달성된다. 나아가, 이론적 알라닌 치환을 기초로 한 열역학적 파라미터를 추정하는 계산 방법이 개발되었다. 데이터는 IR, NMR 분광학, 수학적 방법, 생체분석 등에 의해 시험될 수 있다.

[0576] 이어서, (예를 들어, 알라닌 스캐닝에 의해 결정된 바와 같은) 치환에 대한 작용 민감성을 보여주는 이들 아미노산 위치는 치환 부위에서 또는 치환 부위에 대해 추가적인 또는 다른 변이체를 도입함으로써 개선될 수 있다. 따라서, 아미노산 서열 변이를 도입하기 위한 부위 또는 영역은 사전결정되지만, 돌연변이 특성 그 자체는 사전결정될 필요가 없다. 예를 들어, 주어진 부위에서 돌연변이 성능을 분석하거나 또는 최적화하기 위해, 알라닌 스캐닝 또는 무작위 돌연변이유발은 표적 코돈 또는 영역에서 수행될 수 있고, 발현된 작제물 변이체는 목적으로 하는 활성의 최적의 조합에 대해 선별된다. 공지된 서열을 갖는 DNA 내 사전결정 부위에서 치환 돌연변이를 만들기 위한 기법, 예를 들어, M13 프라이머 돌연변이 유발 및 PCR 돌연변이 유발은 잘 공지되어 있다. 돌연변이체의 선별은, 예를 들어, 항원(예를 들어, CLDN6 또는 CD3) 결합 활성의 분석 및/또는 세포독성 활성 분석을 이용하여 행해진다.

[0577] 일반적으로, 아미노산이 중쇄 및/또는 경쇄의 하나 이상 또는 모든 CDR에서 치환되는 경우, 그때 얻어지는 "치환된" 서열은 "본래의" 또는 "모" CDR 서열에 대해 적어도 60% 또는 65%, 더욱 바람직하게는 70% 또는 75%, 더욱 더 바람직하게는 80% 또는 85%, 그리고 특히 바람직하게는 90% 또는 95% 동일한 것으로 예상된다. 이는 본래의 서열과 치환된 서열 사이의 동일성/상동성 정도가 CDR 길이에 따라 다르다는 것을 의미한다. 예를 들어, 총 5개의 아미노산을 갖고 하나의 아미노산 치환을 포함하는 CDR은 "본래" 또는 "모" CDR 서열과 80% 동일하지만, 총 10개의 아미노산을 갖고 하나의 아미노산 치환을 포함하는 CDR은 "본래" 또는 "모" CDR 서열과 90% 동일하다. 따라서, 본 발명의 작제물의 치환된 CDR은 이들의 치환된 서열에 대해 상이한 정도의 동일성을 가질 수 있고, 예를 들어, CDRL1은 80% 상동성을 가질 수 있는 반면, CDRL3은 90%의 상동성을 가질 수 있다. 프레임워크 영역에 대해 그리고 전체 VH 및 VL 영역에 대해 동일한 고려사항을 적용한다.

[0578] 따라서, "변이체 CDR"은 본 발명의 모 CDR에 대해서 구체적 서열 상동성, 유사성 또는 동일성을 갖는 CDR이고, 모 CDR과 생물학적 기능을 공유하며, 이는 모 CDR의 특이성 및/또는 활성의 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를

포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일반적으로, 개별 변이체 CDR 간의 아미노산 상동성, 유사성 또는 동일성은 본 명세서에 제시된 모 서열에 대해서 적어도 60%이고, 더욱 전형적으로는 적어도 65% 또는 70%, 바람직하게는 적어도 75% 또는 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 가장 바람직하게는 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 거의 100%의 상동성, 유사성 또는 동일성으로 증가한다. 이는 "변이체 VH" 및 "변이체 VL"에 적용된다. 일 실시형태에 따르면, "변이체 VH" 및/또는 "변이체 VL" 내의 서열 변이는 CDR로 연장되지 않는다. 따라서 본 발명은 본 명세서에 정의된 구체적 서열("모" VH 및 VL)에 대해 특정 서열 상동성(상기 참조)을 갖는 VH 및 VL 서열을 포함하는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 작제물에 관한 것이되, CDR 서열은 본 명세서에 정의된 구체적 CDR 서열("모" CDR)과 100% 동일하다.

[0579] 바람직한 치환(또는 대체)은 보존적 치환이다. 그러나, 작제물이 제1 도메인을 통해 CLDN6에 그리고 제2 도메인을 통해 CD3 또는 CD3 엡실론에 결합하는 능력을 보유하는 한, 그리고/또는, 이의 CDR, FR, VH 및/또는 VL 서열이 적어도 60% 또는 65%, 더 바람직하게는 적어도 70% 또는 75%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 80% 또는 85%, 특히 바람직하게는 적어도 90% 또는 95%의 본래 또는 모 서열에 대한 동일성 정도를 가진다면, 임의의 치환(비보존적 치환 또는 이하의 표 1에 열거되는 "예시적인 치환"으로부터의 하나 이상을 포함)이 예상된다.

[0580] 보존적 대체(보존적 돌연변이 또는 보존적 치환이라고도 함)는 주어진 아미노산을 유사한 생화학적 특성(예를 들어, 전하, 소수성, 크기)을 갖는 상이한 아미노산으로 변경하는 아미노산 대체이다. 단백질 내 보존적 대체는 종종 비보존적 대체보다 단백질 기능에 대해 더 적은 효과를 갖는다. 보존적 치환이 표 1에 제시되어 있다. 예시적인 보존적 치환은 "예시적 치환"으로서 제시되어 있다. 이러한 치환이 생물학적 활성의 변화를 초래하는 경우, 아미노산 부류와 관련하여 본 명세서에 추가로 기재되는 바와 같은 더 실질적인 변화가 도입될 수 있고, 생성물은 목적하는 특징에 대해 선별될 수 있다.

[0581] [표 1]

아미노산 치환 (aa = 아미노산)

본래의 aa	보존적 치환	예시적 치환
Ala (A)	작은 aa	Gly, Ser, Thr
Arg (R)	극성 aa, 특히 Lys	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	극성 aa, 특히 Asp	Asp, Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu 또는 다른 극성 aa, 특히 Asn	Glu, Asn
Cys (C)	작은 aa	Ser, Ala
Gln (Q)	극성 aa, 특히 Glu	Glu, Asn
Glu (E)	Asp 또는 다른 극성 aa, 특히 Gln	Asp, Gln
Gly (G)	작은 aa, 예컨대, Ala	Ala
His (H)		Asn, Gln, Arg, Lys, Tyr
Ile (I)	소수성, 특히 지방족 aa	Ala, Val, Met, Leu, Phe
Leu (L)	소수성, 특히 지방족 aa	노르류신, Ile, Ala, Val, Met
Lys (K)	극성 aa, 특히 Arg	Arg, Gln, Asn
Met (M)	소수성, 특히 지방족 aa	Leu, Ala, Ile, Val, Phe
Phe (F)	방향족 또는 소수성 aa, 특히 Tyr	Tyr, Trp, Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	작은 aa	Ala
Ser (S)	극성 또는 작은 aa, 특히 Thr	Thr
Thr (T)	극성 aa, 특히 Ser	Ser
Trp (W)	방향족 aa	Tyr, Phe
Tyr (Y)	방향족 aa, 특히 Phe	Phe, Trp, Thr, Ser
Val (V)	소수성, 특히 지방족 aa	Leu, Ile, Ala, Met, Phe

[0582]

[0583] 본 발명의 작제물의 생물학적 특성에서의 실질적인 변형은 (a) 예를 들어, 시트 또는 나선 입체배좌로서, 치환 주변의 폴리펩티드 골격의 구조, (b) 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 것에 대한 그들의 효과가 상당히 다른 치환을 선택함으로써 수행된다. 비보존적 치환은 보통 상기 정의한 아미노산 부류(예컨대 극성, 중성, 산성, 염기성, 지방족, 방향족, 소형...) 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교

환하는 것을 수반할 것이다. 작제물의 산화적 안정성을 개선하기 위해 작제물의 적절한 입체형태를 유지하는 데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 일반적으로 세린으로 치환될 수 있다.

[0584] 아미노산 서열의 서열 동일성, 상동성 및/또는 유사성은 문헌[Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math. 2:482]의 국소 서열 동일성 알고리즘, Needleman 및 Wunsch의 서열 동일성 정렬 알고리즘(J Mol Biol. 1970 Mar; 48(3):443-53), Pearson 및 Lipman의 유사성 방법에 대한 검색(Proc Natl Acad Sci USA. 1988 Apr; 85(8):2444-8), 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 실행(Wisconsin Genetics Software Package의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA, Genetics Computer Group, 위스콘신주 메디슨 사이언스 드라이브 575 소재), Devereux 등에 의해 기재된 Best Fit 서열 프로그램(Nucleic Acids Res.1984 Jan 11;12(1 Pt 1):387-95)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 방법을 이용하여, 바람직하게는 디폴트 설정을 이용하여 또는 검사에 의해 결정된다. 백분율 동일성은 다음의 파라미터에 따라 FastDB에 의해 계산된다는 것이 예상된다: 미스매치 페널티 1; 갭 페널티 1; 갭 크기 페널티 0.33; 및 결합 페널티 30. 또한, 문헌["Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.]을 참조한다.

[0585] 유용한 알고리즘의 예는 PILEUP이다. PILEUP은 진행성, 쌍별 정렬을 사용하여 관련된 서열의 군으로부터 다중 서열 정렬을 생성한다. 또한, 정렬을 생성하기 위해 사용되는 클러스터링 관계를 나타내는 트리를 도표화할 수 있다. PILEUP는 Feng & Doolittle(J Mol Evol.1987; 25(4):351-60)의 진행성 정렬 방법의 단순화를 이용하며; 상기 방법은 Higgins 및 Sharp(Comput Appl Biosci. 1989 Apr; 5(2):151-3)의 방법에 의해 기술된 것과 유사하다. 유용한 PILEUP 파라미터는 디폴트 갭 가중치 3.00, 디폴트 갭 길이 가중치 0.10, 및 가중치 부여된 말단 갭을 포함한다.

[0586] 유용한 알고리즘의 다른 예는: 문헌[Altschul et al. (J Mol Biol. 1990 Oct 5; 215(3):403-10.); Altschul 등(Nucleic Acids Res. 1997 Sep 1; 25(17):3389-402); 및 Karlin 및 Altschul(Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jun 15; 90(12):5873-7)]에 기재된 BLAST 알고리즘이다. 특히 유용한 BLAST 프로그램은 Altschul 등(Methods Enzymol. 1996; 266:460-80)으로부터 얻어진 WU-BLAST-2 프로그램이다. WU-BLAST-2에서는 대부분 디폴트 값으로 설정된 몇 가지 검색 파라미터를 사용한다. 조정 가능한 매개변수는 다음의 값으로 설정된다: 중복 확장=1, 중복 분율=0.125, 단어 역치(T)=II. HSP S 및 HSP S2 매개변수는 역학적 값이며, 관심 대상의 서열이 검색되지만, 값은 민감도를 증가시키도록 조절될 수 있는 특정 서열의 조성 및 각각의 데이터베이스의 조성에 따라서 프로그램 그 자체에 의해 확립된다.

[0587] 추가적인 유용한 알고리즘은 Altschul 등에 의해 보고되는 바와 같은 갭화된 BLAST이다(Nucleic Acids Res. 1997 Sep 1;25(17):3389-402). 갭핑 BLAST는 BLOSUM-62 치환 스코어; 9로 설정된 역치 T 매개변수; 갭핑되지 않은 연장을 촉발시키는 2-히트 방법, 10+k의 댓가인 k의 하전 갭 길이; 데이터베이스 검색 단계에 대해 16으로 설정된 Xu, 및 40으로 설정된 Xg 및 알고리즘의 산출 단계에 대해 67을 이용한다. 갭 정렬은 약 22 비트에 대응하는 점수에 의해 촉발된다.

[0588] 본 명세서와 일치되게, 본 명세서에서 확인되는 작제물을 암호화하는 핵산 서열에 대해 "핵산 서열 동일성/상동성/유사성 백분율(%)"은, 작제물의 암호화 서열에서 뉴클레오티드 잔기와 동일한 후보 서열에서의 뉴클레오티드 잔기의 백분율로서 정의된다. 두 서열을 정렬하고, 이에 의해 이들의 상동성을 결정하는 한 가지 방법은 디폴트 파라미터로 설정한 WU-Blast2의 BLASTN 모듈을 사용하며, 중복 스팬 및 중복 분율은 각각 1 및 0.125로 설정된다. 일반적으로, 개별 변이체 CDR을 암호화하는 뉴클레오티드 서열과 본 명세서에 제시된 뉴클레오티드 서열 사이의 핵산 서열 상동성, 유사성 또는 동일성은 적어도 60%이고, 더 전형적으로는 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 및 거의 100%의 상동성, 유사성 또는 동일성으로 증가한다. 또한, 이는 "변이체 VH" 및/또는 "변이체 VL"을 암호화하는 핵산 서열에 적용된다.

[0589] 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 인간 생식계열에 대한, 또는 이들 작제물의 파라토프(항원-결합(에피토프-결합)) 구조를 포함하는 도메인의 동일성 백분율은 70% 이상 또는 75% 이상, 더 바람직하게는 80% 이상 또는 85% 이상, 더욱 더 바람직하게는 90% 이상, 가장 바람직하게는 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상 또는 심지어 96% 이상이다. 인간 항체 생식계열 유전자 산물에 대한 동일성은 치료 동안 환자에서 약물에 대한 면역 반응을 유발하는 치료적 단백질의 위험을 감소시키는 중요한 특징이 되는 것으로 예상된다. Hwang W.Y. 및 Foote J.(Methods. 2005 May;36(1):3-10)는 약물 작제물의 비 인간 부분의 감소가 치료 동안 환자에서 항-약물 항체를 유도하는 위험의 감소를 야기한다는 것을 입증한다. 총망라한 개

수의 임상 평가된 항체 약물과 각각의 면역원성 데이터를 비교함으로써, 항체/작제물의 가변 영역의 인간화가 단백질을 비 변경된 비 인간 가변 영역을 운반하는 항체/작제물(평균 23.59%의 환자)보다 덜 면역원성(평균 5.1%의 환자)으로 만드는 경향이 나타났다. 따라서 인간 서열에 대한 보다 높은 정도의 동일성은 가변 영역에 기반하여 그리고 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 형태에서 단백질 치료제에 바람직하다. 생식계열 동일성을 결정하기 위해, VL의 V-영역은 Vector NTI 소프트웨어 및 동일한 아미노산 잔기를 VL의 총 아미노산 잔기의 수로 나누어서 백분율로 계산되는 아미노산 서열을 사용하여 인간 생식계열 V 세그먼트 및 J 세그먼트의 아미노산 서열과 정렬될 수 있다(http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/). VH CDR3이 그의 높은 다양성 및 존재하는 인간 생식계열 VH CDR3 정렬 상대의 결여에 기인하여 배제될 수 있다는 것을 제외하면, 이는 VH 세그먼트에 대해서 동일할 수 있다(http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/vbase/). 이어서, 인간 항체 생식계열 유전자에 대한 서열 동일성을 증가시키기 위해 재조합 기법이 사용될 수 있다.

[0590] 추가의 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은, 예를 들어, 표준 2단계 정제 공정에서 표준 연구 규모 조건 하에 높은 단량체 수율을 나타낸다. 본 발명에 따른 작제물의 단량체 수율은 0.25 mg/ℓ이상의 상청액(SN), 바람직하게는 0.5 mg/ℓ이상의 SN, 더 바람직하게는 1 mg/ℓ이상의 SN, 더욱 더 바람직하게는 2 mg/ℓ이상의 SN, 가장 바람직하게는 3 mg/ℓ이상의 SN인 것으로 예상된다. "CL-1XI2C-6His"로 명명되는 작제물의 수율은 4.1 mg/ℓ상청액이 되는 것으로 나타났고, "CL-1XI2C-scFc"로 명명되는 작제물의 수율은 36.5 mg/ℓ 상청액이 되는 것으로 나타났다.

[0591] 마찬가지로, 이량체 폴리펩티드 작제물 이소형의 수율 및 그에 따른 작제물의 단량체 백분율(즉, 단량체:(단량체+이량체))이 결정될 수 있다. 단량체 및 이량체 작제물의 생산성 및 계산된 단량체 백분율은, 예를 들어, 롤러 보틀에서 표준화된 연구-규모 생산으로부터의 배양 상청액의 SEC 정제 단계에서 얻어질 수 있다. 일 실시형태에 따르면, 작제물의 단량체 백분율은 80% 이상, 더욱 바람직하게는 85% 이상, 더욱 더 바람직하게는 90% 이상, 그리고 가장 바람직하게는 95% 이상이다.

[0592] 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 혈장 안정성(혈장 있는 EC50 대 혈장 없는 EC50의 비)이 5 이하 또는 4 이하, 더 바람직하게는 3.5 이하 또는 3 이하, 더욱 더 바람직하게는 2.5 이하 또는 2 이하, 가장 바람직하게는 1.5 이하 또는 1 이하이다. 작제물의 혈장 안정성은 37℃에서 24 내지 96시간 동안, 예를 들어, 2 내지 20 ㎍/㎖의 농도에서 인간 혈장 중의 정제된 작제물의 인큐베이션에 의해 시험될 수 있고, 이어서, EC50은 18시간 51-크롬 방출에서 또는 48시간 FACS 세포독성 분석(실시예 부문에 기재한 바와 같은 분석)에서 결정될 수 있다. 세포독성 분석에서 효과기 세포는 자극된 풍부한 인간 CD8 양성 T 세포(바람직함) 또는 비자극 인간 PBMC일 수 있다. 표적 세포는 예를 들어, 인간 CLDN6으로 형질감염된 CHO 세포일 수 있다. 효과기 대 표적 세포(E:T) 비는 10:1일 수 있다. 세포독성 분석에서 작제물의 개시 농도는 0.01 내지 0.1 ㎍/㎖일 수 있다. 본 목적을 위해 사용되는 인간 혈장 풀은 EDTA 코팅 주사기에 의해 수집된 건강한 공여자의 혈액으로부터 유래된다. 세포 성분은 원심분리에 의해 제거되고, 상부 혈장상이 수집된 다음, 후속적으로 풀링된다. 대조군으로서, 비-인큐베이션 작제물은 RPMI-1640과 같은 적절한 배지에서의 세포독성 분석 직전에 희석된다. 혈장 안정성은 EC50(혈장 인큐베이션 후) 대 EC50(대조군/인큐베이션 없음)의 비로서 계산된다.

[0593] 더 나아가 본 발명의 작제물의 단량체로부터 이량체로의 전환은 낮을 것으로 예상된다. 전환은 상이한 조건 하에 측정될 수 있고, 고성능 크기 배제 크로마토그래피에 의해 분석된다. 실시예 8을 참조한다. 예를 들어, 작제물의 단량체 이소폼의 인큐베이션은 일반적 제형 완충제에서 그리고, 예를 들어, 인큐베이터에서 100 ㎍/㎖ 또는 250 ㎍/㎖의 농도에서 37℃에서 7일 동안 수행된 후에, 고성능 SEC에 의해 이량체 작제물로 전환된 초기 단량체 작제물 백분율을 결정할 수 있다. 이들 조건 하에서, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 8% 이하, 바람직하게는 6% 이하, 더 바람직하게는 5% 이하, 더욱 바람직하게는 4% 이하, 더욱 더 바람직하게는 3% 이하, 더욱 더 바람직하게는 2.5% 이하, 더욱 더 바람직하게는 2% 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5% 이하, 그리고 가장 바람직하게는 1% 이하 또는 0.5% 이하 또는 심지어 0%인 이량체 백분율을 나타내는 것이 바람직하다.

[0594] 마찬가지로, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 몇 회의 동결/해동 주기 후에 매우 낮은 이량체 전환으로 존재하는 것으로 예상된다. 예를 들어, 작제물 단량체는, 예를 들어, 일반 제형 완충제에서 250 ㎍/㎖의 농도로 조절되고, 3회의 동결/해동 주기(-80℃에서 30분 동안 동결시킨 다음에 실온에서 30분 동안 해동)에 이어서, 고성능 SEC를 수행하여, 이량체 작제물로 전환되었던 초기 단량체 작제물의 백분율을 결정한다. 작제물의 이량체 백분율은, 예를 들어, 3회의 냉동/해동 주기 후에 8% 이하, 바람직하게는 6% 이하, 더 바람직하게는 5% 이하, 더 바람직하게는 4% 이하, 더욱 더 바람직하게는 3% 이하, 더욱 더 바람직하게는 2.5% 이하, 더욱 더 바람직하게는 2% 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5% 이하, 가장 바람직하게는 1% 이하 또는 0.5% 이하 또는 심지어

0%인 것으로 예상된다.

[0595] 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 바람직하게는 응집 온도 45℃ 이상 또는 46℃이상, 더욱 바람직하게는 47℃ 이상 또는 48℃ 이상, 더욱 더 바람직하게는 49℃ 이상 또는 50℃ 이상, 그리고 가장 바람직하게는 51℃ 이상으로 바람직한 열안정성을 나타낸다. 열 안정성 파라미터는 하기와 같이 항체 응집 온도와 관련하여 결정될 수 있다: 250 ㎍/㎖의 농도에서 항체 용액은 일회용 큐벳에 전달되고, 동적 광산란(DLS) 장치에 놓인다. 샘플은 측정 반경의 일정한 획득과 함께 0.5℃/분의 가열 속도로 40℃로부터 70℃까지 가열된다. 단백질 및 응집의 용융을 나타내는 반경의 증가는 항체의 응집 온도를 계산하기 위해 사용된다.

[0596] 대안적으로, 용융 온도 곡선은 작제물의 고유한 생물물리학적 단백질 안정성을 결정하기 위해 시차 주사 열량측정법(DSC)에 의해 결정될 수 있다. 이들 실험은 MicroCal LLC VP-DSC 장치를 이용하여 수행될 수 있다. 작제물을 함유하는 샘플의 에너지 흡수는 제형 완충제만을 함유하는 샘플에 비교하여 20℃내지 90℃로 기록된다. 작제물은, 예를 들어, SEC 실행 완충제에서 250 ㎍/㎖의 최종 농도로 조절된다. 각각의 용융 곡선의 기록을 위해, 전반적인 샘플 온도는 단계적으로 증가된다. 샘플 및 제형 완충제 기준의 에너지 흡수는 각각의 온도에서 기록된다. 샘플의 에너지 흡수 Cp(㎉/몰/℃) - 기준의 차이를 각각의 온도에 대해 플롯팅한다. 용융 온도를 에너지 흡수의 첫 번째 최대값에서의 온도로서 정의한다.

[0597] 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 또한 혼탁도가 0.2 이하 또는 0.15 이하, 바람직하게는 0.10 이하 또는 0.08 이하, 더 바람직하게는 0.06 이하 또는 0.05 이하, 가장 바람직하게는 0.04 이하 또는 0.03 이하인 것으로 예상된다. 혼탁도는 2.5 ㎎/㎖의 작제물 농도 및 5℃에서 16시간 인큐베이션에서 OD340에 의해 측정될 수 있다.

[0598] T 세포의 부재 하에서 표적 세포 상에서의 작제물의 사전 인큐베이션의 함수로서 표적xCD3 작제물의 효력 변화를 측정하였다. 작제물이 내재화되면, 이는 리소좀 분해를 겪는 것으로 예상된다. 따라서 유효 농도는 시간에 따라 감소되는 것으로 예상되며, 따라서 겉보기 효력도 마찬가지로 감소되어야 한다. 효과는 이것이 알려진 현상인 일부 표적에 의해 관찰되었다. 본 발명의 작제물은 표적 세포에 의해서 내재화 되지 않거나 유의미한 내재화를 겪지 않는 것으로 예상된다. 내재화율은, 예를 들어, 다음에 기재된 바와 같이 분석될 수 있다: T 세포를 계수하고, 검정법 배지 중에 1X105/㎖의 농도로 희석시킨다. 표적 양성 표적 세포를 계수하고, 예를 들어, 웰당 2500개의 세포(cells per well: cpw)로 플레이팅한다. 작제물을, 예를 들어, 100 nM의 출발 농도에서, 연속적으로 1:2로 희석시켰다. 작제물을 배양 분석 플레이트에 첨가하여 T 세포를 첨가하기 전에 0시간, 1시간 또는 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, T 세포를 25000 cpw(E:T = 10:1)로 플레이팅하고, 분석물을 48시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 표적 세포 생존율을, 예를 들어, Steady-Glo(Steady-Glo)® 시스템(25㎕/웰)으로 분석하였다. 바람직하게는, 내재화율(예를 들어, 세포독성의 감소로서 측정됨)은 작제물을 표적 세포와 함께 2시간 (사전-)인큐베이션시킨 후에 20% 이하, 보다 바람직하게는 15% 이하, 보다 더 바람직하게는 10% 이하, 가장 바람직하게는 5% 이하이다.

[0599] 더 나아가 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 떨어진(shed) 또는 가용성 표적이 이의 효능 또는 생물학적 활성을 유의미하게 손상시키지 않는다는 것이 예상된다. 이는, 예를 들어, 세포독성 분석으로 측정될 수 있는데, 여기서 가요성 표적은 분석에 대해 증가하는 농도로, 예를 들어, 0 nM - 0.3 nM - 0.7 nM - 1 nM - 3 nM - 7 nM - 12 nM로 첨가된다. 예시적인 E:T 값은 10:1이다. 시험된 작제물의 EC50 값은 가용성 표적의 존재 하에서 유의미하게 증가되지 않아야 한다.

[0600] 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 EC50 값은 CLDN6-발현 세포(예를 들어, 표적으로 사용되는 CLDN6을 발현시키는 CHO 세포) 및 CLDN9-발현 세포(예를 들어, 표적으로 사용되는 CLDN9를 발현시키는 CHO 세포)를 이용하여 시험관내 세포독성 분석에서 비교될 수 있으며, 후자는 음성 대조군으로서 작용한다. 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 선택성 및 특이성은 효과기로서 T 세포(예를 들어, PBMC) 및 표적으로서 상기 CHO 세포를 이용하여 결정될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 세포독성 효과가 결정될 수 있다. 본 발명에 따르면, 본 명세서에 기재된 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 CLDN9-양성 표적 세포에 대해서보다 CLDN6-양성 표적 세포에 대해 적어도 500배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 바람직하게는 적어도 3000배 더 효과적이되, 표적은 바람직하게는 CLDN6 및 CLDN9를 각각 암호화하는 유전자로 형질감염 또는 형질전환되고 이런 유전자를 발현시키는 동일한 세포 기원, 예를 들어, CHO-세포를 갖는다. 물론, CLDN6을 발현시키는 다른 세포 유형, 및 CLDN6을 발현시키지 않지만, CLDN9 또는 CLDN4를 발현시키거나 또는 CLDN-패밀리 구성원을 전혀 발현시키지 않는 대조군 세포를 사용할 수 있다. 이들 세포는 관심 분자를 자연적으로 발현시키는 세포주일 수 있거나, 이들은 CLDN6 및/또는 다른 CLDN-분자를 발현시키도록 유전자 변형되었을 수 있고, 후자는 대조군이다. 이

들 세포는 본 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물과 관련된 T 세포-의존적 세포독성을 결정하는 방법에서 사용될 수 있다.

[0601] 추가 실시형태에서, 본 발명에 따른 폴리펩티드 작제물은 산성 pH에서 안정하다. 작제물이 비생리학적 pH, 예컨대 pH 5.5(예를 들어, 양이온 교환 크로마토그래피를 수행하는 데 필요한 pH)에서 더 용인될 수록, 적재된 단백질의 전체 양에 대해서 이온 교환 칼럼으로부터 용리되는 작제물의 회수율이 더 높다. pH 5.5에서 이온(예를 들어, 양이온) 교환 칼럼으로부터 작제물의 회수율은 바람직하게는 ≥ 30% 이상, 더 바람직하게는 40% 이상, 더 바람직하게는 50% 이상, 더욱 더 바람직하게는 60% 이상, 더욱 더 바람직하게는 70% 이상, 더욱 더 바람직하게는 80% 이상, 및 가장 바람직하게는 95% 이상이다. 백분율은 주요 피크의 곡선하 면적(= AUC)을 나타낸다.

[0602] 더 나아가 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 치료적 효능을 나타내는데, 이는 항종양 활성 또는 종양 성장 저해로서 나타난다는 것이 예상된다. 이는, 예를 들어, 실시예 13 또는 14에 개시한 바와 같은 연구에서 평가될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 작제물 T/C의 종양 성장 저해[%]는 70이하, 60이하, 50이하, 40이하, 30이하, 20이하, 10이하, 5이하, 4이하, 3 이하 또는 2 이하이다. 이들 연구의 특정 파라미터(예컨대 주사된 종양 세포의 수, 주사 부위, 이식된 인간 T 세포의 수, 투여될 작제물의 수 및 시각표)의 변형 또는 조정이 또한 예상되는 한편, 또한 의미있고 재현 가능한 결과에 도달한다.

[0603] 본 발명은 추가로 본 발명의 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드/핵산 분자를 제공한다. 핵산 분자는 뉴클레오티드로 구성된 생물고분자이다. 폴리뉴클레오티드는 쇄에서 공유 결합된 13개 이상의 뉴클레오티드 단량체로 구성되는 생물고분자이다. DNA(예를 들어 cDNA) 및 RNA(예를 들어 mRNA)는 별개의 생물학적 기능을 갖는 폴리뉴클레오티드/핵산 분자의 예이다. 뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA와 같은 핵산 분자의 단량체 또는 서브유닛으로서 작용하는 유기 분자이다. 본 발명의 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드는 이중 가닥 또는 단일 가닥, 선형 또는 원형일 수 있다. 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드는 벡터에 포함되는 것이 예상된다. 나아가, 이러한 벡터는 숙주 세포에 포함되는 것이 예상된다. 상기 숙주 세포는, 예를 들어, 본 발명의 벡터 또는 폴리뉴클레오티드/핵산 분자로 형질전환 또는 형질감염 후에 작제물을 발현시킬 수 있다. 이러한 목적을 위하여, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산 분자는 제어 서열에 작동 가능하게 연결된다.

[0604] 유전 암호는 유전 물질(핵산) 내에 암호화된 정보가 단백질로 번역되는 규칙의 세트이다. 살아있는 세포에서의 생물학적 해독(decoding)은, tRNA 분자를 사용하여 아미노산을 운반하고 mRNA 3개의 뉴클레오티드를 한 번에 판독하도록 mRNA에 의해 특정된 순서로 아미노산을 연결하는 리보솜에 의해 달성된다. 이 암호는 단백질을 합성하는 동안 코돈으로 불리는 이들 뉴클레오티드 트리플렛의 서열이 어느 아미노산이 다음에 부가되는지를 지정하는 방법을 정의한다. 일부를 제외하고, 핵산 서열 내 3개의 뉴클레오티드 코돈은 단일 아미노산을 지정한다. 매우 다수의 유전자가 정확하게 동일한 암호에 의해 암호화되기 때문에, 이 특정 암호는 종종 정규 또는 표준 유전자 암호로서 지칭된다.

[0605] 코돈의 축퇴성은 아미노산을 지정하는 3개 염기 쌍 코돈 조합의 다중성으로 발휘된 유전 암호의 중복이다. 암호화할 수 있는 아미노산보다 코돈이 더 많기 때문에 축퇴성이 발생한다. 하나의 아미노산을 암호화하는 코돈은 3개의 위치 중 임의의 위치에서 다를 수 있지만; 그러나 자주 이러한 차이는 두 번째 또는 세 번째 위치에 있다. 예를 들어, 코돈 GAA와 GAG는 둘 다 글루탐산을 지정하고 중복성을 나타내지만, 어느 것도 임의의 다른 아미노산을 지정하지 않고, 따라서 모호성을 나타내지도 않는다. 상이한 유기체의 유전 암호는 동일한 아미노산을 암호화하는 여러 코돈 중 하나를 나머지 것들보다 더 사용하는 쪽으로 편향될 수 있다 - 즉, 우연히 예상보다 더 큰 빈도의 하나가 발견될 것이다. 예를 들어, 류신은 6개의 별개의 코돈에 의해 지정되지만, 이 중 일부는 거의 사용되지 않는다. 대부분의 유기체에 대한 게놈 코돈 사용 빈도를 자세히 설명하는 코돈 사용빈도표를 이용할 수 있다. 재조합 유전자 기술은 일반적으로 코돈 최적화라는 기법을 구현하여 이 효과를 이용하는데, 이때, 이러한 코돈을 사용하여, 예를 들어, 단백질 발현을 증가시키기 위하여, 각각의 숙주 세포(예컨대, 인간 햄스터 기원의 세포, 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 세포, 또는 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*) 세포)에 의해 선호되는 폴리뉴클레오티드를 설계한다. 따라서, 본 개시의 폴리뉴클레오티드/핵산 분자가 코돈 최적화되는 것이 예상된다. 그럼에도, 본 발명의 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드/핵산 분자는 원하는 아미노산을 암호화하는 임의의 코돈을 이용하여 설계될 수 있다.

[0606] 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 본 발명의 폴리뉴클레오티드/핵산 분자는 하나의 단일 분자 형태 또는 둘 이상의 별개의 분자 형태이다. 본 발명의 작제물이 단일쇄 작제물인 경우, 이러한 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드/핵산 분자는 또한 하나의 단일 분자의 형태일 가능성이 높을 것이다. 그러나, 또한 폴리펩티드 작제물의 상이한 구성성분(예컨대, 상이한 도메인, 예를 들어, CLDN6에 결합하는 파라토

프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)-포함 도메인, CD3에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)-포함 도메인, 및/또는 추가적인 도메인, 예컨대, 항체 작제물 도메인)이 별개의 폴리펩티드 쇄 상에 위치되며, 이 경우에 폴리뉴클레오티드/핵산 분자는 둘 이상의 별개의 분자의 형태일 가능성이 가장 크다는 것이 예상된다.

[0607] 이는 본 발명의 폴리뉴클레오티드/핵산 분자를 포함하는 벡터에 적용된다. 본 발명의 작제물이 단일쇄 작제물이라면, 하나의 벡터는 하나의 단일 위치에서(하나의 단일 오픈 리딩 프레임(ORF)로서) 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 하나의 벡터는 또한 (개개 ORF를 갖는) 별개의 위치에서 둘 이상의 폴리뉴클레오티드/핵산 분자를 포함할 수 있고, 이들 중 각각의 하나는 본 발명의 작제물의 상이한 성분을 암호화한다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드/핵산 분자를 포함하는 벡터는 하나의 단일 벡터 또는 2개 이상의 개별 벡터의 형태인 것이 예상된다. 일 실시형태에서, 숙주 세포에서 작제물을 발현시키는 목적을 위해, 본 발명의 숙주 세포는 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드/핵산 분자 또는 완전한 상태로 이러한 폴리뉴클레오티드/핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하여야 하며, 작제물의 모든 성분 - 하나의 단일 분자로서 암호화되든 또는 별개의 분자/위치에서 암호화되든 - 번역 후에 조립될 것이며, 본 발명의 생물학적으로 활성인 항체 작제물을 함께 형성한다는 것을 의미한다.

[0608] 또한, 본 발명은 본 발명의 폴리뉴클레오티드/핵산 분자를 포함하는 벡터를 제공한다. 벡터는 보통 유전자 물질의 복제 및/또는 발현을 보장하기 위해, (외래) 유전 물질을 세포 내로 이동시키는 비히클로서 사용되는 핵산 분자이다. 용어 "벡터"는 플라스미드, 바이러스, 코스미드 및 인공 염색체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 벡터는 구체적으로 클로닝을 위해 설계되며(클로닝 벡터), 일부 벡터는 단백질 발현을 위해 설계된다(발현 벡터). 소위 전사 벡터는 주로 이들의 삽입체를 증폭시키는 데 사용된다. DNA의 조작은 정상적으로 이콜라이(*E. coli*) 벡터에서 수행되며, 이콜라이 벡터는 이콜라이에서 유지에 필수적인 요소를 함유한다. 그러나 벡터는 또한 효모, 식물 또는 포유동물 세포와 같은 또 다른 유기체에서 유지되게 하는 요소를 가질 수 있으며, 이러한 벡터는 셔틀 벡터라 한다. 표적 또는 숙주 세포로의 벡터의 삽입은 보통 박테리아 세포의 경우 형질전환, 진핵생물 세포의 경우 형질감염이라 하며, 바이러스 벡터의 삽입은 종종 형질도입이라 한다.

[0609] 일반적으로, 조작된 벡터는 복제 기점, 다중클로닝 부위 및 선택 가능한 마커를 포함한다. 벡터 자체는 일반적으로, 삽입체(이식유전자) 및 벡터의 "골격"으로서 작용하는 더 큰 서열을 포함하는 통상적으로 DNA 서열인 뉴클레오티드 서열이다. 유전 암호는 주어진 암호화 영역에 대한 폴리펩티드 서열을 결정하지만, 다른 게놈 영역이 이들 폴리펩티드가 생산되는 시기 및 장소에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 현대의 벡터는 이식유전자 삽입 및 골격 이외에 하기의 추가적인 특징을 포함할 수 있다: 프로모터, 유전자 마커, 항생제 내성, 리포터 유전자, 표적화 서열, 단백질 정제 태그. 발현 벡터(발현 작제물)로 불리는 벡터는 구체적으로 표적 세포에서 이식유전자의 발현을 위한 것이며, 일반적으로 제어 서열을 갖는다.

[0610] 용어 "제어 서열"은 특정 숙주 유기체에서 작동 가능하게 연결된 암호화 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 지칭한다. 원핵생물에 적합한 제어 서열은, 예를 들어, 프로모터, 선택적으로 오퍼레이터 서열, 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵생물 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 신호, Kozak 서열 및 인핸서를 이용하는 것으로 알려져 있다.

[0611] 핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계에 위치되는 경우 "작동 가능하게 연결된다". 예를 들어, 전서열 또는 분비 리더에 대한 DNA는 폴리펩티드의 분비에 참여하는 전단백질로서 발현되는 경우 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동 가능하게 연결되거나; 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사에 영향을 미치는 경우 암호화 서열에 작동 가능하게 연결되거나; 리보솜 결합 부위는 번역을 용이하게 하기 위해 위치되는 경우 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동 가능하게 연결된"은 연결되는 뉴클레오티드 서열이 인접해 있고, 분비 리더의 경우, 인접하면서 리딩 단계에 있다는 것을 의미한다. 그러나 인핸서는 인접할 필요가 없다. 연결은 편리한 제한 부위에서의 결찰에 의해 달성된다. 이러한 부위가 존재하지 않는 경우, 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커가 관례에 따라 사용된다.

[0612] "형질감염"은 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드(벡터를 포함)를 표적 세포 내로 의도적으로 도입하는 과정이다. 이 용어는 대부분 진핵 세포에서 비 바이러스 방법을 위해 사용된다. 형질도입은 종종 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드의 바이러스-매개 전달을 기술하기 위해 사용된다. 동물 세포의 형질감염은 전형적으로 세포 막에서 일시적 기공 또는 "구멍"의 개방을 수반하여, 물질의 흡수를 허용한다. 형질감염은 생물학적 입자(예컨대, 바이러스 형질도입이라고도 하는 바이러스 형질감염), 화학물질 기반의 방법(예를 들어, 인산칼슘, 리포펙션, Fugene, 양이온성 중합체, 나노입자의 이용) 또는 물리적 처리(예컨대, 전기천공, 미세주입, 유전자 총, 세포 압착, 자기감염, 정수압, 임페일펙션(impalefection), 초음파 처리, 광학 형질감염, 열 충격)을 이용하여 수행될 수 있

다.

[0613] 용어 "형질전환"은 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드(벡터를 포함)의 박테리아 내로의, 그리고 식물 세포를 포함하는 비동물 진핵 세포 내로의 비바이러스 전달을 기술하기 위해 사용된다. 따라서, 형질전환은 그 주위로부터의 세포 막(들)을 통한 직접적 흡수 및 차후의 외인성 유전 물질(핵산 분자)의 혼입으로부터 초래되는 박테리아 또는 비 동물 진핵 세포의 유전적 변경이다. 형질전환은 인공적 수단에 의해 달성될 수 있다. 형질전환이 일어나기 위해서는, 세포 또는 박테리아가 반응능 상태에 있어야 하는데, 이는 기아 및 세포 밀도와 같은 환경 조건에 대한 시간 제한 반응으로서 일어날 수 있고, 또한 인공적으로 유도될 수 있다.

[0614] 게다가, 본 발명은 본 발명의 폴리뉴클레오티드/핵산 분자 또는 본 발명의 벡터로 형질전환되거나 형질감염된 숙주 세포를 제공한다.

[0615] 본 명세서에서 사용되는 용어 "숙주 세포" 또는 "수용자 세포"는 벡터, 외인성 핵산 분자, 및 본 발명의 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 수용자; 및/또는 작제물 자체의 수용자일 수 있거나 수용자였던 임의의 개개 세포 또는 세포 배양물을 포함하는 것으로 의도된다. 세포 내로의 각각의 물질의 도입은 형질전환, 형질감염 등에 의해 수행된다(상기 참조). 용어 "숙주 세포"는 또한 단일 세포의 자손 또는 잠재적 자손을 포함하고자 한다. 특정 변형이 자연적, 우연적 또는 의도적인 돌연변이에 기인하거나 환경적 영향에 기인하여 다음 세대에서 일어날 수 있기 때문에, 이러한 자손은 사실 (형태학적으로나 게놈 또는 총 DNA 보체에 있어) 모 세포와 완전히 동일하지 않을 수도 있지만, 본 명세서에서 사용되는 용어의 범주 내에 여전히 포함된다. 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함하고, 박테리아(예컨대, 이콜라이), 효모 세포, 진균 세포, 식물 세포, 및 동물 세포, 예를 들어, 곤충 세포 및 포유류 세포, 예를 들어, 햄스터, 뮤린, 래트, 마카크 또는 인간을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0616] 원핵생물에 추가로, 진핵 미생물, 예컨대, 곰팡이 또는 효모는 본 발명의 작제물에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*), 또는 일반 제빵 효모가 하등 진핵생물 숙주 미생물 중에서 가장 일반적으로 사용된다. 그러나 다수의 다른 속, 종, 및 균주, 예를 들어, 쉬조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*), 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*) 숙주, 예를 들어, 클루이베로마이세스 락티스(*K. lactis*), 클루이베로마이세스 프라길리스(*K. fragilis*)(ATCC 12424), 클루이베로마이세스 불가리쿠스(*K. bulgaricus*)(ATCC 16045), 클루이베로마이세스 위케라미이(*K. wickeramii*)(ATCC 24178), 클루이베로마이세스 왈티이(*K. waltii*)(ATCC 56500), 클루이베로마이세스 드로소필라룸(*K. drosophilarum*)(ATCC 36906), 클루이베로마이세스 써모톨레란스(*K. thermotolerans*), 및 클루이베로마이세스 막시아누스(*K. marxianus*); 야로위아(yarrowia)(EP 402 226); 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*)(EP 183 070); 칸디다; 트리코더마 레시아(*Trichoderma reesia*)(EP 244 234); 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*); 슈와니오마이세스(*Schwanniomyces*), 예를 들어, 슈와니오마이세스 옥시덴탈리스(*Schwanniomyces occidentalis*); 및 사상 진균, 예를 들어, 뉴로스포라(*Neurospora*), 페니실륨(*Penicillium*), 톨리포클라듐(*Tolypocladium*) 및 아스퍼길러스(*Aspergillus*) 숙주, 예를 들어, 아스퍼길러스 니둘란스(*A. nidulans*) 및 아스퍼길러스 니거(*A. niger*)는 통상적으로 이용 가능하고, 본 명세서에서 유용하다.

[0617] 글리코실화된 작제물의 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 다세포 유기체로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 스포돕테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*)(애벌레), 이집트 숲모기(*Aedes aegypti*)(모기), 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)(모기), 노랑초파리(*Drosophila melanogaster*)(초파리), 및 봄빅스 모리(*Bombyx mori*)(누에나방)과 같은 숙주로부터의 수많은 바큘로바이러스 균주 및 변이체 및 대응하는 허용 곤충 숙주 세포가 확인되었다. 형질감염을 위한 다양한 바이러스 균주, 예를 들어, 오토그라파 캘리포니카(*Autographa californica*) NPV의 L-1 변이체 및 누에나방(*Bombyx mori*) NPV의 Bm-5 균주는 공개적으로 이용 가능하며, 이러한 바이러스는 본 발명에 따라 본 명세서에서 바이러스로서, 특히 스포돕테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해 사용될 수 있다.

[0618] 목화, 옥수수, 감자, 대두, 페튜니아, 토마토, 애기장대 및 담배의 식물 세포 배양물이 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 식물 세포 배양물에서 단백질의 생산에 유용한 클로닝 및 발현 벡터는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Hiatt et al., Nature (1989) 342: 76-78, Owen et al. (1992) Bio/Technology 10: 790-794, Artsaenko et al. (1995) The Plant J 8: 745-750, 및 Fecker et al. (1996) Plant Mol Biol 32: 979-986]을 참조한다.

[0619] 그러나 척추동물 세포가 가장 유력하게 여겨져 왔으며, 배양물(세포 배양물)에서 척추동물 세포의 증식은 통상적인 절차가 되었다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 예에는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(예

를 들어 COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주(293 또는 현탁 배양에서 성장을 위해 서브클로닝된 293 세포, 문헌[Graham et al., J. Gen Virol. 36: 59 (1977)]); 베이비 햄스터 신장 세포(예를 들어, BHK, ATCC CCL 10); 중국 햄스터 난소 세포/-DHFR(예를 들어, CHO, 문헌[Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980)]); 마우스 세르톨리 세포(예를 들어, TM4, 문헌[Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)]); 원숭이 신장 세포(예를 들어, CVI ATCC CCL 70); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(예를 들어, VERO-76, ATCC CRL1587); 인간 자궁경부 암종 세포(예를 들어, HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포(예를 들어, MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포(예를 들어, BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포(예를 들어, W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포(예를 들어, Hep G2,1413 8065); 마우스 유방 종양(예를 들어, MMT 060562, ATCC CCL-51); TRI 세포(문헌[Mather et al., Annals N. Y Acad. Sci. (1982) 383: 44-68]); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암 세포주(예를 들어, Hep G2)가 있다.

[0620] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 작제물의 생산 방법을 제공하는데, 상기 방법은 본 발명의 작제물의 발현을 가능하게 하는 조건 하에서 본 발명의 숙주 세포를 배양하고 생산된 작제물을 배양물로부터 회수하는 단계를 포함한다.

[0621] 본 명세서에서 사용되는 용어 "배양"은 배지에서 적합한 조건 하에 세포의 시험관 내 유지, 분화, 성장, 증식 및/또는 전파를 지칭한다. 세포는 적절한 온도와 가스 혼합물의 세포 성장 배지에서 성장하고 유지된다. 배양 조건은 각 세포 유형에 따라 크게 다르다. 일반적인 성장 조건은 약 37℃의 온도, 약 5%의 CO2 농도 및 약 95%의 습도이다. 성장 배지의 제조법은 예를 들어, 탄소원(예를 들어, 글루코스)의 pH 농도, 성장 인자의 성질 및 농도, 및 기타 영양소(예를 들어, 아미노산 또는 비타민)의 존재 하에서, 다양할 수 있다. 배지를 보충하는 데 사용되는 성장 인자는 종종 소태아 혈청(FBS), 송아지 혈청(FCS), 말 혈청, 및 돼지 혈청과 같은 동물 혈액의 혈청으로부터 유래된다. 세포는 현탁액 중에서 또는 부착 배양물로서 성장할 수 있다. 또한, 부착 조건이 허용하는 것보다 더 높은 밀도로 성장할 수 있도록 현탁 배양물 중에서 생존할 수 있도록 변형된 세포주도 있다.

[0622] 용어 "발현"은 전사, 전사 후 변형, 번역, 폴딩, 번역 후 변형, 특정 세포하 또는 세포외 위치에 대한 표적화 및 분비를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 본 발명의 작제물의 생산에 관여하는 임의의 단계를 포함한다. 용어 "회수하는"은 세포 배양물로부터 작제물을 단리시키도록 의도되는 일련의 과정을 지칭한다. "회수하는" 또는 "정제" 과정은 세포 배양물의 단백질과 비단백질 부분을 분리시킬 수 있고, 최종적으로 모든 다른 폴리펩티드 및 단백질로부터 목적하는 작제물을 분리시킨다. 분리 단계는 일반적으로 단백질 크기, 물리화학적 특성, 결합 친화도 및 생물학적 활성의 차이를 활용한다. 분취 정제는 후속 사용을 위해 비교적 많은 양의 정제된 단백질을 생산하는 것을 목표로 하는 반면, 분석 정제는 다양한 연구 또는 분석 목적을 위해 비교적 소량의 단백질을 생산한다.

[0623] 재조합 기법을 사용할 때, 작제물은 주변 세포질 공간에서 세포 내 생산될 수 있거나, 배지로 직접 분비될 수 있다. 작제물이 제1 단계로서 세포 내 생산되는 경우, 숙주 세포 또는 용해된 단편 중 하나인 미립자 파편은, 예를 들어, 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. 본 발명의 작제물은, 예를 들어, 이콜라이와 같은 박테리아에서 생성될 수 있다. 발현 후, 작제물은 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리되고, 예를 들어, 친화도 크로마토그래피 및/또는 크기 배제를 통해 정제될 수 있다. 최종 정제는 포유동물 세포에서 발현되고 배지로 분비된 작제물을 정제하는 방법과 같은 방식으로 수행될 수 있다. Carter 등(Biotechnology (NY) 1992 Feb;10(2):163-7)은 이콜라이의 주변세포질 공간으로 분비되는 항체를 단리시키는 절차를 기재한다.

[0624] 작제물이 배지로 분비되는 경우, 이러한 발현 시스템으로부터의 상청액은 일반적으로 처음에 상업적으로 입수 가능한 단백질 농축 필터, 예를 들어, 한외여과 유닛을 사용하여 농축된다.

[0625] 숙주 세포로부터 제조된 본 발명의 작제물은, 예를 들어, 수산화인회석 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 및 친화도 크로마토그래피를 이용하여 회수 또는 정제될 수 있다. 회수될 작제물에 따라서 단백질 정제를 위한 다른 기법, 예컨대 이온-교환 칼럼 상의 분획화, 혼합 방식 이온 교환, HIC, 에탄올 침전, 크기 배제 크로마토그래피, 역상 HPLC, 실리카상 크로마토그래피, 헤파린 세파로스 상의 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 수지 상의 크로마토그래피(예컨대 폴리아스파르트산 칼럼), 면역친화도(예컨대 단백질 A/G/L) 크로마토그래피, 크로마토-포커싱, SDS-PAGE, 초원심분리 및 황산암모늄 침전이 또한 이용 가능하다.

[0626] 프로테아제 저해제는 단백질 분해를 저해하기 위해 전술한 임의의 단계에 포함될 수 있고, 항생제는 오염물의 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.

[0627] 게다가, 본 발명은 본 발명의 항체 작제물 또는 본 발명의 방법에 따라 생성된 항체 작제물을 포함하는 약제학

적 조성물 또는 제형을 제공한다.

[0628] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적 조성물"은 환자, 바람직하게는 인간 환자에 대한 투여에 적합한 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 특히 바람직한 약제학적 조성물은 본 발명의 하나 또는 복수의 작제물(들)을 바람직하게는 치료적 유효량으로 포함한다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 하나 이상의 (약제학적으로 유효한) 담체, 안정제, 부형제, 희석제, 가용화제, 계면활성제, 유화제, 보존제 및/또는 보조제의 적합한 제형을 추가로 포함한다. 조성물의 허용 가능한 구성성분은 바람직하게는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에 대해 비독성이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 액체, 냉동 및 동결건조된 조성물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0629] 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적 투여, 특히 비경구 투여에 적합한, 모든 수성 및 비수성 용액, 멸균 용액, 용매, 완충제, 예를 들어, 인산염 완충 식염수(PBS) 용액, 물, 현탁액, 에멀션, 예컨대 오일/물 에멀션, 다양한 유형의 습윤제, 리포좀, 분산 매질 및 코팅을 의미한다. 약제학적 조성물에서 이러한 매질 및 작용제의 용도는 당업계에 잘 알려져 있고, 이러한 담체를 포함하는 조성물은 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 제형화될 수 있다.

[0630] 특정 실시형태는 본 발명의 작제물 및 추가적인 1종 이상의 부형제, 예컨대 이 부문 및 본 명세서의 다른 곳에 예시적으로 기재된 것을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 부형제는 본 발명에서 매우 다양한 목적, 예를 들어, 제형의 물리적, 화학적 또는 생물학적 특성의 조정, 예를 들어, 점도의 조정, 그리고 또는 유효성을 개선하고 또는, 예를 들어, 제조, 운송, 저장, 사용 전 제조, 투여 중에 그리고 그 이후에 일어나는 스트레스에 기인하는 분해 및 손상에 대하여 이러한 제형 및 공정을 안정화시키도록 본 발명의 공정을 위해 사용될 수 있다. 부형제는 일반적으로 그들의 최저 유효 농도로 사용되어야 한다.

[0631] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, pH, 삼투압, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용출 또는 방출 속도, 흡수 또는 침투와 같은 조성물의 특정 특성을 변형시키거나, 유지하거나 보존하기 위한 제형화 물질을 함유할 수 있다(문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18" Edition, 1990, Mack Publishing Company] 참조). 이러한 실시형태에서, 적합한 제형화 물질은 하기를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0632] • 아미노산

[0633] • 항균제, 예컨대 항박테리아제 및 항진균제

[0634] • 항산화제

[0635] • 생리적 pH 또는 약간 더 낮은 pH, 전형적으로는 약 5 내지 약 8 또는 9의 범위 내에서 조성물을 유지하기 위해 사용되는 완충제, 완충제 시스템 및 완충 제제

[0636] • 비수성 용매, 식물유, 및 주사 가능한 유기 에스테르

[0637] • 식염수 및 완충 매질을 포함하는, 물, 알코올성/수성 용액, 에멀션 또는 현탁액을 포함하는 수성 담체

[0638] • 생분해성 중합체, 예를 들어, 폴리에스테르

[0639] • 증량제

[0640] • 킬레이트제

[0641] • 등장제 및 흡수 지연제

[0642] • 착화제

[0643] • 충전제

[0644] • 탄수화물

[0645] • 바람직하게는 인간 유래의 (저분자량) 단백질, 폴리펩티드 또는 단백질성 담체

[0646] • 착색제 및 향미제;

[0647] • 황 함유 환원제

[0648] • 희석제

[0649] • 유화제

[0650] • 친수성 중합체

[0651] • 염 형성 반대 이온

[0652] • 보존제

[0653] • 금속 복합체

[0654] • 용매 및 공용매

[0655] • 당 및 당 알코올

[0656] • 현탁제

[0657] • 계면활성제 또는 습윤제

[0658] • 안정성 향상제

[0659] • 긴장성 향상제

[0660] • 비경구 전달 비히클

[0661] • 정맥내 전달 비히클

[0662] 약제학적 조성물의 상이한 구성성분은 상이한 효과를 가질 수 있고, 예를 들어, 아미노산은 완충제, 안정화제 및/또는 항산화제로서 작용할 수 있으며; 만니톨은 증량제 및/또는 긴장성 향상제로서 작용할 수 있고; 염화나트륨은 전달 비히클 및/또는 긴장성 향상제로서 작용할 수 있는 것 등은 통상적인 지식이다.

[0663] 본 발명과 관련하여, 약제학적 조성물은:

[0664] (a) 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물,

[0665] (b) 적어도 하나의 완충제;

[0666] (c) 적어도 하나의 당류; 및

[0667] (d) 적어도 하나의 계면활성제

[0668] 를 포함할 수 있되, 약제학적 조성물의 pH는 3.5 내지 6의 범위이다.

[0669] 상기 기재한 조성물에서, 제1 도메인은 바람직하게는 등전점(pI)이 4 내지 9.5이고; 제2 도메인은 pI가 8 내지 10, 바람직하게는 8.5 내지 9.0이고; 작제물은 선택적으로 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는 제3 도메인을 포함하며, 각각은 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하되, 상기 2개의 폴리펩티드 단량체는 펩티드 링커를 통해 서로 융합된다.

[0670] 상기 기재한 조성물에서, 추가로 적어도 1종의 완충제가 5 내지 200 mM의 농도 범위, 더 바람직하게는 10 내지 50 mM의 농도 범위로 존재한다는 것이 추가로 예상된다. 또한 적어도 1종의 당류는 단당류, 이당류, 고리 다당류, 당 알코올, 선형 분지 덱스트란 또는 선형 비 분지 덱스트란으로 이루어진 군으로부터 선택된다는 것이 예상된다. 또한 이당류는 수크로스, 트레할로스 및 만니톨, 솔비톨 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택

된다는 것이 예상된다. 추가로 당 알코올은 솔비톨이다. 또한 적어도 1종의 당류는 1 내지 15%(m/V) 범위의 농도, 바람직하게는 9 내지 12%(m/V)의 농도 범위로 존재하는 것으로 예상된다. 추가로 작제물은 0.1 내지 8 mg/mℓ, 바람직하게는 0.2 내지 2.5 mg/mℓ, 더욱 바람직하게는 0.25 내지 1.0 mg/mℓ의 농도 범위로 존재하는 것으로 예상된다.

[0671] 상기 기재한 조성물의 일 실시형태에 따르면, 적어도 1종의 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 폴록사머 188, 플루로닉 F68, 트리톤 X-100, 폴리옥시에틸렌, PEG 3350, PEG 4000 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 또한 예상된다. 추가로 적어도 1종의 계면활성제는 0.004 내지 0.5%(m/V) 범위, 바람직하게는 0.001 내지 0.01%(m/V) 범위의 농도로 존재한다는 것이 예상된다. 조성물의 pH는 4.0 내지 5.0, 바람직하게는 4.2의 범위인 것이 예상된다. 또한 약제학적 조성물은 삼투몰 농도가 150 내지 500 mOsm 범위인 것으로 예상된다. 추가로 약제학적 조성물은 1종 이상의 폴리올(들) 및 1종 이상의 아미노산(들)으로 이루어진 군으로부터 선택된 부형제를 추가로 포함한다는 것이 예상된다. 본 발명의 맥락에서 상기 하나 이상의 부형제는 0.1 내지 15%(w/V)의 농도 범위로 존재하는 것으로 예상된다.

[0672] 본 발명은 또한 (a) 바람직하게는 0.1 내지 8 mg/mℓ, 바람직하게는 0.2 내지 2.5 mg/mℓ, 더 바람직하게는 0.25 내지 1.0 mg/mℓ 범위의 농도로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물; (b) 10 mM 글루타메이트 또는 아세테이트; (c) 9%(m/V) 수크로스 또는 6%(m/V) 수크로스 및 6%(m/V) 하이드록시프로필-β사이클로덱스트린; (d) 0.01%(m/V) 폴리소르베이트 80을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되; 액체 약제학적 조성물의 pH는 4.2이다.

[0673] 본 발명의 조성물은, 본 명세서에서 정의되는 본 발명의 작제물에 추가로, 조성물의 의도된 용도에 따라 추가적인 생물학적으로 활성인 제제를 포함할 수 있다는 것이 예상된다. 이러한 제제는 위장계에 작용하는 약물, 세포정지제로서 작용하는 약물, 고요산혈증을 예방하는 약물, 면역반응을 저해하는 약물, 염증 반응을 조절하는 약물, 순환계에 작용하는 약물 및/또는 당업계에 공지된 사이토카인과 같은 제제일 수 있다. 또한 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 공동 요법에서, 즉, 다른 항암 의약과 병용하여 적용되는 것으로 예상된다.

[0674] 이와 관련하여, 본 발명의 약제학적 조성물(본 명세서에서 상기에 상세하게 기재한 바와 같은 표적 세포 표면 상의 CLDN6에 결합하는 도메인 및 T 세포 표면 상의 CD3에 결합하는 다른 도메인을 포함하는 항체 작제물을 포함함)은 더 나아가 면역 관문 경로의 단백질(예컨대 PD-1 또는 CTLA-4) 또는 공자극 면역 관문 수용체(예컨대 4-1BB)에 결합하는 제제, 바람직하게는 항체 또는 작제물을 포함한다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 폴리펩티드 작제물(표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 도메인 및 본 명세서에서 위에 더 상세하게 기재한 바와 같이, T 세포의 표면 상에서 CD3에 결합하는 파라토프(항원-결합(에피토프-결합) 구조)를 포함하는 다른 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함함) 및 면역관문 경로의 단백질(예컨대, PD-1 또는 CTLA-4)에 또는 공자극 면역관문 수용체(예컨대, 4-1BB)에 결합하는 제제, 바람직하게는 항체 또는 폴리펩티드 작제물의 조합물을 지칭한다. 적어도 2가지 성분의 조합물의 특성, 즉, 이들의 약제학적 활성으로 인해, 조합물은 또한 치료적 조합물로서 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합물은 약제학적 조성물의 형태 또는 키트의 형태일 수 있다. 일 실시형태에 따르면, 약제학적 조성물 또는 조합물은 본 발명의 작제물 및 PD-1에 결합하는 항체 또는 작제물을 포함한다. 본 목적에 유용한 항-PD-1 결합 단백질은, 예를 들어, 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 국제 특허 출원 PCT/US2019/013205에 기재되어 있다.

[0675] 특정 실시형태에서, 최적의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 목적하는 투약량에 따라 결정된다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 참조]을 참조한다. 특정 실시형태에서, 이러한 조성물은 본 발명의 작제물의 물리적 상태, 안정성, 생체 내 방출 속도 및 생체 내 제거율에 영향을 미칠 수 있다. 특정 실시형태서, 약제학적 조성물 내 주요 비히클 또는 담체는 천연에서 수성 또는 비수성일 수 있다. 예를 들어, 적합한 비히클 또는 담체는 주사용수 또는 생리 식염수일 수 있으며, 가능하게는 비경구 투여용 조성물에서 통상적인 다른 물질이 보충된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 작제물을 포함하는 조성물은 목적하는 순도를 갖는 선택된 조성물을 선택적 제형화제와 혼합함으로써(문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 참조]) 동결건조 케이크 또는 수용액의 형태로 저장을 위해 제조될 수 있다. 추가로, 특정 실시형태에서, 본 발명의 작제물은 적절한 부형제를 이용하여 동결건조물로서 제형화될 수 있다.

[0676] 비경구 투여가 예상되는 경우, 본 발명에서 사용하기 위한 치료적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클에서 목적으로 하는 본 발명의 작제물을 포함하는 무발열원(pyrogen-free), 비경구적으로 허용 가능한 수용액의 형태로 제공될 수 있다. 특히 비경구 주사용의 적합한 비히클은 본 발명의 작제물이 적절하게 보존된 멸균, 등장 용액으로서 제형화되는 멸균 증류수이다. 특정 실시형태에서, 제제는 데포 주사를 통해 전달될 수 있는 제품의 제어 또는 지속 방출을 제공하거나, 순환에서 지속 기간을 촉진시킬 수 있는 제제를 이용하는 목적하는 분자

의 제형화를 수반할 수 있다. 특정 실시형태에서, 목적으로 하는 작제물을 도입하기 위해 이식 가능한 약물 전달 장치가 사용될 수 있다.

[0677] 지속 또는 제어 전달 제형에서 본 발명의 작제물을 수반하는 제형을 포함하는 추가적인 약제학적 조성물은 당업자에게 명백할 것이다. 다양한 지속- 또는 제어-전달 수단을 제형화하는 기법은 당업자에게 공지되어 있다. 작제물은 또한, 예를 들어, 코아세르베이션 기법에 의해 또는 계면 중합에 의해, 콜로이드 약물 전달 시스템에서, 또는 마크로에멀션(macroemulsion)에서, 제조된 마이크로캡슐에 포집될 수 있다. 이러한 기법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 참조]에 개시되어 있다.

[0678] 생체 내 투여에 사용되는 약제학적 조성물은 전형적으로 멸균 제제로 제공된다. 멸균은 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조될 때, 이 방법을 이용하는 멸균은 동결건조 및 재구성 전에 또는 후에 수행될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물은 동결건조 형태로 또는 용액 중에 저장될 수 있다. 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트가 있는 용기, 예를 들어, 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개가 있는 정맥내 용액 백 또는 바이알에 넣는다.

[0679] 본 발명의 다른 양상은 국제 특허 출원 WO 2006/138181에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물로서 사용될 수 있는 본 발명의 작제물을 포함하는 자기-완충 제형을 포함한다. 이와 관련하여 유용한 단백질 안정화 및 제형 물질 및 방법에 대해 다양한 간행물, 예컨대 문헌[Arawaka T. et al., Pharm Res. 1991 Mar;8(3):285-91; Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution" in: Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice, Carpenter and Manning, eds. Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002), 및 Randolph and Jones, Pharm Biotechnol. 2002;13:159-75]을 이용 가능하며, 특히 부형제 및 자기-완충 단백질 제형에 대한 공정, 특히 수의학 및/또는 인간 의학적 용도를 위한 단백질 약제학적 제품 및 공정에 적절한 부분을 참조한다.

[0680] 예를 들어, 조성물 또는 제형의 이온 강도 및/또는 등장성을 조정하기 위해, 그리고/또는 본 발명에 따른 조성물의 작제물 또는 다른 성분의 용해도 및/또는 물리적 안정성을 개선하기 위해 본 발명의 특정 실시형태에 따라 염이 사용될 수 있다. 이온은 단백질의 표면 상의 하전된 잔기에 결합함으로써, 그리고 단백질에서 하전 및 극성 기를 차폐하고 이들의 정전기적 상호작용, 끌어당기고 반발하는 상호작용을 감소시킴으로써 단백질의 천연 상태를 안정화시킬 수 있다. 이온은 또한 특히, 단백질의 변성 펩티드 결합(--CONH)에 대한 결합에 의해 단백질의 변성 상태를 안정화시킬 수 있다. 더 나아가, 단백질 내 하전 및 극성 기와의 이온성 상호작용은 또한 분자간 정전 상호작용을 감소시킬 수 있고, 이에 의해 단백질 응집 및 불용성을 방지하거나 또는 감소시킬 수 있다.

[0681] 이온 종들은 단백질에 대한 이들의 효과가 상당히 다르다. 본 발명에 따라 약제학적 조성물을 제형화하는 데 사용될 수 있는, 이온 및 단백질에 대한 이들의 효과의 여러 범주별 순위가 개발되었다. 일 예는 용액 중의 단백질의 입체형태적 안정성에 대한 그들의 효과에 의해 이온성 및 극성 비이온성 용질의 순위를 매기는 호프마이스터 계열(Hofmeister series)이다. 용질의 안정화는 "코스모트로픽(kosmotropic)"으로서 지칭된다. 용질의 탈안정화는 "카오트로픽(chaotropic)"으로서 지칭된다. 코스모트로프는 용액으로부터 단백질을 침전시키기 위해("염석") 통상적으로 고농도에서 사용된다. 카오트로프(chaotrope)는 통상적으로 단백질을 변성시키고/시키거나 가용화("염용")하기 위해 사용된다. "염용" 및 "염석"에 대한 이온의 상대적 유효성은 호프마이스터 계열에서 그들의 위치를 정한다.

[0682] 유리 아미노산은 본 발명의 다양한 실시형태에 따라 본 발명 작제물을 포함하는 제형 또는 조성물에 증량제, 안정화제, 및 항산화제뿐만 아니라 다른 표준 용도로서 사용될 수 있다. 특정 아미노산은 제형 중의 단백질을 안정화시키기 위해 사용될 수 있고, 나머지는 활성 성분의 정확한 케이크 구조 및 특성을 보장하기 위해 동결건조 동안 유용하다. 일부 아미노산은 액체 제형과 동결건조 제형 둘 다에서 단백질 응집을 저해하는 데 유용할 수 있고, 나머지는 항상화제로서 유용하다.

[0683] 폴리올은 코스모트로픽이며, 물리적 및 화학적 분해 공정으로부터 단백질을 보호하기 위해 액체 및 동결건조 제형 둘 다에서 안정화제로서 유용하다. 폴리올은 또한 제형의 등장성을 조정하는 데 그리고 수송 동안의 냉동-해동 스트레스에 대한 또는 제조 공정 동안의 벌크 제제에 대한 보호에 대해 유용하다. 폴리올은 또한 본 발명과 관련하여 동결보호제로서 작용할 수 있다.

[0684] 본 발명의 작제물을 포함하는 제형 또는 조성물의 특정 실시형태는 계면활성제를 포함할 수 있다. 단백질은 표면에서의 흡착 및 변성이 용이할 수 있고, 그 결과 공기-액체, 고체-액체, 및 액체-액체 계면에서의 응집이 용이할 수 있다. 이들 유해 상호작용은 일반적으로 단백질 농도와 반비례로 증감되고, 전형적으로 제품의 운송 및

조작 중에 생성되는 것과 같은 물리적 교반에 의해 악화된다. 계면활성제는 일상적으로 표면 흡착을 방지하거나, 최소화하거나, 감소시키기 위해 사용된다. 계면활성제는 또한 단백질 입체형태적 안정성을 제어하기 위해 통상적으로 사용된다. 이와 관련하여 계면활성제의 사용은 단백질-특이적인데, 임의의 특정 계면활성제는 전형적으로 일부 단백질을 안정화시키고, 다른 것을 탈안정화시킬 것이기 때문이다.

[0685] 본 발명의 작제물을 포함하는 제형 또는 조성물의 특정 실시형태는 1종 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 단백질의 해로운 산화는 적절한 수준의 주위 산소 및 온도를 유지함으로써 그리고 광에 대한 노출을 회피함으로써 약제학적 제형에서 어느 정도 방지될 수 있다. 항산화제 부형제는 또한 단백질의 산화적 분해를 방지하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 치료적 단백질 제형에서 사용하기 위한 항산화제는 수용성일 수 있고, 제품(작제물을 포함하는 조성물)의 보관수명 내내 이들의 활성을 유지한다는 것이 예상된다. 항산화제는 또한 단백질을 손상시킬 수 있고, 따라서 (그 중에서도) 제형 중의 작제물 또는 다른 단백질을 손상시키는 항산화제의 가능성을 제거하거나 충분히 감소시키는 방법으로 선택되어야 한다.

[0686] 본 발명의 작제물을 포함하는 제형 또는 조성물의 특정 실시형태는 1종 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는, 예를 들어, 동일 용기로부터 1회 초과의 추출을 수반하는 다회 용량 비경구 제형을 개발할 때 필요하다. 그들의 주된 기능은 미생물 성장을 저해하고, 약물 제품의 보관 수명 또는 사용 기간 내내 제품 멸균을 보장하는 것이다. 보존제는 소분자 비경구 제품과 함께 사용된 오랜 역사가 있지만, 보존제를 포함하는 단백질 제형의 개발은 어려울 수 있다. 보존제는 매우 자주 단백질에 대해 탈안정화 효과(응집)를 가지고, 이는 다회 용량 단백질 제형에서 그들의 사용을 제한하는 주된 인자가 되었다. 지금까지, 대부분의 단백질 약물은 일회용으로만 제형화되었다. 그러나, 다회 용량 제형이 가능할 때, 그들은 환자의 편리함 및 증가된 시장성을 가능하게 하는 부가된 이점을 가진다. 보존된 제형의 개발로 인하여, 더 편리하고, 다회용 주사 펜 제시의 상업화가 야기된 인간 성장 호르몬(hGH)이 그러한 예이다. 몇몇 양상은 제형화 및 보존 투약 형태의 개발 동안 고려될 필요가 있다. 약물 제품에서 유효한 보존 농도는 최적화되어야 한다. 이는 단백질 안정성을 손상시키는 일 없이 항균 유효성을 부여하는 농도 범위로 투약 형태에서 주어진 보존제의 시험을 필요로 한다.

[0687] 예상할 수 있는 바와 같이, 보존제를 함유하는 액체 제형의 개발은 동결건조 제형보다 더 어렵다. 동결건조된 제품은 보존제 없이 동결건조될 수 있고, 사용 시 희석제를 함유하는 보존제에 의해 재구성될 수 있다. 이는 보존제가 작제물과 접촉하는 시간을 단축시켜, 관련된 안정성 위험을 유의미하게 최소화한다. 액체 제형에서는, 보존제 유효성 및 안정성이 전체 제품 저장 수명에 걸쳐 유지되어야 한다. 언급하는 중요한 점은 보존제 유효성이 활성 약물 및 모든 부형제 성분을 함유하는 최종 제형에서 입증되어야 한다는 것이다. 일단 약제학적 조성물이 제형화되면, 이는 용액, 현탁액, 겔, 에멀션, 고체, 결정으로서 또는 탈수 또는 동결건조된 분말로서 멸균 바이알에 저장될 수 있다. 이러한 제형은 바로 사용 가능한 형태로 또는 투여 전에 재구성되는(예를 들어, 동결건조된) 형태로 저장될 수 있다.

[0688] 본 명세서에 정의된 약제학적 조성물의 생물학적 활성은, 예를 들어, 다음의 실시예에서, WO 99/54440에서 또는 Schlereth 등(Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12)에 의해 기재되는 바와 같은 시험관내 세포독성 분석에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "효능" 또는 "생체 내 효능"은, 예를 들어, 표준화된 NCI 반응 기준을 사용하여 본 발명의 제형의 약제학적 조성물에 의한 요법에 대한 반응을 지칭한다. 본 발명의 약제학적 조성물을 이용하는 요법의 성공 또는 생체 내 효능은 그의 의도된 목적을 위한 조성물의 유효성, 즉, 그의 목적으로 하는 효과를 야기하는 조성물의 능력, 즉, 병리 세포, 예를 들어, 종양 세포의 고갈을 지칭한다. 생체 내 효능은 백혈구 계수, 감별, 형광 활성화 세포 분류, 골수 흡인을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 각각의 질환 개체에 대해 확립된 표준 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 추가로, 다양한 질환 특이적 임상 화학 매개변수 및 다른 확립된 표준 방법이 사용될 수 있다. 더 나아가, 컴퓨터 지원 단층촬영, X-선, 핵 자기 공명 단층촬영, 양전자 방출 단층촬영 스캐닝, 림프절 생검/조직학 및 기타 확립된 표준 방법이 사용될 수 있다.

[0689] 본 발명의 약제학적 조성물과 같은 약물의 개발에서 다른 주된 도전은 약물동력학적 특성의 예측 가능한 조절이다. 이를 위하여, 약물 후보의 약물동력학적 프로파일, 즉, 주어진 병태를 치료하기 위한 특정 약물의 능력에 영향을 미치는 약물동력학적 매개변수의 프로파일이 확립될 수 있다. 특정 질환 독립체를 치료하기 위한 약물의 능력에 영향을 미치는 약물의 약물동력학적 파라미터는 반감기, 분포 용적, 간의 초회 통과 대사 및 혈액 혈청 결합 정도를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 주어진 약제의 효능은 상기 언급한 각각의 매개변수에 의해 영향받을 수 있다.

[0690] "반감기"는 양을 이의 초기 값의 절반으로 감소시키는 데 필요한 시간이다. 의학 과학은 인간 신체 내 물질 또

는 약물의 반감기에 관한 것이다. 의학적 맥락에서, 반감기는 물질/약물이 이의 활성, 예를 들어, 약리학적, 생리학적 또는 방사성 활성의 1/2을 상실하는 데 걸리는 시간에 관한 것일 수 있다. 반감기는 또한 혈액 혈장/혈청 중의 약물 또는 물질(예를 들어, 본 발명의 작제물)의 농도가 이의 정상 상태 값의 1/2("혈청 반감기")에 도달하는 데 걸리는 시간을 설명할 수 있다. 전형적으로, 투여된 물질/약물의 배출 또는 제거는 생물학적 과정을 통한 신체의 청소, 예컨대 대사, 배설, 또한 신장 및 간 기능과 관련되는 것을 지칭한다. "초회 통과 대사"는 약물이 순환에 도달되기 전에 약물 농도가 감소되는 약물 대사 현상이다. 이는 흡수 과정 동안 약물 상실 분율이다. 따라서, 간 초회 통과 대사"는 간과의 첫 번째 접촉 시, 즉, 그의 간을 통한 초회 통과 동안 대사될 약물의 경향을 의미한다. "분포 용적"(VD)은 약물이 혈액 혈장보다는 신체 조직에 분포되는 정도를 의미하며, VD가 높을수록 조직 분포량이 크다는 것을 나타낸다. 약물의 체류는 신체의 다양한 구획, 예컨대, 세포내 및 세포외 공간, 조직 및 기관 등 전체적으로 일어날 수 있다. "혈액 혈청 결합 정도"는 혈액 혈청 단백질, 예컨대, 알부민과 상호작용하고 이에 결합하여, 약물의 체류 또는 약물의 생물학적 활성의 상실을 야기하는 약물의 성향을 의미한다.

[0691] 약물동력학적 파라미터는 또한 투여되는 약물의 주어진 양에 대한 생물학적 이용 가능성, 지체 시간(T lag), Tmax, 흡수율 및/또는 Cmax를 포함한다. "생체 이용 가능성"은 전신 순환(혈액 구획)에 도달하는 약물/물질의 투여되는 용량 분율을 지칭한다. 의약이 정맥내로 투여될 때, 이의 생체 이용 가능성은 100%가 되는 것으로 간주된다. 그러나, 의약이 다른 경로(예컨대 경구)를 통해 투여될 때, 이의 생체 이용 가능성은 일반적으로 감소된다. "지체 시간"은 약물의 투여와 혈액 또는 혈장 중에서의 그의 검출 및 측정 사이의 시간 지연을 의미한다. Cmax는 약물이 이의 투여 후(제2 용량의 투여 전) 달성하는 최대 혈장 농도이다. Tmax는 Cmax에 도달되는 시간이다. 생물학적 효과에 필요한 약물의 혈액 또는 조직 농도에 도달되는 시간은 모든 매개변수에 의해 영향받는다. 교배종 특이성을 나타내는 작제물의 약물동력학적 파라미터는 상기 약술한 바와 같은 그리고, 예를 들어, 문헌[Schlereth et al. (상기 참조)]에 제시한 바와 같은 비-침팬지 영장류에서의 전임상 동물에서 결정될 수 있다.

[0692] 일 실시형태는 의약으로서 사용하기 위한, 질환, 바람직하게는 신생물의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한 본 발명의 작제물(또는 본 발명의 방법에 따라 생산된 작제물)을 제공한다. 다른 실시형태는 질환, 바람직하게는 신생물의 예방, 치료 또는 개선을 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 작제물의(또는 본 발명의 방법에 따라 생산된 작제물의) 용도를 제공한다. 또한 본 발명의 작제물(또는 본 발명의 방법에 따라 생산된 작제물)을 질환, 바람직하게는 신생물의 예방, 치료 또는 개선이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 바람직하게는 신생물의 예방, 치료 또는 개선을 위한 방법을 제공하는 것이 예상된다. 용어 "~이 필요한 대상체" 또는 "치료가 필요한 하는" 대상체는 이미 장애가 있는 대상체뿐만 아니라 장애가 예방될 대상체를 포함한다. 상기 용어는 또한 예방적 또는 치료적 처치를 받는 인간 및 기타 포유류 대상체를 포함한다.

[0693] 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 및 본 명세서에 기재된 제형/약제학적 조성물은 의학적 병태의 치료, 개선 및/또는 예방이 필요한 환자에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 의학적 병태의 치료, 개선 및/또는 예방에 유용하다. 용어 "치료"는 치료적 처치와 예방적 또는 방지적 조치를 모두 지칭한다. 치료는 질환, 질환의 증상, 또는 질환을 치료하거나, 치유하거나, 경감하거나, 완화하거나, 변경하거나, 교정하거나, 좋아지게 하거나, 개선하거나, 영향을 미치기 위한 목적으로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환/장애, 이러한 질환/장애, 질환/장애의 증상, 또는 질환/장애에 대한 소인을 갖는, 질환, 질환의 증상, 또는 질환의 치료, 치유, 경감, 완화, 변경, 교정, 좋아짐, 개선, 영향이 필요한 환자 또는 대상체로부터의 신체, 분리된 조직, 또는 세포에 대한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물/약제학적 조성물의 적용 또는 투여를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "개선"은 질환 상태의 개선이 필요한 환자 또는 대상체에 대한 폴리펩티드 작제물의 투여에 의한, 환자의 질환 상태의 임의의 개선을 지칭한다. 이러한 개선은 환자 질환 진행의 늦춤 또는 중단, 및/또는 질환 증상 중 증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 또는 지속기간의 증가 또는 질환으로 인한 장애 또는 장애의 예방일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "예방"은 질환 발생 또는 재발의 회피가 필요한 대상체에 대한 본 발명에 따른 작제물의 투여에 의한, 본 명세서에서 명시된 질환의 발생 또는 재발의 회피를 의미한다.

[0694] 용어 "질환"은 본 명세서에서 기술되는 작제물 또는 약제학적 조성물에 의한 치료가 유익한 임의의 병태를 지칭한다. 이는 포유류를 문제의 질환에 취약하게 만드는 이러한 병리적 병태를 포함하는 만성 및 급성 장애 또는 질환을 포함한다. 질환은 바람직하게는 신생물, 암 또는 종양이다. 질환, 신생물, 암 또는 종양은 바람직하게는 CLDN6 양성이며, 즉, 이는 CLDN6의 발현 또는 과발현을 특징으로 한다. CLDN6의 과발현은 적어도 10%, 특히 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 250%, 적어도 500%, 적어도 750%, 적어도 1000% 이상만큼의 증가가 있다는 것을 의미한다. 발현은 병든 조직에서만 발견되는 반면, 대응하는 건강한 조직에서의 발현은 검출할

수 없거나 유의미하게 검출할 수 없다. 본 발명에 따르면, CLDN6을 발현시키는 세포와 관련된 질환은 암 질환을 포함한다. 더 나아가, 본 발명에 따르면, 암 질환은, 바람직하게는 암세포가 CLDN6을 발현시키는 것이다.

[0695] "신생물"은 항상은 아니지만 보통 덩어리를 형성하는 조직의 비정상적 성장이다. 또한 덩어리를 형성할 때, 그것은 일반적으로 "종양"으로 지칭된다. 신생물 또는 종양은 양성, 잠재적으로 악성(전암성), 또는 악성(암성)일 수 있다. 악성 신생물/종양을 일반적으로 암이라 칭한다. 이들은 보통 주변 조직을 침윤하고 파괴하며, 전이를 형성할 수 있으며, 즉, 이들은 신체의 다른 부분, 조직 또는 기관으로 퍼진다. "원발성 종양"은 종양 진행이 시작되어 암성 덩어리를 생성하기 위해 진행된 해부학적 부위에서 성장하는 종양이다. 대부분의 암은 이들의 원발성 부위에서 발생되지만, 이어서, 신체의 다른 부분(예를 들어, 조직 및 기관)으로 전이되거나 퍼지도록 진행된다. 이들 추가적인 종양은 "2차 종양"이다. 대부분의 암은 신체의 다른 부위로 퍼진 후에도 계속해서 원발 부위의 이름을 붙인다.

[0696] 림프종 및 백혈병은 림프 신생물이다. 본 발명의 목적을 위해, 이들은 또한 용어 "종양" 및 "암"에 포함된다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "신생물", "종양" 및 "암"은 상호 호환적으로 사용될 수 있고, 이들은 원발성 종양/암 및 2차 종양/암(또는 "전이")뿐만 아니라 덩어리-형성 신생물(종양)과 림프구 신생물(예컨대 림프종 및 백혈병), 및 미세잔존질환(MRD)을 포함한다.

[0697] 용어 "미세잔존질환"(MRD)은 암 치료 후에, 예를 들어, 환자가 관해(증상 또는 질환 징후 없음)에 있을 때 환자에 남아있는 소수의 잔여 암 세포의 존재에 대한 증거를 지칭한다. 암을 평가하거나 검출하는 데 사용되는 표준 테스트는 MRD를 검출할 만큼 충분히 민감하지 않기 때문에 매우 적은 수의 나머지 암 세포는 일반적으로 일상적인 방법으로 검출할 수 없다. 오늘날 유세포 분석법, PCR 및 차세대 시퀀싱과 같은 MRD에 대해 매우 민감한 분자 생물학 테스트를 사용할 수 있다. 이러한 테스트는 조직 샘플에서, 때로는 백만 개의 정상 세포 중 1개의 암 세포만큼 낮은, 최소 수준의 암세포를 측정할 수 있다. 본 발명과 관련하여, 암의 "예방", "치료" 또는 "개선"이라는 용어는 MRD가 검출되든 아니든, "MRD의 예방, 치료 또는 개선"을 또한 포함하는 것으로 예상된다.

[0698] 본 발명의 일 실시형태에서, 신생물, 암 또는 종양은 생식세포암, 난소암 및 폐암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는(또는 이루어진) 군으로부터 선택된다.

[0699] 본 발명의 일 실시형태에 따르면, 난소암은 점액성 자궁내막양, 투명세포 및 미분화 난소암, 난소 기질 종양(과립막 세포 종양, 과립-난포막 종양 및 세르톨리-라이디히 종양을 포함), 기형종양을 포함하는 난소 생식세포 종양, 난소고환종 난소 생식세포암, 내배엽굴종양(난황낭 종양) 및 난소 육종, 크루겐버그 종양 또는 난소낭포로부터의 융모막암종 종양을 포함하는 군으로부터 선택된 난소 상피암이다. 다른 실시형태에 따르면, 난소암은 회귀성 또는 재발 난소암, 또는 백금 및/또는 표준 화학요법 치료에 난치성인 난소암이다. 치료 효능은 CA-125를 측정함으로써 결정될 수 있다. CA-125는 혈액 중에서 발견되는 단백질이다. 다량의 CA-125는 난소, 나팔관 암을 나타낼 수 있고, 감소된 양은 선택된 치료의 효능을 나타낼 수 있다. 난소암의 발생에 취약하게 할 수 있는 유전 인자는 유방암 유전자 1(BRCA1) 및 유방암 유전자 2(BRCA2)로 불리는 2개의 유전자 중 하나 상에서의 돌연변이이다. BRCA1 돌연변이를 갖는 여성은 35 내지 70%의 보다 고위험의 난소암을 갖는다. BRCA2 돌연변이를 갖는 여성은 10 내지 30%의 보다 고위험을 갖는다(www.cancercenter.com/cancer-types/ovarian-cancer/risk-factors). 그러나, 난소암으로 진단된 대부분의 여성은 이들 돌연변이를 갖지 않는다.

[0700] 본 발명의 추가 실시형태에 따르면, 폐암은 편평세포 암종, 거대세포 암종 및 선암종을 포함하는 군으로부터 추가로 선택될 수 있는 비소세포 폐암이다. 선암종의 서브세트는 상피 성장인자 수용체(EGFR) 및 하류의 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK) 및 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 신호전달 경로의 구성성분을 암호화하는 유전자에서 특정 돌연변이에 의해 정해질 수 있다. 치료 결정과 잠재적으로 관련된 유전적 이상은 ALK 저해제에 민감성인 역형성 림프종 키나제(ALK)-티로신 키나제 수용체, 및 간세포 성장 인자 수용체를 암호화하는 MET(상피 중간엽 전이 인자)의 증폭을 수반하는 전좌를 포함한다. MET 증폭은 EGFR 티로신 키나제 저해제에 대한 2차 내성과 관련되었다.

[0701] 본 발명의 작제물은 일반적으로 특히 생체 이용 가능성 및 지속성의 범위로 투여의 특정 경로 및 방법에 대해, 특정 투여량 및 투여 빈도에 대해, 특정 질환의 특정 치료에 대해 설계될 것이다. 조성물의 물질은 투여 부위에 대해 허용 가능한 농도로 바람직하게 제형화된다. 따라서 제형 및 조성물은 임의의 적합한 투여 경로에 의한 전달을 위해 본 발명에 따라 설계될 수 있다. 본 발명과 관련하여, 투여 경로는 국소 경로, 장 경로 및 비경구 경로를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0702] 약제학적 조성물이 동결건조되었다면, 동결건조 물질은 투여 전 적절한 액체 중에서 처음 재구성된다. 동결건조

물질은, 예를 들어, 주사용 정균수(bacteriostatic water for injection: BWFI), 생리 식염수, 인산염 완충 식염수(PBS), 또는 동결건조 전에 단백질이 있었던 동일한 제형에서 재구성될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 작제물은 비경구 투여, 예를 들어, 정맥내 전달, 예를 들어, 주사 또는 주입에 특히 유용하다. 약제학적 조성물은 의학 장치를 이용하여 투여될 수 있다. 약제학적 조성물을 투여하기 위한 의학적 장치의 예는 미국 특허 제4,475,196호; 제4,439,196호; 제4,447,224호; 제4,447,233호; 제4,486,194호; 제4,487,603호; 제4,596,556호; 제4,790,824호; 제4,941,880호; 제5,064,413호; 제5,312,335호; 제5,312,335호; 제5,383,851호; 및 제5,399,163호에 기재되어 있다.

[0703] 본 발명의 조성물은, 예를 들어, 용량 상승 연구에서 결정될 수 있는 적합한 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 제시한 바와 같이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 교배종 특이성을 나타내는 본 발명의 작제물은 또한 비-침팬지 연장류에서의 전임상 시험에서 유리하게 사용될 수 있다. 투약 요법은 담당 의사 및 임상 요인에 의해 결정될 것이다. 의학 분야에 잘 공지된 바와 같이, 임의의 한 명의 환자에 대한 투여량은 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여되는 특정 화합물, 성별, 투여 시간 및 경로, 일반적 건강상태 및 동시에 투여되는 다른 약물을 포함하는 다수의 요인에 의존한다.

[0704] "유효 용량"은 목적하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하는 데 충분한 치료제의 양이다. "치료적 유효 용량"은 질환을 앓고 있는 환자에서 질환 및 이의 합병증, 징후 및 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하는 데 충분한 양이다. 이 용도에 유효한 양 또는 용량은 치료되는 병태(적응증), 전달되는 작제물, 치료 상황 및 목적, 질환의 중증도, 사전 요법, 환자의 임상 병력 및 치료제에 대한 반응, 투여 경로, 환자의 크기(체중, 체표면) 및/또는 병태(연령 및 일반적 건강상태), 및 환자 자신의 면역계의 일반적 상태에 따라 다를 것이다. 적절한 용량은 최적의 치료 효과를 얻기 위해, 담당 의사의 판단에 따라 조정될 수 있다.

[0705] 본 발명의 작제물의 치료적 유효량은 바람직하게는 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 또는 지속기간의 증가 또는 질환으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 초래한다. CLDN6-발현 종양의 치료에서, 치료적 유효량의 본 발명의 작제물은 바람직하게는 비치료 환자에 비해 종양 세포 성장을 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%만큼 저해한다. 종양 성장을 저해하는 화합물의 능력은 또한 인간 종양에서 효능을 예측하는 동물 모델에서 평가될 수 있다.

[0706] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 작제물, 및 본 발명의 방법에 따라서 생산된 작제물, 본 발명의 폴리뉴클레오티드, 본 발명의 벡터, 및/또는 본 발명의 숙주 세포를 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명과 관련하여, 용어 "키트"는 용기, 수용기 또는 기타에 함께 포장된 2종 이상의 성분 - 이 중 하나는 본 발명의 작제물, 약제학적 조성물, 폴리뉴클레오티드, 벡터 또는 숙주 세포에 해당함 - 을 의미한다. 따라서 키트는 단일 유닛으로서 시판될 수 있는 특정 목표를 달성하는데 충분한 생성물 및/또는 기구의 세트로서 기재될 수 있다.

[0707] 본 발명의 키트의 추가적인 성분은 면역 관문 경로의 단백질(예컨대 PD-1 또는 CTLA-4)에 또는 공자극 면역 관문 수용체(예컨대 4-1BB)에 결합하는 제제, 바람직하게는 항체 또는 작제물이라는 것이 예상된다. 이들 제제는 본 명세서에서 상기에 상세하게 기재되어 있다. 일 실시형태에 따르면, 키트는 본 발명의 작제물 및 PD-1에 결합하는 항체 또는 작제물을 포함한다. 본 목적에 유용한 항-PD-1 결합 단백질은, 예를 들어, 국제 특허 출원 PCT/US2019/013205에 기재되어 있다. 특정 실시형태에서, 키트는 성분의 동시 및/또는 순차적 투여를 가능하게 한다.

[0708] 키트는 투여를 위한 적절한 투여량으로(상기 참고) 본 발명의 작제물 또는 약제학적 조성물을 함유하는 임의의 적절한 형상, 크기 및 물질(바람직하게는 방수, 예를 들어, 플라스틱 또는 유리)의 하나 이상의 수용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 용기, 주사기, 병, 백(bag))를 포함할 수 있다. 키트는 추가적으로 사용을 위한 지침(예를 들어, 전단 또는 설명서 매뉴얼의 형태로), 본 발명의 작제물 또는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 수단, 예를 들어, 주사기, 펌프, 주입기 등, 본 발명의 작제물을 재구성하기 위한 수단 및/또는 본 발명의 작제물을 희석시키기 위한 수단을 포함할 수 있다.

[0709] 본 발명은 또한 단일 용량 투여 단위를 위한 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 또한 건조/동결건조된 작제물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 제1 수용기 및 수성 제형을 포함하는 제2 수용기를 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 단일-챔버 및 다중-챔버 사전 충전 주사기를 포함하는 키트가 제공된다.

[0710] 본 발명은 다음의 항목에 관한 것이다:

[0711] i) 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물로서,

[0712] • 표적 세포의 표면 상에서 인간 CLDN6(서열번호 1)에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인, 및

[0713] • 인간 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인, 및

[0714] • 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 도메인

[0715] 을 포함하거나 이들로 이루어진, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0716] ii) 항목 i)에 있어서, 상기 폴리펩티드 작제물은 T-세포 활성화 작제물인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0717] iii) 항목 i) 및 ii) 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩티드 작제물은 CD69의 발현량을 결정하는 단계, CD25의 발현량을 결정하는 단계, 분비된 IL-2의 양을 결정하는 단계 및 T 세포의 세포용해 활성을 결정하는 단계를 포함하는 군으로부터 선택된 T 세포 활성화 분석에 의해 결정된 바와 같은 T-세포 활성화 폴리펩티드인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0718] iv) 항목 i) 내지 iii) 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 도메인은 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 각각 포함하는 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하거나 또는 이들로 이루어진, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0719] v) 항목 i) 내지 iv) 중 어느 하나에 있어서, 상기 CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 서열번호 1의 아미노산 29 내지 81(UniProt 엔트리 P56747)에 대응하는 인간 CLDN6 내의 에피토프에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이루어진, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0720] vi) 항목 i) 내지 v) 중 어느 하나에 있어서, 상기 CLDN6에 결합하는 제1 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 서열번호 1의 아미노산 138 내지 160(UniProt 엔트리 P56747)에 대응하는 인간 CLDN6 내의 에피토프에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이루어진, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0721] vii) 항목 i) 내지 vi) 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진 상기 도메인은 서열번호 9에 제시된 바와 같은 CLDN6의 세포외 루프 1(ECL1)에서 서열번호 1의 아미노산 29 내지 39에 그리고/또는 서열번호 10에 제시된 바와 같은 표적 세포 표면 상에서 CLDN6의 세포외 루프 2(ECL2)에서 서열번호 1의 아미노산 151 내지 160에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물; 결합제는 서열번호 9 및 10에 제시된 서열 내에서 직접적인 화학적 상호작용을 필요로 하지 않지만, 이들 서열에서 적어도 하나 이상의 아미노산 서열이, 예를 들어, 수소 결합을 통해, 결합 도메인 중 하나 및 일반적으로는 더 많은 아미노산과 직접 접촉된다는 것이 분명하다. 결합 도메인(즉, 파라토프)과 표적 도메인(즉, 에피토프) 사이의 상호작용의 일반적 원칙은 당업계에 공지되어 있다(문헌[Janeway et al. Immunobiology, 9th Ed., 2016] 참조).

[0722] viii) 항목 i) 내지 vii) 중 어느 하나에 있어서, CD3에 결합하는 파라토프를 포함하거나, 이것으로 이루어진 상기 도메인은 인간 및 마카카 CD3ε 쇄의 세포외 에피토프에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0723] ix) 항목 i) 내지 viii) 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 파라토프는 표적 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물 또는 항체 또는 유도체 또는 이들의 단편과 동일한 CLDN6 상의 에피토프에 결합하되, 파라토프는 하기 a) 내지 s)에 도시되며, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 매우 바람직한 군으로부터 선택된 가변 중쇄(VH)의 상보성 결정 영역 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및/또는 가변 경쇄(VL)의 상보성 결정 영역 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물:

[0724] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0725] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0726] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하

는 VL 영역;

[0727] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0728] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0729] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0730] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0731] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0732] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0733] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0734] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0735] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0736] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0737] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0738] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하거나 이들로 이루어진 VL;

[0739] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하거나 이들로 이루어진 VL;

[0740] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하거나 이들로 이루어진 VL;

[0741] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는

VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하거나 이들로 이루어진 VL;

[0742] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하거나 이들로 이루어진 VL.

[0743] x) 항목 i) 내지 ix) 중 어느 하나에 있어서, 인간 CD3 엡실론에 결합하는 (파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진) 상기 도메인은 또한 비단원숭이 또는 다람쥐 원숭이 CD3 엡실론에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0744] xi) 항목 i) 내지 x) 중 어느 하나에 있어서,

[0745] a) 폴리펩티드 또는 작제물은 단일 쇄 작제물이고/이거나,

[0746] b) CLDN6에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인은 scFv의 형식이고/이거나,

[0747] c) CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인은 scFv의 형식이고/이거나,

[0748] d) (파라토프를 포함하는) 도메인은 링커를 통해 연결되고/되거나,

[0749] e) 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은 장기간의 혈청 반감기를 제공하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0750] xii) 항목 i) 내지 ix) 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 (파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진) 상기 도메인은 CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 및/또는 CLDN18.1/CLDN18.2에 결합하지 않는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0751] xiii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 (파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진) 도메인은 하기 a) 내지 s)에 도시되며, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 매우 바람직한 군으로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물:

[0752] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0753] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0754] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0755] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0756] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0757] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0758] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0759] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0760] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0761] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0762] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0763] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0764] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0765] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0766] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0767] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0768] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0769] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0770] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

[0771] xiv) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진 도메인은 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 53, 서열번호 67, 서열번호 81, 서열번호 95, 서열번호 109, 서열번호 123, 서열번호 137, 서열번호 151, 서열번호 165, 서열번호 179, 서열번호 193, 서열번호 207, 서열번호 221, 서열번호 235, 서열번호 249 또는 서열번호 263에 제시된 서열을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함하되,

[0772] 상기 VH 영역 아미노산 서열은 프레임워크 및/또는 초가변 영역에서 하나 또는 여러 아미노산 잔기의 하나 이상의 변형을 가질 수 있고, 단, 상기 변형된 VH 영역을 포함하는 상기 도메인은 CLDN6에 선택적으로 결합하고, 그리고

[0773] 선택적으로 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키고 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩

티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이며,

[0774] 추가로, 선택적으로, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키는 그리고 CLDN9를 발현시키는 동일한 세포 유형에서보다 1000배 초과의 효능을 갖는 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하되 CLDN6은 발현시키지 않는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이고, 그리고

[0775] 또한 추가로 선택적으로, 바람직하게는 시험관내 세포독성 분석에서 시험할 때, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시킬 수 없고 동일한 세포 유형의 CLDN6-음성 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 없는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물. xv) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 (파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진) 도메인은 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 54, 서열번호 68, 서열번호 82, 서열번호 96, 서열번호 110, 서열번호 124, 서열번호 138, 서열번호 152, 서열번호 166, 서열번호 180, 서열번호 194, 서열번호 208, 서열번호 222, 서열번호 236, 서열번호 250 또는 서열번호 264에 제시된 서열을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하되,

[0776] 상기 VL 영역 아미노산 서열은 프레임워크 및/또는 초가변 영역에서 하나 또는 여러 아미노산 잔기의 하나 이상의 변형을 가질 수 있고, 단, 상기 변형된 VL 영역을 포함하는 상기 도메인은 CLDN6에 선택적으로 결합하고, 그리고

[0777] 선택적으로 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키고 표적 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이며,

[0778] 추가로, 선택적으로, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키는 그리고 CLDN6을 발현시키지 않는 대조군 세포에서보다 500배 초과의 효능을 갖는 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이고, 이들 세포는 선택적으로 CLDN9를 발현시키며, 다만

[0779] 또한 추가로 선택적으로, 바람직하게는 시험관내 세포독성 분석에서 시험할 때, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시킬 수 없고 동일한 세포 유형의 CLDN6-음성 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 없는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0780] xvi) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 (파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진) 도메인은 서열번호 11+12, 서열번호 25+26, 서열번호 39+40, 서열번호 53+54, 서열번호 67+68, 서열번호 81+82, 서열번호 95+96, 서열번호 109+110, 서열번호 123+124, 서열번호 137+138, 서열번호 151+152, 서열번호 165+166, 서열번호 179+180, 서열번호 193+194, 서열번호 207+208, 서열번호 221+222, 서열번호 235+236, 서열번호 249+250 또는 서열번호 263+264에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 VL 영역의 쌍을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0781] xvii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 (파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진) 도메인은 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 서열번호 50, 서열번호 61, 서열번호 64, 서열번호 75, 서열번호 78, 서열번호 89, 서열번호 92, 서열번호 103, 서열번호 106, 서열번호 117, 서열번호 120, 서열번호 131, 서열번호 134, 서열번호 145, 서열번호 148, 서열번호 159, 서열번호 162, 서열번호 173, 서열번호 176, 서열번호 187, 서열번호 190, 서열번호 201, 서열번호 204, 서열번호 215, 서열번호 218, 서열번호 229, 서열번호 232, 서열번호 243, 서열번호 246, 서열번호 257 또는 서열번호 260, 서열번호 271 또는 서열번호 274에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0782] xviii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37 및 서열번호 38, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51 및 서열번호 52, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65 및 서열번호 66, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 및 서열번호 80, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 및 서열번호 94, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 서열번호 107 및 서열번호 108, 서열번호 117, 서열번호 118, 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121 및 서열번호 122, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134, 서열번호 135 및 서열번호 136, 서열번호 145, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 148, 서열번호 149 및 서열번호 150, 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 162, 서열번호 163 및 서열번호 164, 서열번호 173, 서열번호 174, 서열번호 175, 서열번호 176, 서열번호 177 및 서열번호 178, 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189, 서열번호 190, 서열번호 191 및 서열번호 192, 서열번호 201, 서열

번호 202, 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205 및 서열번호 206, 서열번호 215, 서열번호 216, 서열번호 217, 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220, 서열번호 229, 서열번호 230, 서열번호 231, 서열번호 232, 서열번호 233 및 서열번호 234, 서열번호 243, 서열번호 244, 서열번호 245, 서열번호 246, 서열번호 247 및 서열번호 248, 서열번호 257, 서열번호 258, 서열번호 259, 서열번호 260, 서열번호 261 및 서열번호 262, 서열번호 271, 서열번호 272, 서열번호 273, 서열번호 274, 서열번호 275 및 서열번호 276에 제시된 것의 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 상기 서열과 적어도 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산을 갖는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하거나 이들로 이루어진 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

[0783] xix) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로서, CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진 도메인은 다음의 돌연변이 M29X(여기서, X는 바람직하게는 L임), R145X(여기서, X는 바람직하게는 Q임) 및/또는 Q156X(여기서, X는 바람직하게는 L임) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 야생형 CLDN6의 돌연변이체를 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 결정된 바와 같이, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 측정된 T 세포-의존적 세포독성과 비교할 때, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배 더 낮은 세포독성 또는 적어도 1000배 더 낮은 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

[0784] xx) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로서, CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진 도메인은 다음의 돌연변이 M29X(여기서, X는 바람직하게는 L임), R145X(여기서, X는 바람직하게는 Q임) 및/또는 Q156X(여기서, X는 바람직하게는 L임) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 야생형 CLDN6의 돌연변이체를 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 결정된 바와 같이, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 측정된 T 세포-의존적 세포독성과 비교할 때, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배 더 낮은 세포독성 또는 적어도 1000배 더 낮은 T 세포-의존적 세포독성을 유도하고, 상기 작제물은 CLDN6을 발현시키는 표적 세포에서 T 세포를 활성화시키고 T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 있고, 상기 작제물은 X1LIVX2APX3(서열번호 667)을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 갖고, X1은 A 또는 N 중 하나이며; X2는 V 또는 E 중 하나이고; X3은 V 또는 A 중 하나인, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

[0785] xxi) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 단일 쇄 작제물인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0786] xxii) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 있어서, 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하거나 이들로 이루어진 상기 반감기 연장 도메인은 아미노에서 카복실 순서로:

[0787] 힌지-CH2-CH3-링커-힌지-CH2-CH3

[0788] 을 포함하는 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0789] xxiii) 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 CH2 도메인은 도메인 내 시스테인 이황화 브리지를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0790] xxiv) 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서,

[0791] (a) CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나 이들로 이루어지고, CD3에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어지거나;

[0792] (b) CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하거나 이들로 이루어지고, CD3에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어지거나;

[0793] (c) CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나 이들로 이루어지고, CD3에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어지거나; 또는

[0794] (d) CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하거나 이들로 이루어지고, CD3에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항

체 가변 도메인을 포함하거나 이것으로 이루어진, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0795] xxv) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진 항원-결합(에피토프-결합) 및 CD3에 결합하는 파라토프를 포함하거나 이것으로 이루어진 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 펩티드 링커를 통해 다른 도메인에 융합된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0796] xxvi) 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은, 아미노에서 카복실 순서로, 또는 카복실에서 아미노 순서로,

[0797] (a) CLDN6에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 항원-결합(에피토프-결합) 도메인;

[0798] (b) 바람직하게는 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0799] (c) CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 항원-결합(에피토프-결합) 도메인

[0800] 을 포함하거나, 이들로 이루어진, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0801] xxvii) xxvi)에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은, 아미노에서 카복실 순서로, 또는 카복실에서 아미노 순서로 또는 CLDN6에 결합하는 파라토프를 포함하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인과 CD3에 결합하는(파라토프를 포함하는) 항원-결합(에피토프-결합) 도메인 사이에,

[0802] (a) 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0803] (b) 제3 도메인의 제1 폴리펩티드 단량체;

[0804] (c) 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0805] (d) 상기 제3 도메인의 제2 폴리펩티드 단량체

[0806] 를 더 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0807] xxviii) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427 및 430, 특히, 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 더 구체적으로는, 21, 24, 35, 38, 49, 52, 77 및 80, 및 훨씬 더 구체적으로는, 21, 35, 49 및 77에 제시된 서열 중 어느 하나에 제시된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0808] xxix) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 670, 671 및/또는 672에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VH 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0809] xxx) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 673, 674 및/또는 675에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0810] xxxi) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 670, 671, 672, 673, 674 및/또는 675에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VH 및 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0811] xxxii) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 676에 제시된 바와 같은 VH 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0812] xxxiii) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 677에 제시된 바와 같은 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 작제물.

[0813] xxxiv) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 676에 제시된 바와 같은 VH 도메인 및 서열번호 677에 제시된 바와 같은 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0814] xxxv) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 678에 제시된 바와 같은 scFv 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 (파라토프를 포함하는) 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0815] xxxvi) 선행하는 항목 중 하나에 규정된 바와 같은 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

[0816] xxxvii) 항목 xxxvi)에 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0817] xxxviii) 항목 xxxvi)에서 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드로 또는 항목 xxxvii)에서 규정된 바와 같은 벡터로 형질전환되거나 또는 형질감염된 숙주 세포.

[0818] xil) 항목 i) 내지 xxxv) 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 항체 작제물의 생산 방법으로서, 상기 폴리펩티드 작제물의 발현을 허용하는 조건 하에서 항목 xxxviii)에 규정된 바와 같은 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 배양물로부터 상기 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 회수하는 단계를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 생산 방법.

[0819] xl) 항목 i) 내지 xxxv) 중 어느 하나에 규정된 바와 같거나, 항목 xxxix)의 방법에 따라서 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0820] xli) 항목 i) 내지 xxxv) 중 어느 하나에 따르거나 또는 의약으로서 사용하기 위한, 특히, 질환, 바람직하게는 신생물의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한, 항목 xxxix)의 방법에 따라 생산된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0821] xlii) 항목 xli)에 있어서, 질환 또는 신생물은 생식세포암, 특히 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 자궁암, 및 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된, 의약으로서 사용하기 위한, 특히 질환의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0822] xliii) 항목 xli)에 있어서, 상기 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0823] xliv) 항목 i) 내지 xxxv) 중 어느 하나에 규정된 바와 같은 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물, 항목 xil)의 방법에 따라 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물, 항목 xxxvi)에 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드, 항목 xxxvii)에 규정된 바와 같은 벡터 및/또는 항목 xxxviii)에 규정된 바와 같은 숙주 세포를 포함하는, 키트.

[0824] xlv) 항목 i) 내지 xxxv) 중 어느 하나에 따른, 또는 항목 xil)의 방법에 따라 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환, 종양 질환, 암 또는 면역학적 장애의 치료 또는 개선을 위한 방법으로서, 상기 질환은 바람직하게는 생식세포암, 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 자궁암, 더 구체적으로는 난소 장액낭선암종, 자궁 암육종, 자궁내막암 및 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

[0825] xlvi) 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물로서,

[0826] • 인간 CLDN6(서열번호 1)에 결합하는 도메인, 및

[0827] • 인간 CD3에 결합하는 도메인, 및

[0828] • 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 도메인

[0829] 을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0830] xlvii) 항목 xlvi)에 있어서, 상기 폴리펩티드 작제물은 T-세포 활성화 작제물인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0831] xlviii) 항목 xlvi) 및 xlvii) 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩티드 작제물은 CD69의 발현량을 결정하는 단계, CD25의 발현량을 결정하는 단계, 분비된 IL-2의 양을 결정하는 단계 및 T 세포의 세포용해 활성을 결정하는 단계를 포함하는 군으로부터 선택된 T 세포 활성화 분석에 의해 결정된 바와 같은 T-세포 활성화 폴리펩티드인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0832] xlix) 항목 xlvi) 내지 xlviii) 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 도메인은 힌지, CH2

도메인 및 CH3 도메인을 각각 포함하는 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0833] xlx) 항목 xlvi) 및 xlix) 중 어느 하나에 있어서, 상기 CLDN6에 결합하는 항원-결합 도메인은 서열번호 1의 아미노산 29 내지 81(UniProt 엔트리 P56747)에 대응하는 인간 CLDN6 내의 에피토프에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0834] xlxi) 항목 xlvi) 및 xlx) 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 제1 항원-결합 도메인은 서열번호 1의 아미노산 138 내지 160(UniProt 엔트리 P56747)에 대응하는 인간 CLDN6 내의 에피토프에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0835] xlxii) 항목 xlvi) 및 xlxi) 중 어느 하나에 있어서, 상기 도메인은 서열번호 9에 제시된 CLDN6의 세포외 루프 1(ECL1)에서 서열번호 1의 아미노산 29 내지 39 및/또는 서열번호 10에 제시된 바와 같은 CLDN6의 세포외 루프 2(ECL2)에서 서열번호 1의 아미노산 151 내지 160에 의해 CLDN6에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0836] xlxiii) 항목 xlvi) 및 xlxii) 중 어느 하나에 있어서, CD3에 결합하는 상기 도메인은 인간 및 마카카 CD3ε 쇄의 세포외 에피토프에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0837] xlxiv) 항목 xlvi) 및 xlxiii) 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 도메인은 CLDN6에 결합하는 도메인을 포함하는 폴리펩티드 작제물 또는 항체 또는 유도체 또는 이들의 단편과 동일한 CLDN6 상의 에피토프에 결합하되, 도메인은 하기 a) 내지 s)에 도시되며, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 매우 바람직한 군으로부터 선택된 가변 중쇄(VH)의 상보성 결정 영역 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및/또는 가변 경쇄(VL)의 상보성 결정 영역 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물:

[0838] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0839] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0840] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0841] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0842] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0843] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0844] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0845] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0846] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을

포함하는 VL 영역;

[0847] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0848] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0849] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0850] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0851] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0852] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0853] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0854] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0855] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0856] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

[0857] xlxv) 항목 xlvi) 및 xlxiv) 중 어느 하나에 있어서, 인간 CD3 엡실론에 결합하는 상기 도메인은 또한 비단원숭이 또는 다람쥐 원숭이 CD3 엡실론에 결합하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0858] xlxvi) 항목 xlvi) 및 xlxv) 중 어느 하나에 있어서,

[0859] a) 폴리펩티드는 단일 쇄 작제물이고/이거나,

[0860] b) CLDN6에 결합하는 도메인은 scFv의 형식이고/이거나,

[0861] c) CD3에 결합하는 도메인은 scFv의 형식이고/이거나,

[0862] d) 도메인이 링커를 통해 연결되고/되거나,

[0863] e) 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은 장기간의 혈청 반감기를 제공하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0864] xlxvii) 항목 xlvi) 및 xlxvi) 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 상기 도메인은 CLDN1, CLDN2, CLDN3, CLDN4, CLDN9 및/또는 CLDN18.1/CLDN18.2에 결합하지 않는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0865] xlxviii) 항목 xlvi) 및 xlxvii) 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 도메인은 하기 a) 내지 s)에 도시

되며, a) 내지 d), n) 및 s)가 바람직하며, a) 내지 c), e) 및 s)가 매우 바람직한 군으로부터 선택된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물:

[0866] a) 서열번호 13에 제시된 CDR-H1, 서열번호 14에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 15에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 16에 제시된 CDR-L1, 서열번호 17에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 18에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0867] b) 서열번호 27에 제시된 CDR-H1, 서열번호 28에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 29에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 30에 제시된 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 32에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0868] c) 서열번호 41에 제시된 CDR-H1, 서열번호 42에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 44에 제시된 CDR-L1, 서열번호 45에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 46에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0869] d) 서열번호 55에 제시된 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 57에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 58에 제시된 CDR-L1, 서열번호 59에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 60에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0870] e) 서열번호 69에 제시된 CDR-H1, 서열번호 70에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 71에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 72에 제시된 CDR-L1, 서열번호 73에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 74에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0871] f) 서열번호 83에 제시된 CDR-H1, 서열번호 84에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 85에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 86에 제시된 CDR-L1, 서열번호 87에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 88에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0872] g) 서열번호 97에 제시된 CDR-H1, 서열번호 98에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 99에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 100에 제시된 CDR-L1, 서열번호 101에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 102에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0873] h) 서열번호 111에 제시된 CDR-H1, 서열번호 112에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 113에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 114에 제시된 CDR-L1, 서열번호 115에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 116에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0874] i) 서열번호 125에 제시된 CDR-H1, 서열번호 126에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 127에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 128에 제시된 CDR-L1, 서열번호 129에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 130에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0875] j) 서열번호 139에 제시된 CDR-H1, 서열번호 140에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 141에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 142에 제시된 CDR-L1, 서열번호 143에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 144에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0876] k) 서열번호 153에 제시된 CDR-H1, 서열번호 154에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 155에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 156에 제시된 CDR-L1, 서열번호 157에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 158에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0877] l) 서열번호 167에 제시된 CDR-H1, 서열번호 168에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 169에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 170에 제시된 CDR-L1, 서열번호 171에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 172에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0878] m) 서열번호 181에 제시된 CDR-H1, 서열번호 182에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 183에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 184에 제시된 CDR-L1, 서열번호 185에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 186에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0879] n) 서열번호 195에 제시된 CDR-H1, 서열번호 196에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 197에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 198에 제시된 CDR-L1, 서열번호 199에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 200에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0880] o) 서열번호 209에 제시된 CDR-H1, 서열번호 210에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 211에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 212에 제시된 CDR-L1, 서열번호 213에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 214에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0881] p) 서열번호 223에 제시된 CDR-H1, 서열번호 224에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 225에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 226에 제시된 CDR-L1, 서열번호 227에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 228에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0882] q) 서열번호 237에 제시된 CDR-H1, 서열번호 238에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 239에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 240에 제시된 CDR-L1, 서열번호 241에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 242에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0883] r) 서열번호 251에 제시된 CDR-H1, 서열번호 252에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 253에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 254에 제시된 CDR-L1, 서열번호 255에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 256에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

[0884] s) 서열번호 265에 제시된 CDR-H1, 서열번호 266에 제시된 CDR-H2 및 서열번호 267에 제시된 CDR-H3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 268에 제시된 CDR-L1, 서열번호 269에 제시된 CDR-L2 및 서열번호 270에 제시된 CDR-L3을 포함하는 VL 영역.

[0885] xlxix) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 도메인은 서열번호 11, 서열번호 25, 서열번호 39, 서열번호 53, 서열번호 67, 서열번호 81, 서열번호 95, 서열번호 109, 서열번호 123, 서열번호 137, 서열번호 151, 서열번호 165, 서열번호 179, 서열번호 193, 서열번호 207, 서열번호 221, 서열번호 235, 서열번호 249 또는 서열번호 263에 제시된 서열을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함하되,

[0886] 상기 VH 영역 아미노산 서열은 프레임워크 및/또는 초가변 영역에서 하나 또는 여러 아미노산 잔기의 하나 이상의 변형을 가질 수 있고, 단, 상기 변형된 VH 영역을 포함하는 상기 도메인은 CLDN6에 선택적으로 결합하고, 그리고

[0887] 선택적으로 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키고 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이며,

[0888] 추가로, 선택적으로, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키는 그리고 CLDN6을 발현시키는 동일한 세포 유형에서보다 1000배 초과의 효능을 갖는 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하되 CLDN6은 발현시키지 않는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이고, 그리고

[0889] 또한 추가로 선택적으로, 바람직하게는 시험관내 세포독성 분석에서 시험할 때, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시킬 수 없고 동일한 세포 유형의 CLDN6-음성 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 없는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0890] xlxix) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 도메인은 서열번호 12, 서열번호 26, 서열번호 40, 서열번호 54, 서열번호 68, 서열번호 82, 서열번호 96, 서열번호 110, 서열번호 124, 서열번호 138, 서열번호 152, 서열번호 166, 서열번호 180, 서열번호 194, 서열번호 208, 서열번호 222, 서열번호 236, 서열번호 250 또는 서열번호 264에 제시된 서열을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하되,

[0891] 상기 VL 영역 아미노산 서열은 프레임워크 및/또는 초가변 영역에서 하나 또는 여러 아미노산 잔기의 하나 이상의 변형을 가질 수 있고, 단, 상기 변형된 VL 영역을 포함하는 상기 도메인은 CLDN6에 선택적으로 결합하고, 그리고

[0892] 선택적으로 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키고 표적 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이며,

[0893] 추가로, 선택적으로, 상기 도메인은 T 세포를 활성화시키는 그리고 CLDN6을 발현시키지 않는 대조군 세포에서보다 500배 초과의 효능을 갖는 T 세포-의존적 세포독성을 유도하는 능력을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분이고, 이들 세포는 선택적으로 CLDN9를 발현시키며, 다만

[0894] 또한 추가로 선택적으로, 바람직하게는 시험관내 세포독성 분석에서 시험할 때, 상기 도메인은 T 세포를 활성화

시킬 수 없고 동일한 세포 유형의 CLDN6-음성 세포에서 T 세포-의존적 세포독성을 유도할 수 없는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 부분인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0895] xlxx) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 도메인은 서열번호 11+12, 서열번호 25+26, 서열번호 39+40, 서열번호 53+54, 서열번호 67+68, 서열번호 81+82, 서열번호 95+96, 서열번호 109+110, 서열번호 123+124, 서열번호 137+138, 서열번호 151+152, 서열번호 165+166, 서열번호 179+180, 서열번호 193+194, 서열번호 207+208, 서열번호 221+222, 서열번호 235+236, 서열번호 249+250 또는 서열번호 263+264에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 VH 영역과 VL 영역의 쌍을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0896] xlxxi) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 도메인은 서열번호 19, 서열번호 22, 서열번호 33, 서열번호 36, 서열번호 47, 서열번호 50, 서열번호 61, 서열번호 64, 서열번호 75, 서열번호 78, 서열번호 89, 서열번호 92, 서열번호 103, 서열번호 106, 서열번호 117, 서열번호 120, 서열번호 131, 서열번호 134, 서열번호 145, 서열번호 148, 서열번호 159, 서열번호 162, 서열번호 173, 서열번호 176, 서열번호 187, 서열번호 190, 서열번호 201, 서열번호 204, 서열번호 215, 서열번호 218, 서열번호 229, 서열번호 232, 서열번호 243, 서열번호 246, 서열번호 257 또는 서열번호 260, 서열번호 271 또는 서열번호 274에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0897] xlxxii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37 및 서열번호 38, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51 및 서열번호 52, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65 및 서열번호 66, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 및 서열번호 80, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 및 서열번호 94, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 서열번호 107 및 서열번호 108, 서열번호 117, 서열번호 118, 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121 및 서열번호 122, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134, 서열번호 135 및 서열번호 136, 서열번호 145, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 148, 서열번호 149 및 서열번호 150, 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 162, 서열번호 163 및 서열번호 164, 서열번호 173, 서열번호 174, 서열번호 175, 서열번호 176, 서열번호 177 및 서열번호 178, 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189, 서열번호 190, 서열번호 191 및 서열번호 192, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205 및 서열번호 206, 서열번호 215, 서열번호 216, 서열번호 217, 서열번호 218, 서열번호 219 및 서열번호 220, 서열번호 229, 서열번호 230, 서열번호 231, 서열번호 232, 서열번호 233 및 서열번호 234, 서열번호 243, 서열번호 244, 서열번호 245, 서열번호 246, 서열번호 247 및 서열번호 248, 서열번호 257, 서열번호 258, 서열번호 259, 서열번호 260, 서열번호 261 및 서열번호 262, 서열번호 271, 서열번호 272, 서열번호 273, 서열번호 274, 서열번호 275 및 서열번호 276에 제시된 것의 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 상기 서열과 적어도 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산을 갖는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

[0898] xlxxiii) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로서, CLDN6에 결합하는 도메인은 다음의 돌연변이 M29X(여기서, X는 바람직하게는 L임), R145X(여기서, X는 바람직하게는 Q임) 및/또는 Q156X(여기서, X는 바람직하게는 L임) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 야생형 CLDN6의 돌연변이체를 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 결정된 바와 같이, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 측정된 T 세포-의존적 세포독성과 비교할 때, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배 더 낮은 세포독성을 유도하는, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

[0899] xlxxiv) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로서, CLDN6에 결합하는 도메인은 다음의 돌연변이 M29X(여기서, X는 바람직하게는 L임), R145X(여기서, X는 바람직하게는 Q임) 및/또는 Q156X(여기서, X는 바람직하게는 L임) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 야생형 CLDN6의 돌연변이체를 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 결정된 바와 같이, 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CLDN6을 발현시키는 세포를 이용하는 시험관내 분석에서 측정된 T 세포-의존적 세포독성과 비교할 때, 적어도 100배, 적어도 250배, 적어도 500배 더 낮은 세포독성을 유도하고, 상기 작제물은 CLDN6을 발현시키는 표적 세포에서 T 세포를 활성화시키고 세포독성을 유도할 수 있고, 상기 작제물은 X1LIVX2APX3(서열번호 667)을 포함하는 중쇄 CDR3 서열을 갖고, X1은 A 또는 N 중 하나이며; X2는 V 또는 E 중 하나이고; X3은 V 또는 A 중 하나인, 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물.

[0900] xlxxv) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 단일 쇄 작제물인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0901] xlxxvi) 앞서 언급한 항목 중 어느 하나에 있어서, 2개의 폴리펩티드 단량체를 포함하는 상기 반감기 연장 도메인은 아미노에서 카복실 순서로,

[0902] 힌지-CH2-CH3-링커-힌지-CH2-CH3

[0903] 을 포함하는 힌지, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0904] xlxxvii) 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 CH2 도메인은 도메인 내 시스테인 이황화 브리지를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0905] xlxxviii) 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서,

[0906] (i) CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나;

[0907] (ii) CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하거나;

[0908] (iii) CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 2개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하거나; 또는

[0909] (iv) CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하고, CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 1개의 항체 가변 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0910] xlxxix) 선행하는 항목 중 하나에 있어서, CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 및 CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인은 펩티드 링커를 통해 다른 도메인에 융합된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0911] xlxxx) 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은, 아미노에서 카복실 순서로, 또는 카복실에서 아미노 순서로,

[0912] (a) CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인;

[0913] (b) 펩티드 링커, 특히 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0914] (c) CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인

[0915] 을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0916] xlxxxi) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물은, 아미노에서 카복실 순서로, 또는 카복실에서 아미노 순서로 또는 CLDN6에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인과 CD3에 결합하는 항원-결합(에피토프-결합) 도메인 사이에,

[0917] (a) 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커;

[0918] (b) 제3 도메인의 제1 폴리펩티드 단량체;

[0919] (c) 서열번호 563 내지 575로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커; 및

[0920] (d) 상기 제3 도메인의 제2 폴리펩티드 단량체

[0921] 를 더 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0922] xlxxxii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 105, 108, 119, 122, 133, 136, 147, 150, 161, 164, 175, 178, 189, 192, 203, 206, 217, 220, 231, 234, 245, 148, 259, 262, 273, 276, 287, 290, 301, 304, 315, 318, 329, 332, 343, 346, 357, 360, 371, 374, 385, 388, 399, 402, 413, 416, 427 및 430, 특히, 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77, 80, 91, 94, 더 구체적으로는, 21, 24, 35, 38, 49, 52, 77 및 80, 및 훨씬 더 구체적으로는, 21, 35, 49 및 77에

제시된 서열 중 어느 하나에 제시된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0923] xlxxxiii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 670, 671 및/또는 672에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VH 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0924] xlxxxiv) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 673, 674 및/또는 675에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0925] xlxxxv) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 다음의 서열번호 670, 671, 672, 673, 674 및/또는 675에 제시된 바와 같은 CDR 서열 중 적어도 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VH 및 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0926] xlxxxvi) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 676에 제시된 바와 같은 VH 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0927] xlxxxvii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 677에 제시된 바와 같은 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0928] xlxxxviii) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 676에 제시된 바와 같은 VH 도메인 및 서열번호 677에 제시된 바와 같은 VL 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0929] xlxxxix) 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 678에 제시된 바와 같은 scFv 도메인을 포함하는 CD3에 결합하는 도메인을 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0930] xc) 선행하는 항목 중 하나에 규정된 바와 같은 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

[0931] ixc) 항목 xc)에 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0932] iiivc) 항목 xc)에서 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드로 또는 항목 ixc)에서 규정된 바와 같은 벡터로 형질전환되거나 또는 형질감염된 숙주 세포.

[0933] iivc) 선행하는 항목 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 항체 작제물의 생산 방법으로서, 상기 폴리펩티드 작제물의 발현을 허용하는 조건 하에서 항목 iiivc)에 규정된 바와 같은 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 배양물로부터 상기 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 회수하는 단계를 포함하는, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물의 생산 방법.

[0934] ivc) 선행하는 항목 중 어느 하나에 규정된 바와 같거나, 청구범위 iivc)의 방법에 따라서 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0935] vc) 선행하는 항목 중 어느 하나에 따르거나 또는 의약으로서 사용하기 위한, 특히, 질환, 바람직하게는 신생물의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한, 청구범위 iivc)의 방법에 따라 생산된, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0936] vic) 청구범위 vc)에 있어서, 질환 또는 신생물은 생식세포암, 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 자궁암, 및 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된, 의약으로서 사용하기 위한, 특히 질환의 예방, 치료 또는 개선에서 사용하기 위한 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0937] viic) 청구범위 vc)에 있어서, 상기 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종인, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물.

[0938] viiic) 선행하는 항목 중 어느 하나에 규정된 바와 같은 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물, 청구범위 vc의 방법에 따라 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물, 상기 항목에 규정된 바와 같은 폴리뉴클레오티드, 벡터 및/또는 숙주 세포를 포함하는, 키트.

[0939] ic) 상기 항목 중 어느 하나에 따른, 또는 상기에 따른의 방법에 따라 생산된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 작제물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환, 종양 질환, 암 또는 면역학적 장애

의 치료 또는 개선을 위한 방법으로서, 상기 질환은 바람직하게는 생식세포암, 난소암, 특히 난소 선암종 및 난소 기형암종, 자궁암, 더 구체적으로는 난소 장액낭선암종, 자궁 암육종, 자궁내막암 및 소세포 폐암(SCLC) 및 비소세포 폐암(NSCLC), 특히 편평 세포 폐암종 및 선암종을 비롯한 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

[0940] 용어 "작제물"이 도면에서 사용되는 경우, 상기 용어는 나타낸 바와 같은 본 발명의 사용되는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 또는 이의 대조군을 지칭한다.

[0941] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 명백히 달리 나타내지 않는 한 복수의 언급 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "시약"에 대한 언급은 하나 이상의 이러한 상이한 시약을 포함하고, "방법"에 대한 언급은 본 명세서에 기술된 방법에 대해 변형되거나 대체될 수 있는 당업자에게 공지된 동등한 단계 및 방법에 대한 언급을 포함한다.

[0942] 달리 나타내지 않는 한, 일련의 요소 앞의 용어 "적어도"는 일련의 모든 요소를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 본 명세서에 기술된 본 발명의 구체적 실시형태에 대한 많은 균등물을 인식하거나, 통상적 실험만으로도 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명에 포함시키고자 한다.

[0943] 용어 "및/또는"은 본 명세서에서 어디에 사용되거나 "및", "또는" 및 "상기 용어에 연결되는 요소의 모든 임의의 다른 조합"의 의미를 포함한다.

[0944] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 ±20% 이내, 바람직하게는 ±15% 이내, 더욱 바람직하게는 ±10% 이내, 가장 바람직하게는 ±5% 이내를 의미한다. 이는 또한 구체적인 값을 포함하며, 예를 들어, "약 50"은 값 "50"을 포함한다.

[0945] 본 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다" 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형은, 정해진 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 군을 포함하지만, 다른 어떤 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하지 않음을 암시하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서 사용될 때 용어 "포함하는(comprising)"은 용어 "함유하는(containing)" 또는 "포함하는(including)" 또는 때때로 본 명세서에서 사용되는 용어 "갖는(having)"으로 대체될 수 있다.

[0946] 본 명세서에서 사용될 때, "이루어진"은 청구범위 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 제외한다. 본 명세서에서 사용될 때, "본질적으로 구성된"은 청구범위의 기본적이고 신규한 특징에 실질적으로 영향을 미치지 않는 물질 또는 단계를 제외하지 않는다.

[0947] 본 명세서의 각 경우에, 임의의 용어 "포함하는", "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진"은 다른 두 용어 중 어느 하나로 대체될 수 있다.

[0948] 위의 설명 및 아래의 실시예는 예시적인 방식을 제공하지만, 본 발명은 본 명세서에서 기술되는 특정 방법론, 기법, 프로토콜, 물질, 시약, 물질 등으로 제한되지 않고, 따라서 달라질 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어는 구체적 실시형태만을 설명하는 역할을 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 청구범위에 의해서만 정해지는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 양상은 독립항에 제공된다. 본 발명의 일부 선택적인 특징은 종속항에 제공된다.

[0949] 위에서든 또는 아래에서든 간에, 본 명세서의 내용 전체에 걸쳐 인용되는 모든 간행물 및 특허(모든 특허, 특허 출원, 과학 간행물, 제조자의 설명서, 지침서 등을 포함함)는 그 전체가 본 명세서에서 참조로 포함된다. 본 명세서에서의 어느 것도 본 발명이 선행 발명에 의한 이러한 개시보다 선행할 권리가 없다는 인정으로 해석되지 않을 것이다. 참조로 포함된 자료가 본 명세서와 모순되거나 일치하지 않을 경우, 본 명세서가 임의의 이러한 자료를 대체할 것이다.

[0950] 본 발명 및 이의 이점의 더 양호한 이해는, 단지 예시적인 목적을 위해 제공되는 하기 실시예로부터 얻어질 것이다. 실시예는 어떤 방식으로도 본 발명의 범주를 제한하려는 의도가 아니며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면의 간단한 설명

[0951] 도 1은 에피토프 맵핑 분석 결과는 나타낸다. 최상단 행은 CLDN4(파선 그래프) 및 CLDN6(연속 그래프) 중 하나 및 키메라 단백질의 구조 표현을 제공하며, 이는 각각의 CLDN4 영역에 의해 대체된 CLDN6의 다양한 영역을 나타낸다. 위로부터 두 번째 및 세 번째 행은 이소타입 대조군 및 항-CLDN4-Ab 및 항-CLDN6-Ab(5 ㎍/㎖ 이소타입 대

조군(R&D IC003P) +5 ㎍/㎖ 항-CLDN4-ab(클론 382321 R&D MAB4219)를 이용하는 FACS 분석 결과를 나타낸다. 2개의 좌측 FACS 결과는 CLDN4도 CLDN6도 발현시키지 않는 세포가 CLDN-4 또는 CLDN-6을 면역 특이적으로 검출하는 항체 중 하나에 의해 인식되지 않는다는 것을 나타낸다. 하단의 4개의 행은 1차 결합제(5 ㎍/㎖ CLDN6-폴리펩티드/폴리펩티드 작제물)로서 본 발명의 4개의 상이한 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 또는 대조군인 4개의 리드 후보: 서열번호 343, 서열번호 35, 서열번호 21 및 서열번호 105(상단에서 하단까지)로서 2% FCS와 함께 PBS를 이용하는 FACS 분석 결과를 나타낸다. 2차 결합제로서, 1:50 항-hu Fcy-PE(Jacks.Imm.Res. 109-116-98)를 사용한다. E1A 및 E2B 영역은 CLDN6에 대한 본 발명의 일부 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 결합에 특히 중요하다. 세로축 상에서(x-축) 숫자 0, 20, 40, 60, 80 및 100이 제시된다. 가로축 상에서(y-축) 값 10^1, 10^2, 10^3, 10^4 및 10^5가 표시된다.

도 2는 10:1 비의 표적 세포 및 표시된 농도의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물과 함께 인큐베이션시킨 인간 pan T 세포의 실험 결과를 나타낸다. 48시간 후에, 세포 생존도를 Cell Titer-gloassay로 측정하였고, 세포독성 백분율을 계산하였다. 그래프는 중복 샘플에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다(2회 초과의 독립적 실험을 실행함). GraphPad Prism을 이용하여 데이터를 분석하였다. 유사하게, 선행기술 항체(A3E-20; WO 2009/087978에 개시됨)에 기반하여 폴리펩티드 작제물을 이용하여 실험을 수행하였다. 서열번호 21, 24, 217, 147, 119, 및 90의 CLDN6 작제물은 A3E-20-기반 폴리펩티드 작제물보다 더 강력하고; 본 발명에 따른 CLDN6xCD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 CLDN9에 비해 CLDN6에 대해 3000배 초과의 선택성을 갖는다. 도 2a = PA-1 세포; 도 2b = CHO-CLDN6; 도 2c = CHO-CLDN9.

도 3은 본 발명에 따른 상이한 CD3 결합 모이어티 CLDN6XI2C 및 CLDN6XI2E 분자(서열번호 21 및 24)를 갖는 CLDN6에 선택적으로 결합하는 작제물의 동등한 활성; CLDN6-의존적 세포독성 활성을 나타낸다. 인간 pan T 세포를 10:1 비의 표적 세포 및 표시된 농도의 폴리펩티드 작제물과 함께 인큐베이션시켰다. 48시간 후에, 세포 생존도를 Cell Titer-gloassay로 측정하였고, 세포독성 백분율을 계산하였다. 그래프는 중복 샘플에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다(2회 초과의 독립적 실험을 실행함). GraphPad Prism을 이용하여 데이터를 분석하였다. 본 발명에 따른 CLDN6xI2C 분자 및 CLDN6xI2E 분자(서열번호 21 및 24)는 동등한 시험관내 세포독성 활성을 갖고; 분자 둘 다 CLDN6-발현 세포(도 3a) 및 도 3b))의 사멸에 대해 특이성을 나타낸다.

도 4는 5:1 비의 상이한 표적 세포 및 표시된 농도의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물과 함께 인큐베이션시킨 인간 PBMC의 결과를 나타낸다. 48시간 후에, 세포 생존도를 유세포분석 기반 분석에 의해 측정하였고, 세포독성 백분율을 계산하였다. 그래프는 3명의 PBMC 공여자로부터의 대표적인 데이터를 나타낸다(2회 초과의 독립적 실험을 실행함). GraphPad Prism을 이용하여 데이터를 분석하였다. 검은색 선, CLDN6xI2C(서열번호 24); 회색 선, CLDN6xI2E(서열번호 21). 숫자(#150, #156, #158)는 인간 PBMC의 3명의 상이한 공여자를 지칭한다(도 4a 내지 도 4f). 사용한 세포주는 위의 그래프를 나타낸다(도 4a: COV-362, 도 4b: LCLC-97TIM1, 도 4c: NCI-H322, 도 4d: NCI-H1435, 도 4e: OV-90 및 도 4f: OVCAR-3).

도 5는 CHO-CLDN6 및 CHO-CLDN9 세포와 함께 인큐베이션시킨 CLDN6 HLE BiTE (I2C)(서열번호 24)의 상이한 농도 범위 결과를 나타낸다. CHO-CLDN6 및 CHO-On 세포 결합을 유세포분석에 의해 평가하였다. CHO-CLDN6(좌): 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); CHO-CLDN9(우): 파선 = 래트 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN9 항체(Abcam, ab187116, YD4E9 클론); 2차 항체(BV421 channel, BD Biosciences)

도 6 내지 도 8은 CLDN6 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 IHC에 의해 저수준의 CLDN6 발현을 나타내는 상이한 유형의 표적 세포에 대해 세포독성 활성을 갖는다는 것을 나타낸다. 도 6a: CHO-CLDN6: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC channel, Jackson ImmunoResearch); 도 6b: OVCAR-3: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC channel, Jackson ImmunoResearch); 도 6c: COV-362: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC channel, Jackson ImmunoResearch); 도 6d: NCI-H322: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차 항체(BV421 channel, BD Biosciences); 도 7a 및 도 7b: PA-1: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC channel, Jackson ImmunoResearch); 도 7c 및 도 7d: OVCAR-3: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC

channel, Jackson ImmunoResearch); 도 7e 및 도 7f: OAW28: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC channel, Jackson ImmunoResearch); 도 7g 및 도 7h: LCLC-97TM1: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC channel, Jackson ImmunoResearch); 도 7i 및 도 7j: NCI-H1435: 파선 = 마우스 이소타입 대조군(BD Biosciences), 실선 = 항-CLDN6 항체(Creative Biolabs, TAB-510LC, AE3-20 클론에 기반); 2차(APC channel, Jackson ImmunoResearch).

도 9 - 확립된 OVCAR-3 이종이식 종양에 대한 항종양 효능

도 10은 T 세포-활성화 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 특징적인 관여의 결함이 탐색적 독성 연구에서 관찰되었다는 것을 나타낸다.

도 11은 본 발명에 따른 CLDN6 HLE 폴리펩티드 작제물(서열번호 24)이 비인간 영장류에서 연장된 반감기를 갖는다는 것을 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0952] **실시예 1 - CLDN6 결합제 생성**

[0953] 하이브리도마 생성

[0954] 비장 및 림프절로부터 풀링된 림프구는 IgG+ B-세포를 풍부화시킨 후에 마우스 P3 골수종 세포와의 전기 세포융합이 이어진다. 융합된 하이브리도마 세포를 히알루론산(HA) 선택 배지에서 2 내지 5일 동안 배양시키고, 이어서, 96-웰 배양물 플레이트 상에 플레이팅하고, 2주 동안 배양시켜 고갈된 상청액(ESN)을 생성한다.

[0955] 선별 및 서열 분석

[0956] 1차 선별에서, 837개의 인간 CLDN6 세포 상 결합 하이브리도마는 형광 마이크로볼륨 분석 기술(Fluorescent Microvolume Assay Technology: FMAT)을 이용하여 확인한다. 유세포분석을 통한 두 번째 후기 1차 선별은 또한 사이노몰거스 원숭이 CLDN6을 일시적으로 발현시키는 293T에 결합하는 이들 하이브리도마 중 776개를 확인한다. 837개의 CLDN6 결합 하이브리도마를 추가로 특성규명하기 위해, 최고의 사멸 활성을 갖는 288개의 하이브리도마 중 최종 후보자에 대해 PA-1 세포에 대해 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC) 활성에 의해 ESN을 시험한다. 대부분의 이들 하이브리도마는 CLDN6을 발현시키는 OVCAR3 세포의 ADCC 사멸을 나타낸다. 이들 하이브리도마의 ESN은, 세포 표면 상에서 인간 CLDN3, CLDN4, CLDN8 또는 CLDN9를 일시적으로 발현시키는 293 T 세포에 대한 교차 반응성 결합에 대해 추가로 특성규명한다.

[0957] 종합하면, PA-1 및 OVCAR3 세포주에서 ADCC 사멸의 기준에 기반하여 확인된 20개의 하이브리도마 계통은 CLDN3, CLDN4 및 CLDN8에 대해 교차 반응성을 나타내지 않는다. 이들 하이브리도마를 서열분석한 후에 재조합 mAb 생성 및 규모확장이 이어진다. 이들 항체는 특히 서열 정량화 및 결합 특성을 나타낸 3개의 클론을 포함하였고, scFv 및 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물로의 전환을 위해 선택하였다.

[0958] 항-CLDN6 폴리펩티드 작제물 생성

[0959] 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 결합제를 표적화하는 항-CLDN6의 조립체를 유전자 합성에 의해 수행한다. 더 상세하게는: 항-CLDN6 중쇄의 VH 및 항-CLDN6 경쇄 DNA의 VL은 하이브리도마 클론으로부터 유래된다. VH의 44번 위치 및 VL의 100번 위치(Kabat 넘버링) 아미노산을 시스테인으로 바꾸고, 이는 표적 결합제를 안정화시키는 추가적인 이황화 결합을 초래한다. 예를 들어, 4개의 글리신 및 세린(G4S1)3-링커의 3개의 반복부로 이루어진 링커를 VL과 VH 사이에 삽입되어 단일 쇄 단편 가변(scFv)을 생성할 수 있다. Kozak 공통 서열 내에 함입된 개시 서열을 함유하는 인간 IgG 중쇄 신호 펩티드는 항-CLDN6 결합제의 N-말단에 첨가될 수 있다. 조립된 항-CLDN6 표적 결합제는 항-CD3ε 특이적 scFv-결합제와의 결합에 의해 재조합 이중특이성 단일쇄 결합제 형식으로 전환되며, 이는 인간 서열이며 인간 및 마카크 CD3ε와 교차 반응성이다. 이들 작제물에서, 항-CD3ε scFv는 프레임에서 부착된 C-말단의 중단 코돈을 갖는 단일 쇄 Fc(scFc) 반감기 연장(HLE) 모이어티에 융합된다. 인간 항-CLDN6 결합제는 포유류 발현 벡터에서 항-CD3ε 결합제 및 scFc와 결합된다. 인간 항-CLDN6 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 중 일부는 도메인 배열 VL CLDN6 - (G4S1)3 -VH CLDN6 - S1G4S1 - VHCD3 - 펩티드 링커(G4S1)3 - VLCD3 - 펩티드 링커(G4) - Fc - (G4S1)6 - Fc를 갖고; 나머지는 도메인 배열 VH (CLDN6) - (G4S)3 - VL (CLDN6) - 펩티드 링커(SG4S) - VH (CD3) - (G4S)3 - VL (CD3) - 펩티드 링커(G4) - Fc - (G4S)6 - Fc를 갖는다.

[0960] 항-CLDN6 결합제의 예시적인 서열 최적화

[0961] 합리적 설계에 기반하여, 서열 최적화 접근을 수행하였다. 더 나아가, LC 셔플링 접근을 수행하여, 899개 CLDN6 결합 클론의 클론 히트픽(hitpick) 레퍼토리를 이용하여 선택된 폴리펩티드 작제물 클론의 결합 및 단백질 특성을 추가로 개선시켰다. 이 레퍼토리의 경우, PCR 프라이머를 이용하여 인간 경쇄 V카파 가변 영역의 라이브러리를 수행하고, 선택된 폴리펩티드 작제물 클론 CLDN6의 VH를 함유하는 파지미드 pComb3H5BHis(WO 99/25818; *Sac1-Spe1* 분해)와 결찰시켰다. 이어서, 얻어진 조합 Ig 경쇄 가변 항체 라이브러리를 이콜라이 TG1로 형질전환시키고, 한천 상에 플레이팅하고, 유세포분석 측정에서 인간 CLDN6 및 인간 CLDN9에 대한 결합을 위해 단일 클론을 선별하였다. 이를 위하여, scFv 분자를 함유하는 단일 콜로니의 원형질막 주위 세포 추출물을 CLDN6 형질감염 CHO-세포 또는 CLDN9 형질감염 CHO 세포 상에서 인큐베이션시키고, 마우스 항-Flag 항체 및 R-피코에리트린-접합 염소 항-마우스 Fcγ-Alexa488 2차 항체에 의해 결합을 검출하였다. FACSCanto II(BD Biosciences, 독일 하이델베르크 소재) 상에서 샘플을 측정하였다.

[0962] 선별 접근에서, 클론을 확인하고, 위에 기재한 합리적 설계 최적화 접근과 조합하고, 예를 들어, 서열번호 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77 및 80에 도시한 바와 같이 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물에 대한 표적 결합을 야기하였다.

[0963] CLDN6 이중특이성 작제물 시험관내 친화도의 평가

[0964] CLDN6 이중특이성 작제물의 세포 기반 친화도를 비선형 회귀(1개의 부위-특이적 결합) 분석에 의해 결정한다. 인간 CLDN6을 발현시키는 CHO 세포를 16시간 동안 4℃에서 감소된 농도의 CLDN6 이중특이성 작제물(400 nM, 단계 1:2, 11 단계)와 함께 인큐베이션시킨다. 결합된 CLDN6 이중특이성 작제물을 Alexa Fluor 488-접합 AffiniPure Fab 단편 염소 항-인간 IgG(H+L; Jackson ImmunoResearch)로 검출하였다.

[0965] 고정된 세포를 DRAQ5, Far-Red 형광 생-세포 투과 DNA 염료로 염색하고, 신호를 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 검출하였다. GraphPad Prism 소프트웨어(Graph Pad)에서의 1 부위 특이적 결합 평가 도구를 이용하여 각각의 평형 해리 상수(Kd) 값을 계산하였다.

[0966] 세포독성 활성

[0967] 수혈을 위한 혈액을 수집하는 혈액 은행의 부산물인 풍부화된 림프구 제제(연층)로부터의 Ficoll 밀도 구배 원심분리에 의해 인간 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)를 준비한다. 지역 혈액 은행에 의해 연층을 공급하고, PBMC를 혈액 수집과 동일한 날에 준비하였다. 피콜 밀도 원심분리 및 둘베코(Dulbecco) PBS(Gibco)에 의한 광범위 세척 후에, 남아있는 적혈구를 적혈구 용해 완충제(155 mM NH_4Cl, 10 mM $KHCO_3$, 100 μM EDTA)와 함께 인큐베이션을 통해 PBMC로부터 제거하였다. PBMC를 100 X g에서 원심분리 시 상청액을 통해 혈소판을 제거하였다. 남아있는 림프구는 주로 B 림프구, T 림프구, NK 세포 및 단핵구를 포함한다. 10% FCS(Gibco)가 있는 RPMI 배지(Gibco) 내 37℃/5% O_2에서 배양물 중에서 PBMC를 유지하였다.

[0968] CD14+ 및 CD56+ 세포의 고갈

[0969] CD14+ 세포의 고갈을 위해, 인간 CD14 MicroBeads(Milteny Biotec, MACS, #130-050-201)을 사용하고, NK 세포의 고갈을 위해, 인간 CD56 MicroBeads(MACS, #130-050-401)를 사용하였다. PBMC를 계수하고, 실온에서 300×g으로 10분 동안 원심분리시켰다. 상청액을 버리고 나서, 세포 펠렛을 MACS 단리 완충제[80 ㎕/107개 세포; PBS(Invitrogen, #20012-043), 0.5%(v/v) FBS(Gibco, #10270-106), 2 mM EDTA(Sigma-Aldrich, #E-6511)]에서 재현탁시켰다. CD14 마이크로비드 및 CD56 마이크로비드(20 ㎕/107개 세포)를 첨가하고 나서, 15분 동안 4 내지 8℃에서 인큐베이션시켰다. 세포를 MACS 단리 완충제(1 내지 2 ㎖/107개 세포)로 세척하였다. 원심분리 후에(상기 참조), 상청액을 버리고 나서, 세포를 MACS 단리 완충제(500 ㎕/108개 세포)에서 재현탁시켰다. 이어서, LS 칼럼(Miltenyi Biotec, #130-042-401)을 이용하여 CD14/CD56 음성 세포를 단리시켰다. RPMI 완전 배지, 즉, 필요할 때까지 인큐베이터 내 37℃에서 10% FBS(Biochrom AG, #S0115), 1x 비필수 아미노산(Biochrom AG, #K0293), 10 mM 헤페스(Hepes) 완충제(Biochrom AG, #L1613), 1 mM 피루브산나트륨(Biochrom AG, #L0473) 및 100 U/㎖ 페니실린/스트렙토마이신(Biochrom AG, #A2213)으로 보충한 RPMI1640(Biochrom AG, #FG1215)에서 CD14+/CD56+ 세포 없이 PBMC를 배양시켰다.

[0970] 표적 세포 표지

[0971] 유세포 분석법 검정법으로 세포 용해를 분석하기 위해서, 형광 막 염료DiOC18(DiO)(몰레큘러 프로브스,

#V22886)를 사용하여 표적 세포로서 인간 CLDN6- 또는 마카크 CLDN6-형질감염된 CHO 세포를 표지하고, 효과기 세포로부터 이들을 구별하였다. 간략하게, 세포를 채취하고 나서, PBS로 1회 세척하고, 2%(v/v) FBS 및 막 염료 DiO(5 ㎕/106개 세포)를 함유하는 PBS 중에서 106개 세포/㎖로 조절하였다. 3분 동안 37℃에서 인큐베이션 후에, 세포를 완전 RPMI 배지에서 2회 세척하고 나서, 세포 수를 1.25X105개 세포/㎖로 조절하였다. NC-250 세포 계수기(Chemometec)를 이용하여 세포 활력을 결정하였다.

[0972] 유세포 분석 기반 분석

[0973] CLDN6 이중 특이성 작제물의 연속 희석물의 존재 하에서 사이노몰거스 또는 인간 CLDN6-형질감염된 CHO 세포의 용해를 정량화하기 위해 이 분석을 설계하였다. 동일 용적의 DiO-표지 표적 세포 및 효과기 세포(즉, CD14+ 세포가 없는 PBMC)를 혼합하고, 10:1의 E:T 세포비를 초래하였다. 80 ㎕의 이 현탁액을 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 옮겼다. CLDN6xCD3 이중특이성 작제물의 연속 희석액 20㎕ 및 이중특이적 음성 대조군(무관한 표적 항원을 인식하는 CD3-기반 이중특이성 작제물) 또는 추가 음성 대조군으로서 RPMI 완전 배지를 첨가하였다. 7% CO2 습한 인큐베이터에서 48시간 동안 이중 특이성 항체-매개 세포독성 반응을 진행시켰다. 이어서, 세포를 새로운 96-웰 플레이트에 옮기고, 1 ㎍/㎖의 최종 농도에서 요오드화프로피듐(PI)을 첨가함으로써 표적 세포 막 완전성의 상실을 모니터링하였다. iQue Plus 기기 상에서 유세포분석에 의해 샘플을 측정하고, Forecyt 소프트웨어에 의해 분석하였다(둘 다 Intellicyt제). 표적 세포를 DiO-양성 세포로서 확인하였다. PI-음성 표적 세포를 살아있는 표적 세포로서 분류하였다. 세포독성의 백분율을 다음의 식에 따라 계산하였다:

$$\text{세포독성}\,[\%] = \frac{n_{\text{사멸 표적 세포}}}{n_{\text{표적 세포}}} \times 100$$

$$n = \text{사건의 수}$$

[0974]

[0975] GraphPad Prism 5 소프트웨어(Graph Pad 소프트웨어, 미국 샌디에이고 소재)를 사용하여, 대응하는 이중특이성 작제물 농도에 대한 세포 독성 백분율을 플로팅하였다. 고정된 경사 기울기를 갖는 s자형 용량 반응 곡선의 평가를 위해 4모수 로지스틱 회귀 모델을 이용하여 용량 반응 곡선을 분석하고, EC50 값을 계산하였다.

[0976] 이중 특이성 결합 및 종간 교차 반응성

[0977] 인간 CLDN6 및 CD3에 대한 그리고 사이노몰거스 CLDN6 및 CD3에 대한 결합의 확인을 위해, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 하기를 이용하는 유세포분석에 의해 시험하였다,

[0978] • 인간 CLDN6로, 인간 CLDN6 이소형(I143V)으로, 그리고 마카크 CLDN6로 각각 형질감염시킨 중국 햄스터 난소(CHO) 세포,

[0979] • 인간 CLDN6 양성 인간 세포주 PA-1,

[0980] • CD3-발현 인간 T 세포 백혈병 세포주 HPB-all(DSMZ), 및

[0981] • 사이노몰거스 CD3-발현 T 세포주 LnPx 4119

[0982] CHO CLDN1에 대한 결합 부재의 확인을 위해, 본 발명의 -3, -4, -8, -17 이중특이성 작제물을 인간 CLDN1, -3, -4, -8 및 -17로 형질감염시킨 CHO 세포를 이용하는 유세포 분석에 의해 시험하였다. 유세포 분석법을 위해서, 각각의 세포주 200,000개의 세포를 60분 동안 4℃에서 50㎕의 정제된 이중특이성 작제물과 함께 5㎍/㎖ 농도에서 인큐베이션시켰다. 세포를 PBS/2% FCS 중에서 2회 세척하고, 이어서 이중특이적인 작제물의 CD3 결합 부분에 대해서 특이적인 본 실험실 마우스 항체(2㎍/㎖)와 함께 30분 동안 4℃에서 인큐베이션시켰다. 세척 후, 결합된 마우스 항체를 염소 항-마우스 Fcγ-PE(Jackson ImmunoResearch; 1:100)로 30분 동안 4℃에서 검출하였다. 샘플을 유세포 분석법에 의해서 측정하였다. 형질감염되지 않은 CHO 세포(DSMZ)를 음성 대조군으로서 사용하였다.

[0983] CLDN6 돌연변이를 발현시키는 CHO 세포의 생성

[0984] 대조군으로서 hu-CLDN6, hu-CLDN9, hu-CLDN4(서열번호 1, 8 및 7)를 발현시키는 CHO 세포의 생성을 위해, 각각의 암호화 서열을 플라스미드 지정 pEF-DHFR에 클로닝하였다(문헌[Raum et al. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150]에 기재된 바와 같은 pEF-DHFR). 표준 프로토콜에 따라 모든 클로닝 절차를 수행하였다(Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press,

Cold Spring Harbour, New York (2001)). 각각의 작제물의 경우, 대응하는 플라스미드를 문헌[Kaufman R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566]에 의해 기재된 바와 같은 진핵 발현을 위한 DHFR 결핍 CHO 세포로 형질감염시켰다. CHO 세포 상의 상기 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 발현은 5 ㎍/㎖ 농도로 각각 CLDN4, CLDN6(R&D 마우스 항-인간 CLDN6 단클론성 항체 MAB3656) 및 CLDN9(래트 항-인간 CLDN9 단클론성 항체 ABIN1720917)에 대한 항체를 이용하여 FACS 분석에서 확인하였다. 음성 대조군으로서, 세포를 제1 항체 대신에 이소타입 대조군 항체(BD 553454/R&D MAB0041/R&D MAB0061)와 함께 인큐베이션시켰다. 결합된 단클론성 항체를 2차 항-마우스/항-래트/항-인간 IgG Fc-감마-PE(Jackson ImmunoResearch 115-116-071/112-116-071/109-116-098)로 검출하였다. 유세포 분석에 의해 샘플을 측정하였다.

[0985] **실시예 2 - 항-CLDN6 작제물의 에피토프 맵핑**

[0986] 에피토프 맵핑의 경우, CLDN6의 E1(세포외 루프 1; ECL1)은 3개의 서브 도메인(E1A, E1B 및 E1C)으로 나뉘며, E2(세포외 루프 2; ECL2)은 2개의 서브-도메인(E2A 및 E2B)으로 나뉜다. 인간 CLDN6의 각각의 에피토프 영역(루프/도메인 또는 서브 도메인)(E1, E1A, E1B, E1C, E2, E2A 및 E2B)의 아미노산 서열을 인간 CLDN4의 상대 서열과 교환한다. FACS 분석을 통해 CHO 세포에서의 모든 키메라 작제물의 발현을 확인한다. 실시예 1에 기재한 작제물로 형질감염시킨 CHO를 20 ㎍/㎖의 농도에서 정제된 CLDN6xCD3 폴리펩티드 작제물로 염색한다. 결합된 작제물을 항-인간 IgG Fc-감마-PE(Jackson ImmunoResearch; 1:100)로 검출한다. 항체를 PBS/2% FCS에서 희석시킨다. 음성 대조군으로서, 세포를 PBS/2% FCS와 함께 인큐베이션시킨 후에 항-인간 IgG Fc-감마-PE와 함께 인큐베이션시킨다. 유세포 분석에 의해 샘플을 측정한다. 에피토프 맵핑 분석의 결과를 도 1에 나타낸다. 특정 CLDN6 키메라 또는 돌연변이를 발현시키는 세포에 대해 FACS 신호의 상실이 관찰될 때, 각각의 CLDN6xCD3 폴리펩티드 작제물은 에피토프(루프/도메인/서브-도메인)에 또는 이 CLDN6 키메라 또는 돌연변이 폴리펩티드 작제물에서 교환된 특정 아미노산에 결합하는 것으로 추정된다. 다시 말해서, 이런 에피토프 영역 또는 아미노산은 분석한 CLDN6xCD3 폴리펩티드 작제물의 결합에 필요하다. 각 표적의 적절한 발현을 입증하기 위해 사용한 대조군 항체에 추가로, 다음의 CLDN6xCD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 에피토프 맵핑 분석에서 구체적으로 시험하였다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 CLDN6xCD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물(예를 들어, 서열번호 21, 35, 49, 77, 203 등)은 CLDN6에 대한 선택적 결합을 위해 영역 E1A 및/또는 E2B를 필요로 한다. 결과적으로 그리고 마찬가지로, 이들 서브-도메인의 CLDN4 상대 서열로의 교환은 FACS 신호의 상실을 야기한다.

[0987] **실시예 3 - 인간 및 사이노몰거스 CD3 및 FcRn에 대한 친화도의 비아코어-기반 결정**

[0988] 닭 알부민을 갖는 재조합 인간/마카크 CD3-ECD(ECD = 세포외 도메인) 융합 단백질을 사용하여 비아코어 분석 실험을 수행하여, 본 발명의 작제물의 표적 결합을 결정하였다.

[0989] **실시예 4 - 항체 AE3-20에 기반하여 상이한 CD3-특이적 파라토프 및 폴리펩티드 작제물을 갖는 CLDN6xCD3 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 비교**

[0990] 서열번호 21, 24에 제시된 바와 같은 CLDN6xCD3(변이체 I2C), CLDN6xCD3(변이체 I2E) 및 본 발명에 따른 다른 CLDN6xCD3(변이체 I2C) 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물뿐만 아니라 단클론성 항체 AE3-20에 기반한 폴리펩티드 작제물의 CLDN6에 대한 세포독성 활성 및 특이성의 비교(WO 2009/087978에 개시; 서열번호 441에 도시)를 수행하였다.

[0991] 난소암 세포주 및 비소세포 폐암 세포주에서 CLDN6xI2C 및 CLDN6xI2E(서열번호 21 및 24에 제시된 바와 같음) 세포독성의 추가적인 비교. 인간 CLDN6으로 형질감염된 유세포분석 CHO 세포를 통해 AE3-20 폴리펩티드 작제물의 결합 분석을 위해, hu CLDN4 또는 인간 CLDN9를 사용하였다. 유세포 분석을 위해, 각각의 CHO 세포를 AE3-20 폴리펩티드 작제물(5㎍/㎖)과 함께 또는 세포 표면 발현을 위한 양성 대조군으로서 다음의 단클론성 항체: 항-CLDN6(R&D Systems, MAB3656), 항-CLDN4(R&D Systems, MAB4219) 및 항-CLDN9(Origene, AM26751PU-N)와 함께 인큐베이션시켰다. R-피코에리트린에 접합된 마우스 항-인간 IgG Fc 항체(PE), PE에 접합된 염소 항-마우스 Fc 감마-특이적 항체(Jackson ImmunoResearch 115-116-071) 또는 PE에 접합된 염소 항-래트 Fc 감마-특이적 항체(Jackson ImmunoResearch 112-116-071)를 이용하여 AE-320 폴리펩티드 작제물 또는 양성 대조군 항체의 결합을 검출하였다. 음성 대조군으로서, 각각의 이소타입 대조군 항체를 사용하였다.

[0992] CLDN6 에피토프 클러스터 E1A/E2B 또는 E1A/(E2B)를 표적화하는 폴리펩티드는 E1A/E2A+B 또는 E2A/(E2B)(AE-320 에피토프)를 표적화하는 BiTE 분자에 비해 예상치 못하게 더 높은 효력을 나타낸다. E2A/(E2B) (AE-3-20 에피토프)를 표적화하는 BiTE 분자에 비해 CLDN6 에피토프 클러스터 E1A/E2B 또는 E1A/(E2B)를 표적화하는 폴리펩티드의 더 높은 효력이 또한 관찰될 수 있지만, 후보는 유사한 친화도 범위에 존재한다. 놀랍게도, CLDN9에 대

해 선택성을 유지하면서 충분한 효력을 얻기 위해 에피토프 클러스터 E2A를 회피하여야 한다는 것을 주목하였다. 본 명세서에서 연구한 폴리펩티드, 특히 서열번호 21, 24, 35, 38, 49, 52, 63, 66, 77 및 80에 제시된 것, 더 구체적으로는 서열번호 21 및 24는 또한 CLDN6+ 세포주에 대한 바람직한 효력 및 매우 양호한 친화도를 유지하는 동안 유리한 단백질 특성, 특히 1 mg/mℓ로 용액 중 저장 후 및 반복된 냉동/해동 주기 시 유리한 단량체 전환%에 관한 안정성, 밤새 용액 중 더 높은 단백질 농도에서의 최소 혼탁도 및 열안정성을 갖는다.

[0993] CLDN6xCD3 작제물의 효력 및 특이성

[0994] 인간 pan T 세포(AllCells)를 T 세포-의존적 세포의 세포독성(TDCC) 분석에서 10:1의 표적 세포 및 표시된 농도의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물과 함께 인큐베이션시켰다. 48시간 후에, 세포 생존도를 Cell Titer-glo® 분석(Promega)으로 측정하였고, 세포독성 백분율을 계산하였다. 도 2의 그래프는 중복 샘플에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다(2회 초과의 독립적 실험을 실행함). GraphPad Prism을 이용하여 데이터를 분석하였다. 유사하게, WO 2009/087978에 개시된 바와 같은 선행기술 항체(AE3-20; Chugai)에 기반하여 폴리펩티드 작제물을 이용하여 실험을 수행하였다. 서열번호 21 및 24의 CLDN6 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 A3E-20-기반 폴리펩티드 작제물보다 더 강력하고; CLDN6xCD3 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 CLDN9에 비해 CLDN6에 대해 3000배 초과의 선택성을 갖는다.

[0995] CLDN6 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 - AE3-20에 기반한 작제물의 비교

[0996] TDCC 분석: CLDN6 또는 CLDN9를 안정적으로 발현시키도록 형질감염시킨 CLDN6-발현 난소암 세포주 PA-1, 및 CHO 세포를 표적 세포로서 사용하여 본 발명의 CLDN6 작제물의 시험관내 세포독성을 평가하였다. 384-웰 마이크로플레이트(PerkinElmer)에서 10% 소태아 혈청을 함유하는 배지에서 세포를 플레이팅하고, 2명의 공여자로부터의 인간 pan-T 세포(AllCells)를 표적 세포에 10:1 비로 첨가하였다. 상위 농도 및 5-배 희석으로서 60 nM을 갖는 22-점 용량 범위에서 본 발명의 CLDN6 작제물을 첨가하였다. 5% CO2 습한 챔버 내 37℃에서 48시간의 인큐베이션 후에, 세포 생존도를 제조업자의 지침에 따라 Cell Titer-glo® 분석(Promega)으로 평가하였다. PerkinElmer Envision을 이용하여 발광 신호를 측정하였다. 비선형 회귀-가변 기울기(4 모수)를 이용하여 GraphPad Prism에서 데이터를 분석하였다. 그래프는 중복 샘플의 용량-반응 곡선에 대한 평균값 및 표준편차를 나타낸다.

[0997] 상이한 CD3 결합 모이어티를 갖는 CLDN6에 선택적으로 결합하는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 활성

[0998] 인간 pan T 세포를 10:1 비의 표적 세포 및 표시된 농도의 폴리펩티드 작제물과 함께 인큐베이션시켰다. 48시간 후에, 세포 생존도를 Cell Titer-glo 분석으로 측정하였고, 세포독성 백분율을 계산하였다. 도 3의 그래프는 중복 샘플에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다(2회 초과의 독립적 실험을 실행함). GraphPad Prism을 이용하여 데이터를 분석하였다. 본 발명에 따른 CLDN6xI2C 분자 및 CLDN6xI2E 분자(서열번호 21 및 24); CLDN6-의존적 세포독성 활성을 사용하였다(도 3).

[0999] 본 발명에 따른 CLDN6xI2C 분자 및 CLDN6xI2E 분자(서열번호 21 및 24)는 동등한 시험관내 세포독성 활성을 갖고; 분자 둘 다 CLDN6-발현 세포의 사멸에 대해 특이성을 나타낸다. 다른 실험 세트에서, 인간 PBMC를 5:1 비의 표적 세포 및 표시된 농도의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물과 함께 인큐베이션시켰다. 48시간 후에, 세포 생존도를 유세포분석 기반 분석에 의해 측정하였고, 세포독성 백분율을 계산하였다. 그래프는 3명의 PBMC 공여자로부터의 대표적인 데이터를 나타낸다(2회 초과의 독립적 실험을 실행함).

[1000] GraphPad Prism을 이용하여 데이터를 분석하였다. 검은색 선, CLDN6xI2C(서열번호 24); 회색 선, CLDN6xI2E(서열번호 21). 숫자(#150, #156, #158)는 인간 PBMC의 3명의 상이한 공여자를 지칭한다(도 4a) 내지 도 4f)). 사용한 세포주는 위의 그래프를 나타낸다(도 4a: COV-362, 도 4b: LCLC-97TIM1, 도 4c: NCI-H322, 도 4d: NCI-H1435, 도 4e: OV-90 및 도 4f: OVCAR-3).

[1001] **실시예 5 - CLDN6 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 CLDN9보다 CLDN6에 대해 더 선택적이다**

[1002] 농도 범위의 CLDN6 HLE BiTE(I2C)(서열번호: 24)를 CHO-CLDN6 및 CHO-CLDN9 세포와 함께 인큐베이션시켰다(도 5a) 및 도 5b)). CHO-CLDN6 및 CHO-CLDN9 세포 상 결합을 유세포 분석에 의해 평가하였다(도 5). APC에 접합된 2차 항체를 이용하여, 유세포 분석에 의해 세포상 결합을 평가하였다. 도 5c)는 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 CLDN6에 선택적 및 특이적으로 결합하지만, CHO 세포에 의해 발현되는 CLDN9에는 선택적 및 특이적으로 결합하지 않는다는 것을 나타낸다. FlowJo 소프트웨어(FlowJo, LLC)를 이용하여 데이터를 분석하였다. Geneious 소프트웨어를 이용하여 CLDN6 및 CLDN9의 정렬을 수행하였다.

[1003] **실시예 6 - CLDN6 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 IHC에 의해 저수준의 CLDN6 발현을 나타내는 세포에 대해 세포독성 활성을 갖는다**

[1004] CLDN6 및 CLDN9를 발현시키는 다양한 암세포 계통 및 CHO 세포에 TDCC 분석을 실시하였다(도 6). 항체 결합 부위(ABC) EC50 값을 아래의 표에 나타낸다. 분명하게는, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 보다 적은 수 및 보다 많은 수의 CLDN6 부위/세포를 발현시키는 세포를 인식하고 사멸시킨다(표 2 참조).

[1005] [표 2]

다양한 세포주에서의 세포독성 분석인 경우의 **TDCC EC_{50} pM**

TDCC EC_{50} pM							
세포주 (CLDN6 부위/세포)	PA-1 (400,000)	OVCAR-3 (200,000)	OAW28 (65,000)	LCLC97TM1 (100,000)	NCI-H1435 (55,000)	CHO-CLDN6 (900,000)	CHO-CLDN9 (400,000)
EC_{50}	1.8 +0.7	10.4 +4.1	24.2 +14.7	3.6 ±1.0	1.9 ±0.3	9.1 ±10.4	>30,000

[1006]

[1007] *ABC = 항체 결합 부위. QIFIKit®(Agilent)를 이용하여 유세포분석에 의해 CLDN6 세포 표면 발현을 평가하였다. TDCC 분석에서 세포독성 활성을 평가하였다. 인간 T 세포를 10:1 비의 표적 세포 및 본 발명에 따른 상이한 폴리펩티드와 함께 인큐베이션시켰다(도 7e 참조); 표시된 농도의 서열번호 21, 35, 49, 77, 203. 48시간 후에, Cell Titer-glo® 분석(Promega)에 의해 세포 생존도를 평가하였다. GraphPad Prism에서 데이터를 분석하였다. 후속 생체내 연구를 위해 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 선택하기 위해 시험관내 세포독성을 결정하였다. 아래의 표에 나타내는 바와 같이, CLDN6 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물(서열번호 21 및 24)은 강력한 세포독성 활성을 갖는다(도 6 및 도 7).

[1008] **실시예 7 - CLDN6 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 T 세포 활성화를 유도한다**

[1009] 인간 pan-T 세포를 10:1 비로 표적 세포 및 표시된 농도의 본 발명에 따른 예시적인 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물(서열번호: 21)과 함께 인큐베이션시켰다. 48시간 후에, T 세포 활성화(CD25, CD69 및 PD-1의 상향 조절)를 유세포분석에 의해 평가하였다. Cell Titer-glo® 분석에 의해 세포 생존도를 평가하였다. 이들 바이오마커의 발현을 나타내는 이들 데이터는 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 T 세포 활성을 유도한다는 것을 분명하게 입증한다(도 8a) 내지 도 8e)).

[1010] **실시예 8 - 확립된 OVCAR-3 이종이식 종양에 대한 항종양 효능**

[1011] 암컷 NSG 마우스(그룹당 10)를 5e6개의 세포/마우스와 함께 피하에 접종하였다. 사용한 T 세포는 활성화된 인간 pan T 세포, 마우스당 2e7개의 세포였다. 일단 종양이 200 ㎣의 크기를 형성하게 되었다면, 인간 T 세포를 IP로 주사하고, 마우스를 비히클 단독으로 또는 CLDN6xCD3 HLE(서열번호 21)와 함께 매주 1회 처리하였다(도 9a) 내지 도 9c)). 도 9a) 내지 도 9c)는 시간에 따른(x축이 일수) 종양 용적의 측정 결과, 시간에 따른 체중의 측정뿐만 아니라 상이한 농도에서의 약물동력학적 데이터(시간에 따른 혈청 농도)를 나타낸다.

[1012] **실시예 9 - CLDN6xCD3 HLE는 100 mg/kg 미만의 용량에서 용인되었다**

[1013] 비인간 영장류(NHP)에서의 탐색적 PK/tox 연구에서 본 발명에 따른 CLDN6xCD3 HLE(서열번호 21)의 내약성을 평가하는 목적에 따라 연구를 수행하였다. 이를 위하여, 그룹마다 유연하고 시차를 둔 용량을 투여하였다; 15 mg/kg, 45 mg/kg, 100 mg/kg(1마리의 동물). 결과는 T 세포-의존적 활성화의 징후가 모든 용량에서 주목되었음을 나타냈다. 본 발명의 폴리펩티드 작제물은 최대 100 ㎍/kg로 임상적으로 용인되었다. 결과를 도 10에 나타낸다. 45 ㎍/kg 이상의 용량에서 간(담관) 및 피부(IV 투여 부위, 항문, 유선, 등 및 뒷다리)에서 45 ㎍/kg 이상(모든 동물의 모든 부위에서 발견된 소견 없음)으로 그리고 식도 및 간질성 폐의 점막 상피에서 100 ㎍/kg 이상으로 치료 관련 현미경 소견(최소 내지 경증)이 관찰되었다. 이 연구는 CLDN6이 폴리펩티드 작제물로서 안전한 표적이라는 것을 나타낸다.

[1014] **실시예 10- T 세포-활성화 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 특징적인 관여의 결함이 탐색적 독성 연구에서 관찰되었다**

[1015] 제1일 및 제8일에 투약 4시간 후에 CD3+ T-림프구 절대수의 CLDN6 용량-의존적 감소가 관찰되었다. 제8일에 관

찰된 감소는 일반적으로 제1일과 동일한 규모가 아니었다. 총 T 세포 수의 일시적 감소와 함께 투여 후 일시적인 림프구 재분포가 모든 그룹에서 관찰되었다. 도 10은 T 세포-활성화 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물이 증가된 활성, 예를 들어, 중간 및 고용량 그룹에서 관찰되는 CD69 발현을 유도한다는 것을 나타낸다. 위에 설명한 바와 같이 유세포분석에 의해 T 세포 활성화를 평가하였다. 추가로, CD3+ T 림프구 계수의 절대 수 및 CD3+ T 림프구 계수의 백분율을 분석하였고, 또한 일시적 사이토카인 방출(IFN-γ, TNF-α, MCP-1, IL-1, IL-1rα, IL-2, IL-5 및 IL-6)이 T 세포-활성화 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물의 활성과 일치된다는 것을 나타낼 수 있었다. 추가로, 본 발명에 따른 CLDN6 HLE 폴리펩티드 작제물(서열번호 24)이 비인간 영장류에서 연장된 반감기를 갖는다. 비인간 영장류 혈청에서의 T 세포-활성화 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물 노출 수준을 독성 연구로부터의 샘플에서 평가하였다. 작제물은 용량-의존적 노출 및 연장된 반감기(8.39일)를 입증하였다(도 11).

[1016] **실시예 11 - 시험관내 및 생체내 세포독성 연구**

[1017] 실시예 6에 기재한 방법을 이용하여, 본 발명의 상이한 HLE 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물을 다양한 세포주에서 세포독성에 대해 분석하였다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 폴리펩티드/폴리펩티드 작제물은 다양한 세포주에서 세포독성이다.

[1018] [표 3]

다양한 세포주에서의 본 발명의 상이한 폴리펩티드의 세포독성 분석의 TDCC EC_{50} pM

폴리펩티드 작제물	TDCC EC50 (pM)				
	PA-1	OVCAR-3	OAW28	LCLC97TM1	NCI-H1435
S3N (서열번호 77)	3.1 + 1.2	25.7 + 11.4	35.2 + 14.2	NT	NT
L4B (서열번호 49)	3.4 + 1.2	19.4	44.6 + 19.0	10.7 ± 6.3	11.6 ± 4.1
X3S (서열번호 35)	2.8 + 1.3	19.1 + 6.6	30.1 + 10.8	5.6 ± 2.5	5.9 ± 2.4
B6L (서열번호 21)	1.8 + 0.7	10.4 + 4.1	24.2 + 14.7	3.6 ± 1.8	1.9 ± 0.5
A3S (서열번호 203)	4.7 + 1.6	28.1 + 12.9	65.3 + 37.0	NT	NT

[1019]

[1020] **실시예 12 - 암컷 비-비만 당뇨병/중증 복합 면역결핍증(NOD/SCID) 마우스의 피하 진행된 병기 NSCLC 모델에서 AMG 794의 항-종양 활성을 평가하였다**

[1021] CLDN6xCD3 HLE(서열번호 21)를 갖는 NCI-H1435-피크-1-1 종양-보유 마우스의 치료는, 종양 성장을 혼합-효과 모델 다음에 던넷 사후 검정을 이용하여 제17일과 제27일 사이의 그룹 2의 비히클-처리 마우스와 비교하였을 때 0.001 미만의 p값으로 0.5, 0.15 및 0.05 mg/kg의 용량에서 통계적으로 유의미한 TGI를 초래하였다. 제22일 후에 제27일에 종양 성장 측정이 끝날 때까지 종양의 재성장이 관찰되었다. 연구 시작과 비교하여 표적 음성 세포의 증가된 집단 및 적은 수의 인간 림프구가 외식된 종양에서 검출되었고, 이는 제22일 후 종양의 재성장을 설명할 수 있었다. 0.5, 0.15 및 0.05 mg/kg 용량의 CLDN6xCD3 HLE에서 제22일에 달성한 TGI는 각각 91%, 67% 또는 82%였다.

서열 번호	고유 식별자/ 설명	자연적/ 인공적	서열 / AA
1	인간 CLDN-6 UNIPROT P56747	자연적	MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQM QCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIV FVISGVLTLIPVCWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCP SGSSQGPSHYMARYSTSAPAISRGPSEYPTKNYV
2	인간 CLDN -18.1 UNIPROT P56856-1	자연적	MSTTTCQVVAFLLSILGLAGCIAATGMDMWSTQDLYDNPVTSVFQYEGLWRSCVRQSSGFTE CRPYFTILGLPAMLQAVRALMIVGIVLGAIGLLVSIFALKCIRIGSMEDSAKANMTLTSGIM FIVSGLCAIAGVSVFANMLVTNFWMSTANMYTGMGGMVQTVQTRYTFGAALFVGWVAGGLTL IGGVMMCIACRGLAPEETNYKAVSYHASGHSVAYKPGGFKASTGFGSNTRNKKIYDGGARTE DEVQSYPSKHDYV
3	인간 CLDN -18.2 UNIPROT P56856-2	자연적	MAVTACQGLGFVVSLIGIAGIIAATCMDQWSTQDLYNNPVTAVFNYQGLWRSCVRESSGFTE CRGYFTILGLPAMLQAVRALMIVGIVLGAIGLLVSIFALKCIRIGSMEDSAKANMTLTSGIM FIVSGLCAIAGVSVFANMLVTNFWMSTANMYTGMGGMVQTVQTRYTFGAALFVGWVAGGLTL IGGVMMCIACRGLAPEETNYKAVSYHASGHSVAYKPGGFKASTGFGSNTRNKKIYDGGARTE DEVQSYPSKHDYV
4	CLDN1 UNIPROT O95832-1	자연적	MANAGLQLLGFILAFLGWIGAIVSTALPQWRIYSYAGDNIVTAQAMYEGLWMSCVSQSTGQI QCKVFDSLLNLSSTLQATRALMVVGILLGVIAIFVATVGMKCMKCLEDDEVQKMRMAVIGGA IFLLAGLAILVATAWYGNRIVQEFYDPMTPVNARYEFGQALFTGWAAASLCLLGGALLCCSC PRKTTSYPTPRPYPKPAPSSGKDYV
5	CLDN2 UNIPROT P57739	자연적	MASLGLQLVGYILGLLGLLGTLVAMLLPSWKTSSYVGASIVTAVGFSKGLWMECATHSTGIT QCDIYSTLLGLPADIQAAQAMMVTSSAISSLACIISVVGMRCTVFCQESRAKDRVAVAGGVF FILGGLLGFIPVAWNLHGILRDFYSPLVPDSMKFEIGEALYLGIISSLFSLIAGIILCFSCS SQRNRSNYYDAYQAQPLATRSSPRPGQPPKVRSEFNSYSLTGYV
6	CLDN3 UNIPROT O15551	자연적	MSMGLEITGTALAVLGWLGTIVCCALPMWRVSAFIGSNIITSQNIWEGLWMNCVVQSTGQMQ CKVYDSLLALPQDLQAARALIVVAILLAAFGLLVALVGAQCTNCVQDDTAKAKITIVAGVLF LLAALLTLVPVSWTANTIIRDFYNPVVPEAQKREMGASLYVGWAAAALQLLGGALLCCSCPD REEKYTATKVVYSAPRSTGPGASLGTGYDRKDYV
7	CLDN4 UNIPROT O14493	자연적	MASMGLQVMGIALAVLGWLAVMLCCALPMWRVTAFIGSNIVTSQTIWEGLWMNCVVQSTGQM QCKVYDSLLALPQDLQAARALVIISIIVAALGVLLSVVGGKCTNCLEDESAKAKTMIVAGVV FLLAGLMVIVPVSWTAHNIIQDFYNPLVASGQKREMGASLYVGWAASGLLLLGGGLLCCNCP PRTDKPYSAKYSAARSAAASNYV
8	CLDN9 UNIPROT O95484	자연적	MASTGLELLGMTLAVLGWLGTLVSCALPLWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQM QCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLLALLGLLVAITGAQCTTCVEDEGAKARIVLTAGVI LLLAGILVLIPVCWTAHAIIQDFYNPLVAEALKRELGASLYLGWAAAALLMLGGGLLCCTCP PPQVERPRGPRLGYSIPSRSGASGLDKRDYV
9	E1A 인간 CLDN-6 E1A	인공적	MWKVTAFIGNS
10	E2B 인간 CLDN-6	인공적	LVAEAGKREL
11	B6L / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQTT VTVSS
12	B6L / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK
13	B6L / CDR-H1	인공적	GYYMH
14	B6L / CDR-H2	인공적	WINPNSGETNYAQKFQG
15	B6L / CDR-H3	인공적	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
16	B6L / CDR-L1	인공적	RASQSVSSSYLA
17	B6L / CDR-L2	인공적	GASSRAT
18	B6L / CDR-L3	인공적	QQYGSSPLT
19	B6L /SCFV I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
20	B6L / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGSSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
21	B6L / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ

[1022]

			VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGESYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTV LGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGS QQQQSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY RTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGR
22	B6L / SCFV I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
23	B6L / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAVLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
24	B6L / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGRGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAVLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGR
25	X38 / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
26	X38 / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
27	X38 / CDR-H1	인공적	GYYVH
28	X38 / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
29	X38 / CDR-H3	인공적	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
30	X38 / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
31	X38 / CDR-L2	인공적	GASSRAT
32	X38 / CDR-L3	인공적	QQYDASPIT
33	X38 / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
34	X38 / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGESYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
35	X38 / HLE BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG

[1023]

			QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLVGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
36	X3S / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
37	X3S / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRMGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
38	X3S / NLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRMGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLVGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYDCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CRVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
39	L4B / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
40	L4B / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIR
41	L4B / CDR-H1	인공적	GYYVH
42	L4B / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
43	L4B / CDR-H3	인공적	DRLIVEAPATRDYYYYGMDV
44	L4B / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
45	L4B / CDR-L2	인공적	GASSRAT
46	L4B / CDR-L3	인공적	QQYDASPIT
47	L4B / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
48	L4B / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
49	L4B / NLE BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG

[1024]

			QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
50	L4B / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
51	L4B / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
52	L4B / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
53	I2P / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
54	I2P / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIKS
55	I2P / CDR-H1	인공적	GYYVH
56	I2P / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
57	I2P / CDR-H3	인공적	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
58	I2P / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
59	I2P / CDR-L2	인공적	GASSRAT
60	I2P / CDR-L3	인공적	QQYDASPIT
61	I2P / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKS
62	I2P / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYP NWVQKFQGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGSGTKLTVL
63	I2P / HLE BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG

[1025]

			QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYP NWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNR WVFGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
64	I2P / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
65	I2P / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTRFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
66	I2P / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTRFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGREYR CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
67	53N / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
68	53N / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLISGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTRLEIK
69	53N / CDR-H1	인공적	GYYVH
70	53N / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
71	53N / CDR-H3	인공적	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
72	53N / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
73	53N / CDR-L2	인공적	GASSRAT
74	53N / CDR-L3	인공적	QQYQTSPIT
75	53N / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIK
76	53N / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
77	53N / HLE BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG

[1026]

			QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIRSGGGGSPVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLVGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
78	S3N / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIK
79	S3N / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
80	S3N / HLE SITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
81	H7I / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
82	H7I / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
83	H7I / CDR-H1	인공적	GYYVH
84	H7I / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
85	H7I / CDR-H3	인공적	DRLIVEAPATRDYYYYGMDV
86	H7I / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
87	H7I / CDR-L2	인공적	GASSRAT
88	H7I / CDR-L3	인공적	QQYDASPIT
89	H7I / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
90	H7I / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIMWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN NVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
91	H7I / HLE-SITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG

[1027]

			QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLVGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
92	H7I / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
93	H7I / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VPGGGTKLTVL
94	H7I / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
95	J2I / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
96	J2I / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPITFGCGTRLEIK
97	J2I / CDR-H1	인공적	GYYVH
98	J2I / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
99	J2I / CDR-H3	인공적	DRLIVEAPATRDYYYYGMDV
100	J2I / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
101	J2I / CDR-L2	인공적	GASSRAT
102	J2I / CDR-L3	인공적	QQYGTSPIT
103	J2I / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPITFGCGTR LEIK
104	J2I / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
105	J2I / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG

[1028]

			QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
106	J2I / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIK
107	J2I / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
108	J2I / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDRLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
109	A4K / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
110	A4K / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
111	A4K / CDR-H1	인공적	GYYVH
112	A4K / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
113	A4K / CDR-H3	인공적	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
114	A4K / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
115	A4K / CDR-L2	인공적	GASSRAT
116	A4K / CDR-L3	인공적	QQYDASPIT
117	A4K / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
118	A4K / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
119	A4K / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG

[1029]

			QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKARGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CRVSNKALPAPIERTISKARGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVRGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
120	A4K / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
121	A4K / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRMGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
122	A4K / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRMGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKARGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVRGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CRVSNKALPAPIERTISKARGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVRGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
123	E5B / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
124	E5B / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSPITFGCGTRLEIK
125	E5B / CDR-H1	인공적	GYYVH
126	E5B / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
127	E5B / CDR-H3	인공적	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
128	E5B / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
129	E5B / CDR-L2	인공적	GASSRAT
130	E5B / CDR-L3	인공적	QQYQTSPIT
131	E5B / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIK
132	E5B / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGIVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
133	E5B / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG

[1030]

			QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQRKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
134	E5B / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIK
135	E5B / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
136	E5B / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYQTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY RTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
137	R8B / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
138	R8B / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPGQAPRLLIIGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTRLEIK
139	R8B / CDR-H1	인공적	GYYVH
140	R8B / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
141	R8B / CDR-H3	인공적	DALIVEAPATRDYYYYGMDV
142	R8B / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
143	R8B / CDR-L2	인공적	GASSRAT
144	R8B / CDR-L3	인공적	QQYDASPIT
145	R8B / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
146	R8B / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
147	R8B / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG

[1031]

			QAPRLLIIGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGQGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
148	R8B / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIK
149	R8B / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
150	R8B / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDALIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKPG QAPRLLIIGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDASPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYR CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
151	IX9 / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTASS
152	IX9 / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIK
153	IX9 / CDR-H1	인공적	GYYMH
154	IX9 / CDR-H2	인공적	WINPNSGETNYAQKFQG
155	IX9 / CDR-H3	인공적	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
156	IX9 / CDR-L1	인공적	RASQTVSSSYLV
157	IX9 / CDR-L2	인공적	GASSRAT
158	IX9 / CDR-L3	인공적	QQYGGSPIT
159	IX9 / SCFV I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
160	IX9 / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITPGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKRPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
161	IX9 / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK

[1032]

			FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSRNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLVGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
162	IX9 / SCFV I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
163	IX9 / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
164	IX9 / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNARTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGREYR CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDRSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
165	G5X / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
166	G5X / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIK
167	G5X / CDR-H1	인공적	GYYMH
168	G5X / CDR-H2	인공적	WINPNSGDANYAQKFQG
169	G5X / CDR-H3	인공적	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
170	G5X / CDR-L1	인공적	RASQTVSSSYLV
171	G5X / CDR-L2	인공적	GASSRAT
172	G5X / CDR-L3	인공적	QQYGGSPIT
173	G5X / SCFV I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
174	G5X / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SRYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSRNTVYLQMNNLRTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
175	G5X / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK

[1033]

			FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNARTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNARTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
176	G5x / scFv I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
177	G5X / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
178	G5X / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNARTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNARTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYRTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
179	01C / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTASS
180	01C / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIK
181	01C / CDR-H1	인공적	GYYMH
182	01C / CDR-H2	인공적	WINPNSGETNYAQKFQG
183	01C / CDR-H3	인공적	DNLIVVAPVTRDYYYYGMDV
184	01C / CDR-L1	인공적	RASQTVSSSYLV
185	01C / CDR-L2	인공적	GASSRAT
186	01C / CDR-L3	인공적	QQYGGSPIT
187	01C / scFv I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
188	01C / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
189	01C / HLE- BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK

[1034]

			PQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQKFPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
190	01C / SCFV I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
191	01C / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTRPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
192	01C / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGPTFNEYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVCQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTRPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
193	A3H / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
194	A3H / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK
195	A3H / CDR-H1	인공적	GYYMH
196	A3H / CDR-H2	인공적	WINPNSGETNYAQKFQG
197	A3H / CDR-H3	인공적	DNLIVVAPVTRDYYYYGMDV
198	A3H / CDR-L1	인공적	RASQSVSSSYLA
199	A3H / CDR-L2	인공적	GASSRAT
200	A3H / CDR-L3	인공적	QQYGSSPLT
201	A3H / SCFV I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
202	A3H / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKFPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
203	A3H / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN

[1035]

			WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTRLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPRPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTRNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPRPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
204	A33 / scFv I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
205	A33 / 이중특이성 mol I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
206	A33 / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGETNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPRPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTRNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPRPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
207	B2J / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
208	B2J / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIK
209	B2J / CDR-H1	인공적	GYYMH
210	B2J / CDR-H2	인공적	WINPNSGDANYAQKFQG
211	B2J / CDR-H3	인공적	DNLIVVAPVTRDYYYYGMDV
212	B2J / CDR-L1	인공적	RASQTVSSSYLV
213	B2J / CDR-L2	인공적	GASSRAT
214	B2J / CDR-L3	인공적	QQYGGSPIT
215	B2J / scFv I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
216	B2J / 이중특이성 mol I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
217	B2J / MLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN

[1036]

			WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNVKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
218	B2J / SCFV I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
219	B2J / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL	
220	B2J / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNVKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
221	M5E / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
222	M5E / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK
223	M5E / CDR-H1	인공적	GYYMH
224	M5E / CDR-H2	인공적	WINPNSGDANYAQKFQG
225	M5E / CDR-H3	인공적	DNLIVVAPVTRDYYYYGMDV
226	M5E / CDR-L1	인공적	RASQSVSSSYLA
227	M5E / CDR-L2	인공적	GASSRAT
228	M5E / CDR-L3	인공적	QQYGSSPLT
229	M5E / SCFV I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
230	M5E / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
231	M5E / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN

[1037]

			NVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
232	M5E / SCFV I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR PSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
233	M5E / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR PSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN NVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
234	M5E / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDNLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TVSSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN NVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
235	X3A / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTAS5
236	X3A / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIK
237	x3a / CDR-H1	인공적	GYYMH
238	X3A / CDR-H2	인공적	WINPNSGDANYAQKFQG
239	x3a / CDR-H3	인공적	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
240	X3A / CDR-L1	인공적	RASQTVSSSYLV
241	X3A / CDR-L2	인공적	GASSRAT
242	X3A / CDR-L3	인공적	QQYGGSPIT
243	X3A / SCFV I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
244	X3A / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN NVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
245	X3A / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR PSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN

[1038]

			WVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
246	X3A / scFv I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
247	X3A / 이중특이성 MCL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
248	X3A / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
249	59W / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTASS
250	59W / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIK
251	59W / CDR-H1	인공적	GYYMH
252	59W / CDR-H2	인공적	WINPNSGDANYAQKFQG
253	59W / CDR-H3	인공적	DALIVVAPVTRDYYYYGMDV
254	59W / CDR-L1	인공적	RASQSVSSSYLA
255	59W / CDR-L2	인공적	GASSRAT
256	59W / CDR-L3	인공적	QQYGSSPLT
257	59W / scFv I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
258	59W / 이중특이성 MCL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN KVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
259	59W / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSPVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN

[1039]

			WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
260	89W / SCFV I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
261	89W / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
262	89W / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDANYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDALIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
263	I7L / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSS
264	I7L / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPGQAPRLLISGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDTSPITFGCGTRLEIK
265	I7L / CDR-H1	인공적	GYYVH
266	I7L / CDR-H2	인공적	WINPNSGATNYAQKFQG
267	I7L / CDR-H3	인공적	DGLIVEAPATRDYYYYGMDV
268	I7L / CDR-L1	인공적	RASQSVRSTYLA
269	I7L / CDR-L2	인공적	GASSRAT
270	I7L / CDR-L3	인공적	QQYDTSPIT
271	I7L / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDTSPITFGCGTR LEIK
272	I7L / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGRGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
273	I7L / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAV WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPN

[1040]

			WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
274	I7L / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDTSPITFGCGTR LEIK
275	I7L / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
276	I7L / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGATNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSVDTAVYYCVRDGLIVEAPATRDYYYYGMDVWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQTPG QAPRLLISGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYDTSPITFGCGTR LEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
277	W5F / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTT VTASS
278	W5F / VL	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIK
279	W5F / CDR-H1	인공적	GYYMH
280	W5F / CDR-H2	인공적	WINPNSGDTNYAQKFQG
281	W5F / CDR-H3	인공적	DGLIVVAPVTRDYYYYGMDV
282	W5F / CDR-L1	인공적	RASQTVSSSYLV
283	W5F / CDR-L2	인공적	GASSRAT
284	W5F / CDR-L3	인공적	QQYGGSPIT
285	W5F / SCFV I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDTNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASS
286	W5F / 이중특이성 MOL I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDTNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSGGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTIITCGSSTGAVTSGNYPN WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGSGTKLTVL
287	W5F / HLE-BITE I2E	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDTNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTIITCGSSTGAVTSGNYPN

[1041]

			WVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
288	W5F / SCFV I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPE DFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTVTASS
289	W5F / 이중특이성 MOL I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDTNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQGKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVL
290	W5F / HLE BITE I2C	인공적	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLIISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPITFGCGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGDTNYAQK FQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGLIVVAPVTRDYYYYGMDVWGQGTTV TASSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQGKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
291	K4Y / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
292	K4Y / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
293	K4Y / CDR-H1	인공적	DYHMH
294	K4Y / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
295	K4Y / CDR-H3	인공적	DYYSSSYTLYYYYGMDV
296	K4Y / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
297	K4Y / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
298	K4Y / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
299	K4Y / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
300	K4Y / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR SKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRKV FGSGTKLTVL
301	K4Y / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASQPTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1042]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGRAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
302	K4Y / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSVTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
303	K4Y / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSVTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
304	K4Y / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSYTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
305	M4B / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
306	M4B / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
307	M4B / CDR-H1	인공적	DYHMH
308	M4B / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
309	M4B / CDR-H3	인공적	DAYSSSWTLYYYYGMDV
310	M4B / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
311	M4B / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
312	M4B / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
313	M4B / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
314	M4B / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNPGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGRAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
315	M4B / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNPGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1043]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV TGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
316	M4B / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
317	M4B / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
318	M4B / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTRFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
319	B4G / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYGMDVWGQGTTVTV SS
320	B4G / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
321	B4G / CDR-H1	인공적	DYHMH
322	B4G / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
323	B4G / CDR-H3	인공적	DAYSSSWTLYYYYGMDV
324	B4G / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
325	B4G / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
326	B4G / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
327	B4G / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
328	B4G / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
329	B4G / MLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1044]

			VQKKPGQAPRQLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
330	B4G / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
331	B4G / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
332	B4G / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
333	U8B / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
334	U8B / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPRLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
335	U8B / CDR-H1	인공적	DYHMH
336	U8B / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
337	U8B / CDR-H3	인공적	DYYSSSWTLYYYYGMDV
338	U8B / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
339	U8B / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
340	U8B / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
341	U8B / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
342	U8B / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
343	U8B / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYPVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1045]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTRNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTRNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
344	U8B / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
345	U8B / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGRGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
346	U8B / MLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTRNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTRNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
347	Y8G / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
348	Y8G / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
349	Y8G / CDR-H1	인공적	DYHMH
350	Y8G / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
351	Y8G / CDR-H3	인공적	DGYSSSWTLYYYYGMDV
352	Y8G / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
353	Y8G / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
354	Y8G / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
355	Y8G / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
356	Y8G / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGRGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
357	Y8G / MLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRPSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1046]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV PGSGTRLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
358	Y8G / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
359	Y8G / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
360	Y8G / HLE BITE I3C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GGGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
361	G8B / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
362	G8B / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
363	G8B / CDR-H1	인공적	DYHMH
364	G8B / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
365	G8B / CDR-H3	인공적	DYYSSSWTLYYYYGMDV
366	G8B / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
367	G8B / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
368	G8B / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
369	G8B / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
370	G8B / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
371	G8B / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1047]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV PGSGTKLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
372	G8B / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
373	G8B / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
374	G8B / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLPPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
375	W9B / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
376	W9B / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSK SGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
377	W9B / CDR-H1	인공적	DYHMH
378	W9B / CDR-H2	인공적	WIKPISGDTNYAQKFQG
379	W9B / CDR-H3	인공적	DGYSSSWTLYYYYGMDV
380	W9B / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
381	W9B / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
382	W9B / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
383	W9B / scFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
384	W9B / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
385	W9B / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1048]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTRLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
386	W9B / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRP SGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
387	W9B / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQRPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
388	W9B / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQRPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDRTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
389	A9G / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
390	A9G / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGRAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
391	A9G / CDR-H1	인공적	DYHMH
392	A9G / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
393	A9G / CDR-H3	인공적	DYYSSSWTLYYYYGMDV
394	A9G / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
395	A9G / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
396	A9G / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
397	A9G / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
398	A9G / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
399	A9G / NLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTIISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1049]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
400	A9G / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
401	A9G / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
402	A9G / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNVVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
403	D3P / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
404	D3P / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTISYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
405	D3P / CDR-H1	인공적	DYMMH
406	D3P / CDR-H2	인공적	WIKPISGDTNYAQKFQG
407	D3P / CDR-H3	인공적	DYYSSSWTLYYYYGMDV
408	D3P / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
409	D3P / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
410	D3P / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
411	D3P / SCFV I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
412	D3P / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
413	D3P / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNVVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1050]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
414	D3F / scFv I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
415	D3F / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PRLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
416	D3F / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSWTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTSYCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
417	E4N / VH	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SS
418	E4N / VL	인공적	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPD RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKVTVL
419	E4N / CDR-H1	인공적	DYHMH
420	E4N / CDR-H2	인공적	WIKPISGDANYAQKFQG
421	E4N / CDR-H3	인공적	EVYSSSFTLYYYYGMDV
422	E4N / CDR-L1	인공적	TGTSSDVGGYNYVS
423	E4N / CDR-L2	인공적	EVSKRPS
424	E4N / CDR-L3	인공적	SSYAGSNNFV
425	E4N / scFv I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
426	E4N / 이중특이성 MOL I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVL
427	E4N / HLE-BITE I2E	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNW

[1051]

			VQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGSGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
428	E4N / SCFV I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVL
429	E4N / 이중특이성 MOL I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVL
430	E4N / HLE BITE I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQCLEWMGWIKPISGDANYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYYSSSFTLYYYYGMDVWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNFVFGCGTKV TVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNW VQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIERTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
431	CL6 AE3-20 x I2C X SCFC / HCDR1	인공적	SYTMS
432	CL6 AE3-20 / HCDR2	인공적	TISSGGGRTYYPDSVKG
433	CL6 AE3-20 / HCDR3	인공적	GDYRYDGFAY
434	CL6 AE3-20 / LCDR1	인공적	RASENIDSYLA
435	CL6 AE3-20 / LCDR2	인공적	ASTLLVD
436	CL6 AE3-20 / LCDR3	인공적	QHYYSIPYT
437	CL6 AE3-20 / VH	인공적	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFNSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGRTYYPD SVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGTLVTVST
438	CL6 AE3-20 / VL	인공적	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIDSYLAWYQQKQGKSPQLLVYASTLLVDGVPSRF SGSRSGTQFSLKINSLQSEDVARYYCQHYYSIPYTFGSGTKLEIK
439	CL6 AE3-20 / SCFV	인공적	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFNSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGRTYYPD SVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGTLVTVSTGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIDSYLAWYQQKQGKSPQLLVYAST LLVDGVPSRFSGSRSGTQFSLKINSLQSEDVARYYCQHYYSIPYTFGSGTKLEIK
440	CL6 AE3-20 / 이중특이성 MOL.	인공적	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFNSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGRTYYPD SVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGTLVTVSTGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIDSYLAWYQQKQGKSPQLLVYAST LLVDGVPSRFSGSRSGTQFSLKINSLQSEDVARYYCQHYYSIPYTFGSGTKLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
441	CL6 AE3-20 / HLE-BITE I2E	인공적	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFNSYTMSWVRQTPAKRLEWVVTISSGGGRTYYPD SVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCIRGDYRYDGFAYWGQGTLVTVSTGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIDSYLAWYQQKQGKSPQLLVYAST

[1052]

			LLVDGVPSRFSGSRSGTQFSLKINSLQSEDVARYYCQMYYSIPYTFGSGTKLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGRGLPWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL GGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
442	인간 CD3ε ECD /	인공적	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLS LKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD
443	인간 CD3ε ECD / pep. 1-27	인공적	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILT
444	H2C의 CDR-L1	인공적	GSSTGAVTSGYYPN
445	H2C의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
446	H2C의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
447	E2M의 CDR-L1	인공적	RSSTGAVTSGYYPN
448	E2M의 CDR-L2	인공적	ATDMRPS
449	E2M의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
450	F12Q의 CDR-L1	인공적	GSSTGAVTSGNYPN
451	F12Q의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
452	F12Q의 CDR-L3	인공적	VLWYSNRWV
453	F6A의 CDR-H1	인공적	IYAMN
454	F6A의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKS
455	F6A의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYVSFFAY
456	H2C의 CDR-H1	인공적	RYAMN
457	H2C의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKD
458	H2C의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYISYWAY
459	H1E의 CDR-H1	인공적	SYAMN
460	H1E의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKG
461	H1E의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYLSFWAY
462	G4H의 CDR-H1	인공적	RYAMN
463	G4H의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVRG
464	G4H의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYLSYFAY
465	A2J의 CDR-H1	인공적	VYAMN
466	A2J의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKK
467	A2J의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYLSWWAY
468	E1L의 CDR-H1	인공적	KYAMN
469	E1L의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVRS
470	E1L의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYTSYYAY

[1053]

471	E2M의 CDR-H1	인공적	GYAMN
472	E2M의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKE
473	E2M의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYLSWFAY
474	F7G의 CDR-H1	인공적	VYAMN
475	F7Q의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKK
476	F7G의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYISWWAY
477	F12Q의 CDR-H1	인공적	SYAMN
478	F12Q의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKG
479	F12Q의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYVSWWAY
480	I2C의 CDR-H1	인공적	KYAMN
481	I2C의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKD
482	I2C의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYISYWAY
483	H2C의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
484	H2C의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
485	H2C의 CDR-H1	인공적	KYAMN
486	H1E의 CDR-L1	인공적	GSSTGAVTSGYYPN
487	H1E의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
488	H1E의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
489	H1E의 CDR-H1	인공적	SYAMN
490	H1E의 CDR-H2	인공적	RIRSKYNNYATYYADSVKG
491	H1E의 CDR-H3	인공적	HGNFGNSYLSFWAY
492	G4H의 CDR-L1	인공적	GSSTGAVTSGYYPN
493	G4H의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
494	G4H의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
495	A2J의 CDR-L1	인공적	RSSTGAVTSGYYPN
496	A2J의 CDR-L2	인공적	ATDMRPS
497	A2J의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
498	E1L의 CDR-L1	인공적	GSSTGAVTSGYYPN
499	E1L의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
500	E1L의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
501	F7Q의 CDR-L1	인공적	GSSTGAVTSGYYPN
502	F7G의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
503	F7Q의 CDR-L3	인공적	ALWYSNRWV
504	I2C의 CDR-L1	인공적	GSSTGAVTSGNYPN
505	I2C의 CDR-L2	인공적	GTKFLAP
506	I2C의 CDR-L3	인공적	VLWYSNRWV

[1054]

S07	H2C의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
S08	E2M의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
S09	F12Q의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
S10	H2C의 VL 변이체	인공적	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
S11	A2J의 VL 변이체	인공적	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
S12	F12Q의 VL 변이체	인공적	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
S13	F6A의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVS S
S14	N2C의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS S
S15	H1E의 VH	인공적	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFNAYWGQGTLVTVS S
S16	G4H의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVS S
S17	A2J의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNYYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWNAYWGQGTLVTVS S
S18	E1L의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVS S
S19	E2M의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVS S
S20	F7O의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVS S
S21	F12Q의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRMGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVS S
S22	I2C의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS S
S23	F12q의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVS S
S24	F6A의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVS S
S25	N2C의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS S
S26	H1E의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFNAYWGQGTLVTVS S
S27	G4H의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVS S
S28	A2J의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNYYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWNAYWGQGTLVTVS S
S29	E1L의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVS S
S30	E2M의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRMRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVS S
S31	F7O의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVS S
S32	F12Q의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVS S

[1055]

533	I2C의 VH 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS S
534	F6A의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
535	H1E의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
536	G4H의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
537	A2J의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
538	E1L의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
539	F7O의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
540	I2C의 VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
541	F12q의 VH	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
542	F6A의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
543	H2C의 VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
544	H1E의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLSQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
545	G4H의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
546	A2J의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
547	E1L의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
548	E2M의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
549	F7O의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNYYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
550	F13Q의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
551	I2C의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
552	F12q의 scFv	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP

[1056]

			RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
553	P6A의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
554	H2C의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
555	H1E의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
556	G4H의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
557	A2J의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
558	E1L의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
559	E2M의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGATDMRPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
560	F7O의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTV L
561	F12Q의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSNWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
562	I2C의 scFv 변이체	인공적	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADSVRDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV L
563	링커 2	인공적	GGGGS
564	링커 3	인공적	GGGGQ
565	링커 4	인공적	SGGGGS
566	링커 5	인공적	EGGGGS
567	링커 6	인공적	PGGDGS
568	링커 7	인공적	GGGGSGGGS
569	링커 8 = (G4S)2 링커	인공적	GGGGSGGGGS
570	링커 9 = (G4S)3 링커	인공적	GGGGSGGGGSGGGGS
571	(G4S)4 링커	인공적	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
572	(G4S)5 링커	인공적	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
573	(G4S)6 링커	인공적	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
574	(G4S)7 링커	인공적	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

[1057]

575	(G4S)6 링커	인공적	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
576	선형 FcRn BP	인공적	QRFVTGHFGGLMPANG
577	선형 FcRn BP-Y	인공적	QRFVTGHFGGLYPANG
578	선형 FcRn BP-M	인공적	QRFVTGHFGGLHPANG
579	고어 FcRn BP-M	인공적	TGHFGGLHP
580	돈식 FcRn BP-M	인공적	QRFCTGHFGGLHPCNG
581	HALB	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
582	HALB 변이체 1	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAGTFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
583	HALB 변이체 2	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
584	HALB 변이체 3	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPHLVAASKAALGL
585	HALB 변이체 4	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKNPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALGVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
586	HALB 변이체 5	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKNPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
587	HALB	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC

[1058]

	변이체 6		DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPHLVAASQAALGL
588	HALB 변이체 7	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPHLVAASKAALGL
589	HALB 변이체 8	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASKAALGL
590	HALB 변이체 9	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASKAALGL
591	HALB 변이체 10	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASKAALGL
592	HALB 변이체 11	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAGTPTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
593	HALB 변이체 12	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECPLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYRFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAGTPTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
594	HALB 변이체 13	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDRLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHRDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG

[1059]

			DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
595	HALB 변이체 14	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
596	HALB 변이체 15	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
597	HALB 변이체 16	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
598	HALB 변이체 17	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFARRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPHLVAASQAALGL
599	HALB 변이체 18	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEARRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHERTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASKAALGL
600	HALB 변이체 19	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQSPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFARRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASKAALGL
601	HALB 변이체 20	인공적	DAHRSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG

[1060]

			SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
602	HALB 변이체 21	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAAMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
603	HALB 변이체 22	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
604	HALB 변이체 23	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPHLVAASKAALGL
605	HALB 변이체 24	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALGVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASQAALGL
606	HALB 변이체 25	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDRETCFAEEGPKLVAASQAALGL
607	HALB 변이체 26	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKEENPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLERSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDKFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPHLVAASQAALGL
608	HALB 변이체 27	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPHLVAASKAALGL

[1061]

609	HALB 변이체 28	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGKKLVAASKAALGL
610	HALB 변이체 29	인공적	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLNTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMC TAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHG DLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVG SKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALDVDET YVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKC CKADDKETCFAEEGPKLVAASKAALGL
611	크로스 바디 1 HC	인공적	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
612	크로스 바디 1 LC	인공적	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RGVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
613	크로스 바디 2 HC	인공적	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSEESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
614	크로스 바디 2 LC	인공적	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREKE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
615	이형-Fc 결합체 Fc	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
616	이형-Fc 상대 Fc	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFL YSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
617	백시-바디 1 표적 Fc	인공적	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSD GSFPLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
618	백시-바디 1 CD3 Fc	인공적	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
619	백시-바디 2 표적 Fc	인공적	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
620	백시-바디 2 CD3 Fc	인공적	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
621	모노 Fc	인공적	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
622	Fc 단량체-1	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

[1062]

	+c/-g		EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
623	Fc 단량체-2 +c/-g/ delGK	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
624	Fc 단량체-3 -c/+g	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
625	Fc 단량체-4 -c/+g/ delGK	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
626	Fc 단량체-5 -c/-g	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
627	Fc 단량체-6 -c/-g/ delGK	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
628	Fc 단량체-7 +c/+g	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
629	Fc 단량체-8 +c/+g/ delGK	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
630	scFc-1	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
631	scFc-2	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
632	scFc-3	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
633	scFc-4	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
634	scFc-5	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
635	scFc-6	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

[1063]

			EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
636	scFc-7	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPEVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
637	scFc-8	인공적	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
638	5x his-태그	인공적	HHHHH
639	6x his-태그	인공적	HHHHHH
640	CL-1 x I2C	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKL LIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVL
641	CL-2 x I2C	인공적	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKL LIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVL
642	CL-1 x I2C-6His	인공적	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKL LIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
643	CL-2 x I2C-6His	인공적	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQ KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITVAGTYYYYGMDVWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNNWLAWYQQKPGKAPKL LIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIKS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
644	AU1 에피토프	인공적	DTYRYI
645	AU5 에피토프	인공적	TDFYLK
646	T-7 태그	인공적	MASMTGGQQMG
647	V-5 태그	인공적	GKPIPNPLLGLDST
648	B-태그	인공적	QYPALT
649	s2 에피토프	인공적	SSTSSDFRDR
650	FLAG 태그	인공적	DYKDDDK
651	Glu-Glu 태그 1	인공적	EYMPME
652	Glu-Glu 태그 2	인공적	EFMPME
653	히스티딘 함초도 태그	인공적	KDHLIHNVHKEFHAHAHNK

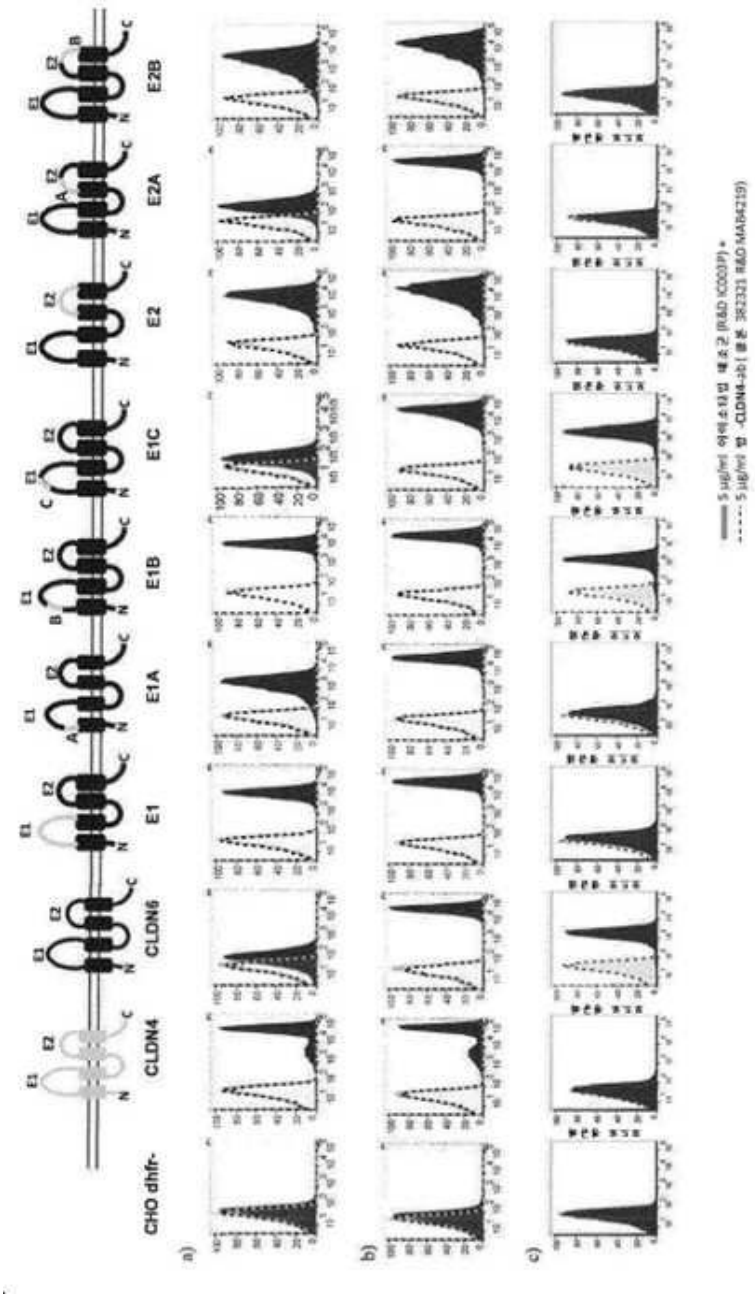
[1064]

654	HSV 에피토프	인공적	QPELAPED
655	KT3 에피토프	인공적	KPPTPPPEPET
656	Myc 에피토프	인공적	CEQKLISEEDL
657	7x his-태그	인공적	HHHHHHH
658	8x his-태그	인공적	HHHHHHHH
659	s1 태그	인공적	NANNFDMDT
660	S-태그	인공적	KETAAAKFERQHMDS
661	Strep-태그 1	인공적	WSHPQFEK
662	Strep-태그 2	인공적	AWAHPQPGG
663	보편적 태그	인공적	MTTPHM
664	VSV-G	인공적	YTDIEMNRLGK
665	단백질 C	인공적	EDQVDPRLIDGK
666	Ab156	인공적	RDWDFDVFGGGTPVGG
667	H-CDR3	인공적	X_1LIVX$_2$APX$_3$, 여기서, X_1은 A 또는 N 중 하나이고; X_2는 V 또는 E 중 하나이고; x_3은 V 또는 A 중 하나임
668	H-CDR3	인공적	DX$_1$LIVX$_2$APX$_3$T, 여기서, X_1은 A 또는 N 중 하나이고; X_2는 V 또는 E 중 하나이고; X_3은 V 또는 A 중 하나임
669	H-CDR3	인공적	DX$_1$LIVX$_2$APX$_3$TRDYYYYGMDV, 여기서, X_1은 A 또는 N 중 하나이고; X_2는 V 또는 E 중 하나이고; X_3은 V 또는 A 중 하나임
670	CD3 결합제 / I2E - HCDR1	인공적	KYAIN
671	CD3 결합제 / I2E - HCDR2	인공적	RIRSKYNNYATYYADAVKD
672	CD3 결합제 / I2E - HCDR3	인공적	AGNFGSSYISYWAY
673	CD3 결합제 / I2E - LCDR1	인공적	GSSTGAVTSGNYPN
674	CD3 결합제 /I2E - LCDR2	인공적	GTKFLAP
675	CD3 결합제 I2E - LCDR3	인공적	VLWYSNRWV
676	CD3 결합제 / I2E - VH	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYWGQGTLVTVSS
677	CD3 결합제 / I2E - VL	인공적	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
678	CD3 결합제 / I2E-SCFV (G4S)3	인공적	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADAVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNNLKTEDTAVYYCARAGNFGSSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTITCGSSTGAVTSGNYPNWVQKKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLSGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGSGTKLTVL
679	G4-링커	인공적	GGGG
680	HCDR1	인공적	GYSFTGYT
681	HCDR2	인공적	INPYNGGT
682	HCDR2	인공적	INPYNGGS
683	HCDR2	인공적	INPYNGGI
684	HCDR3	인공적	ARDYGYVLDY
685	HCDR3	인공적	ARDFGYVLDY
686	HCDR3	인공적	ARDYGFVLDY
687	HCDR3	인공적	ARDYGYVFDY
688	LCDR1	인공적	SSVSY
689	LCDR1	인공적	SSVNY
690	LCDR2	인공적	STS
691	LCDR3	인공적	QQRSIVPPWT
692	LCDR3	인공적	QQRSNYPPWT
693	LCDR3	인공적	QQRSTYPPWT
694	LCDR3	인공적	QQRNNYPPWT
695	LCDR1	인공적	RASQSVX$_1$SX$_2$YLA, 여기서, X_1은 S 및 R로부터 선택되고, X_2는 S 및 T로부터 선택됨
696	LCDR3	인공적	QQYX$_1$X$_2$SDX$_3$T, 여기서, X_1은 G, D 및 Q로부터 선택되고, X_2는 S, A 및 T로부터 선택되고, X_3은 L 및 I로부터 선택됨

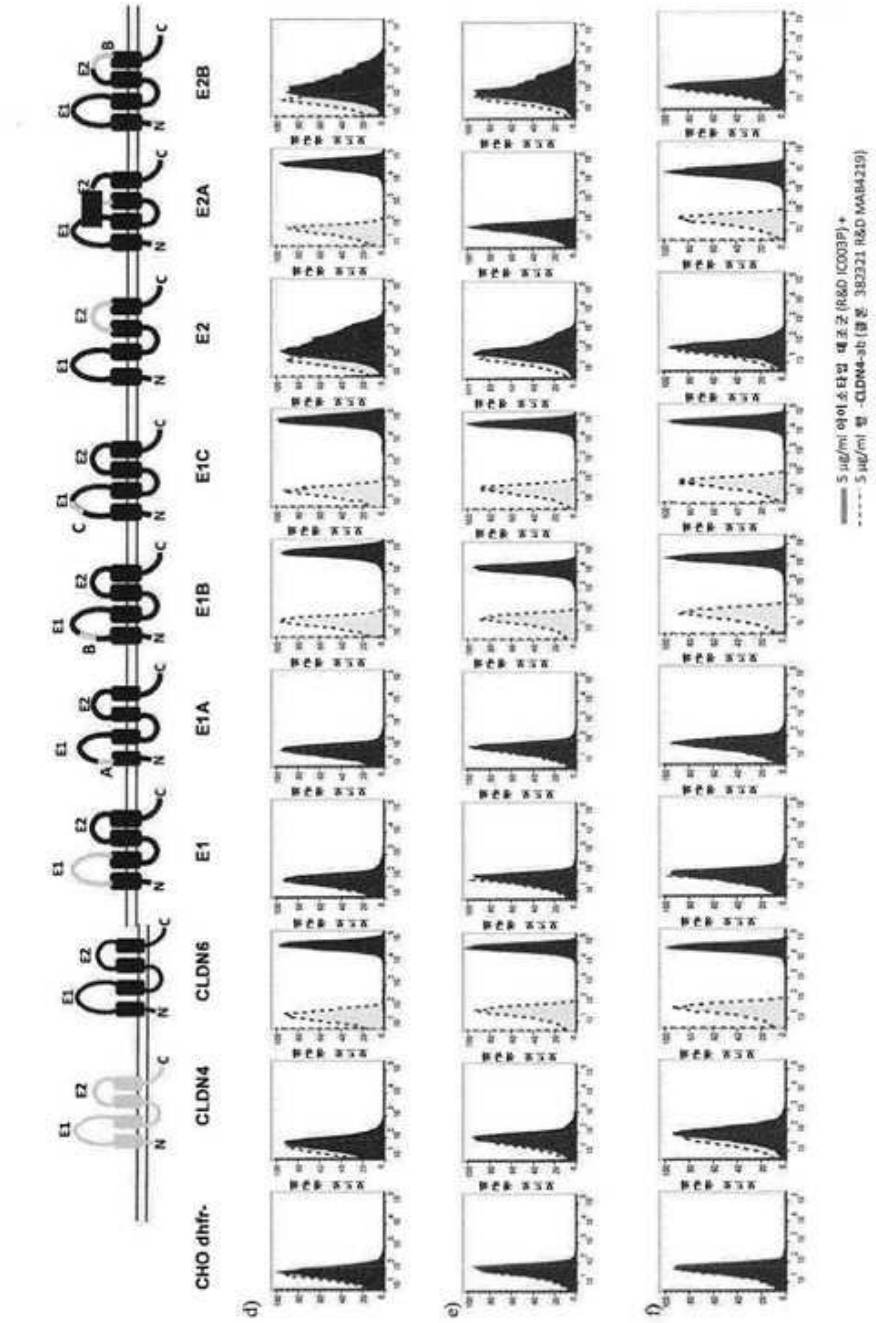
[1065]

도면

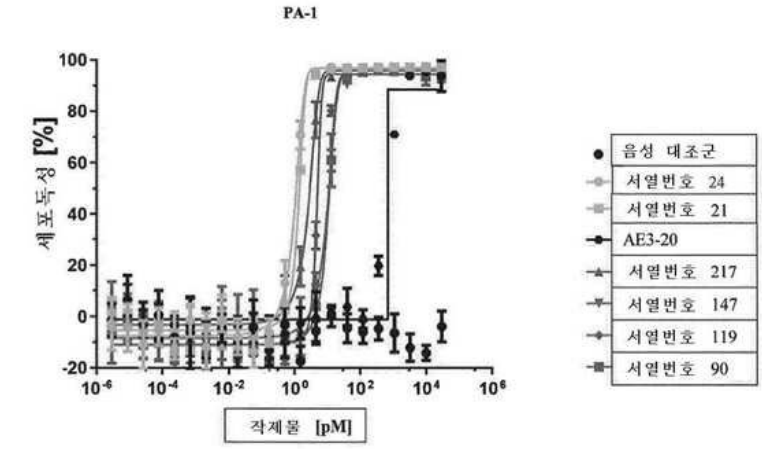
도면1a



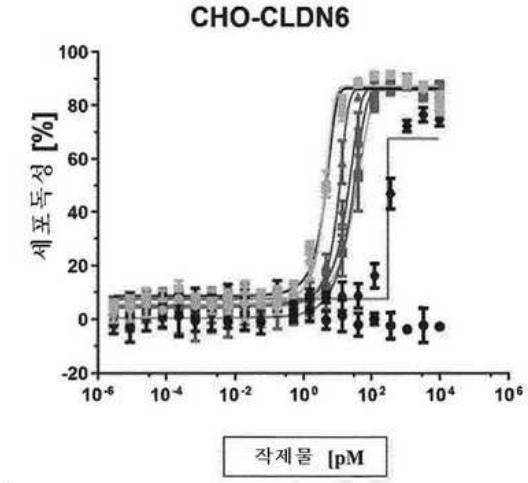
도면1b


CHO dhfr-
CLDN4
CLDN6
E1
E1A
E1B
E1C
E2
E2A
E2B
d)
e)
f)
5 μg/ml 아이소타입 대조군 (R&D IC003P) +
5 μg/ml 항 -CLDN4-ab (클론 382321 R&D MAB4219)

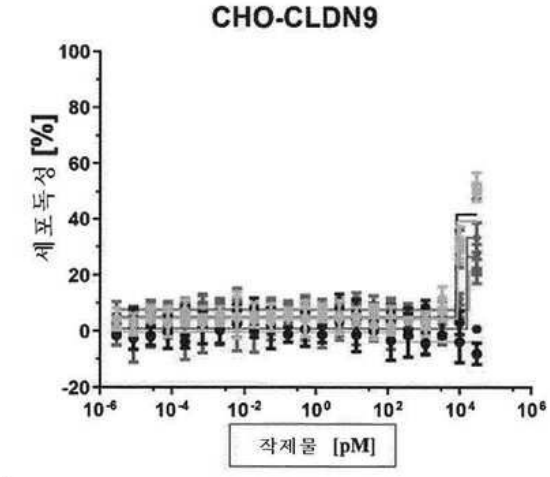
도면2a



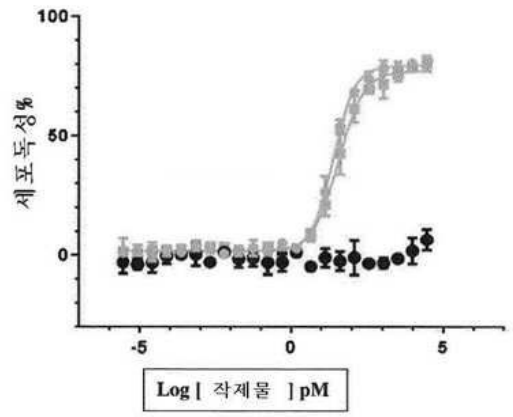
도면2b



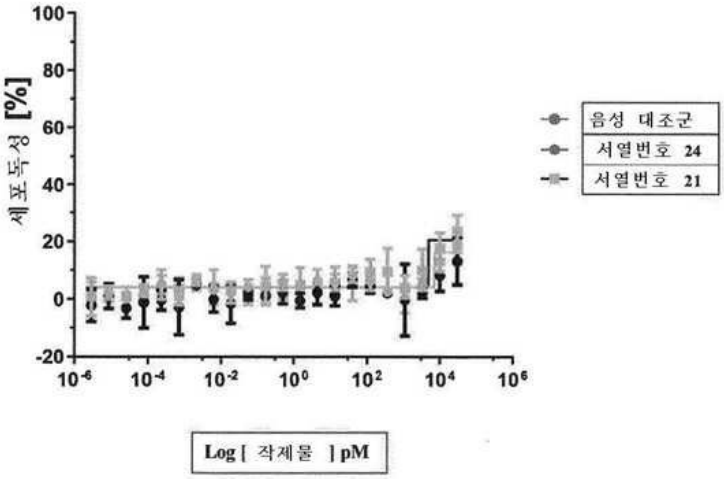
도면2c



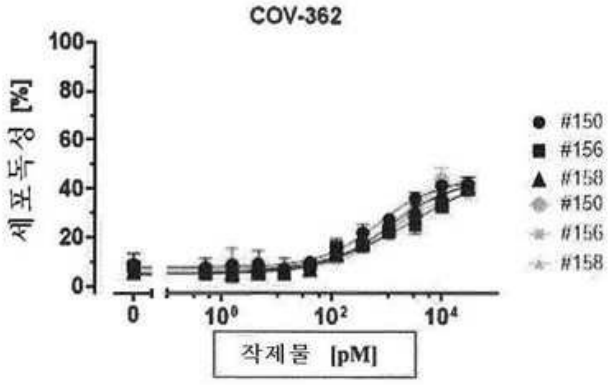
도면3a



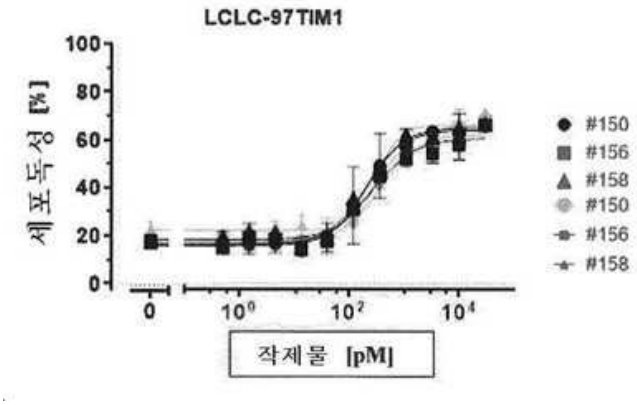
도면3b



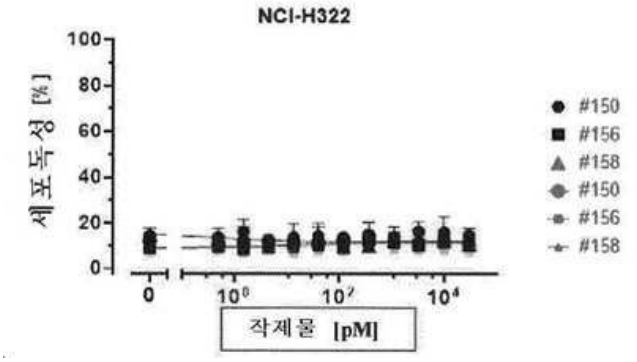
도면4a



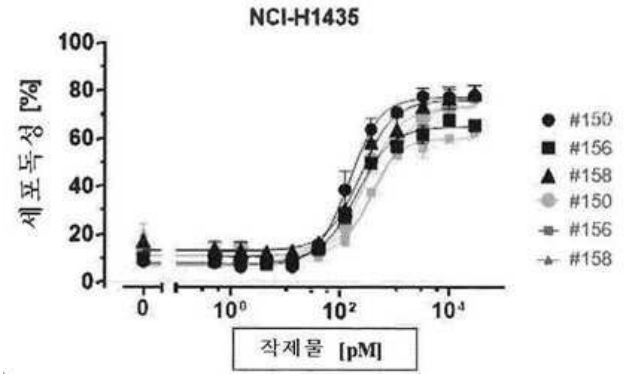
도면4b



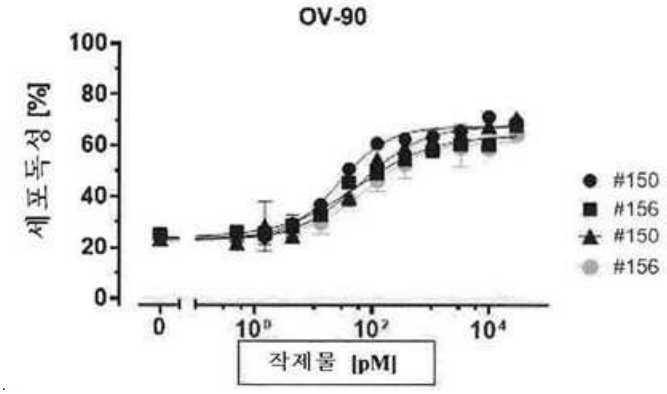
도면4c



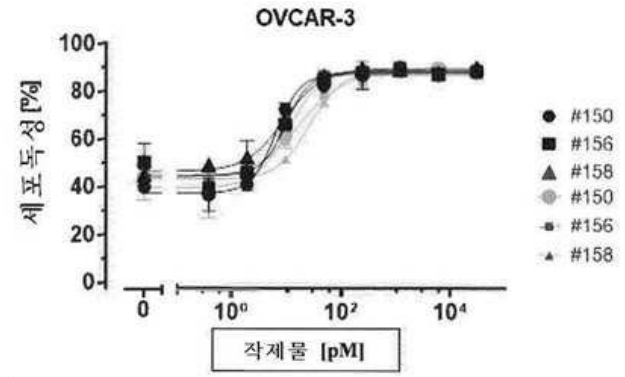
도면4d



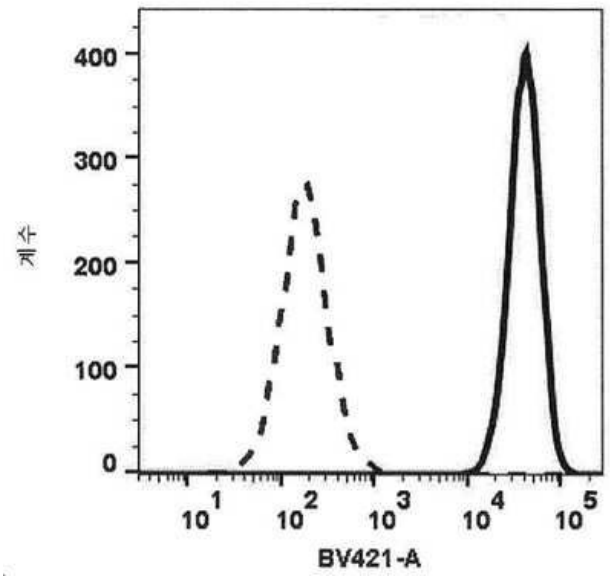
도면4e



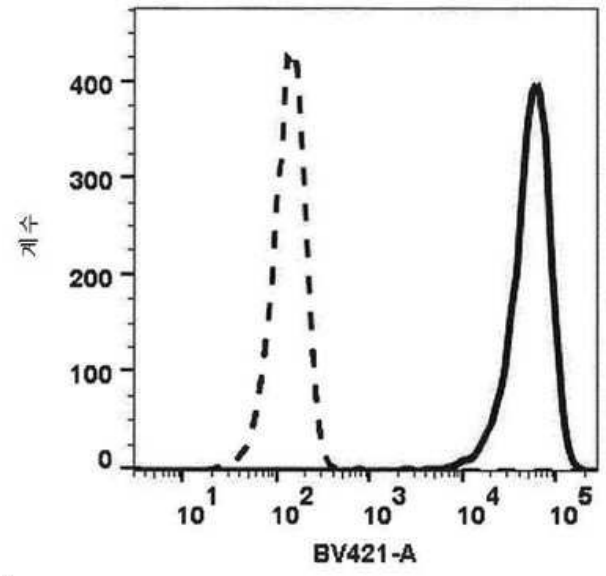
도면4f



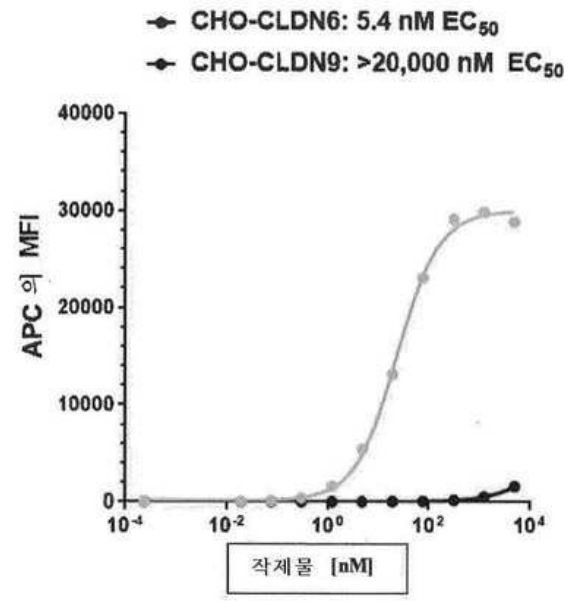
도면5a



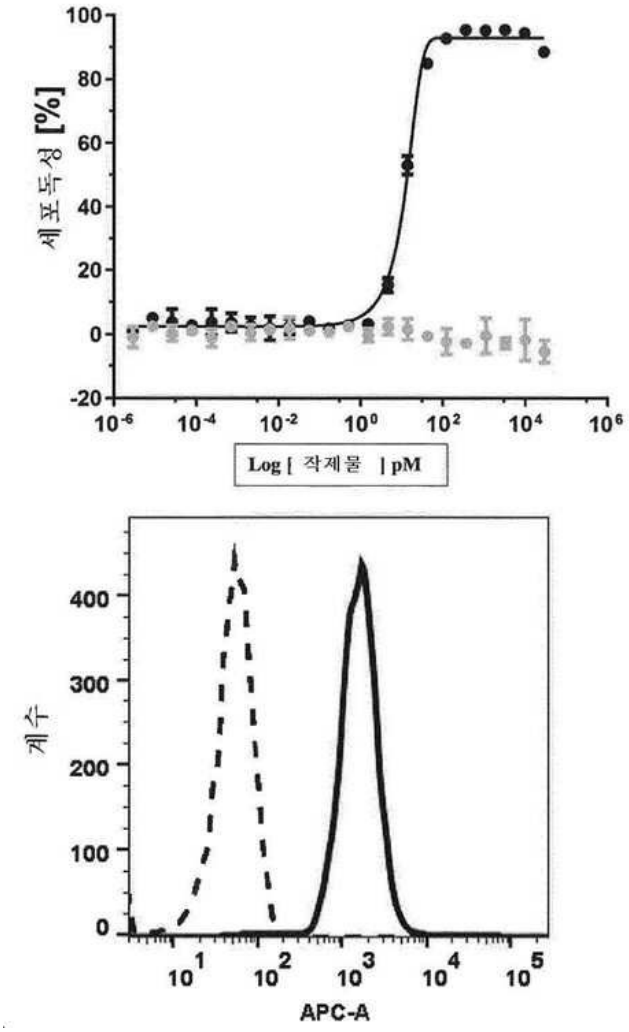
도면5b


400
300
200
100
0
계수
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
BV421-A

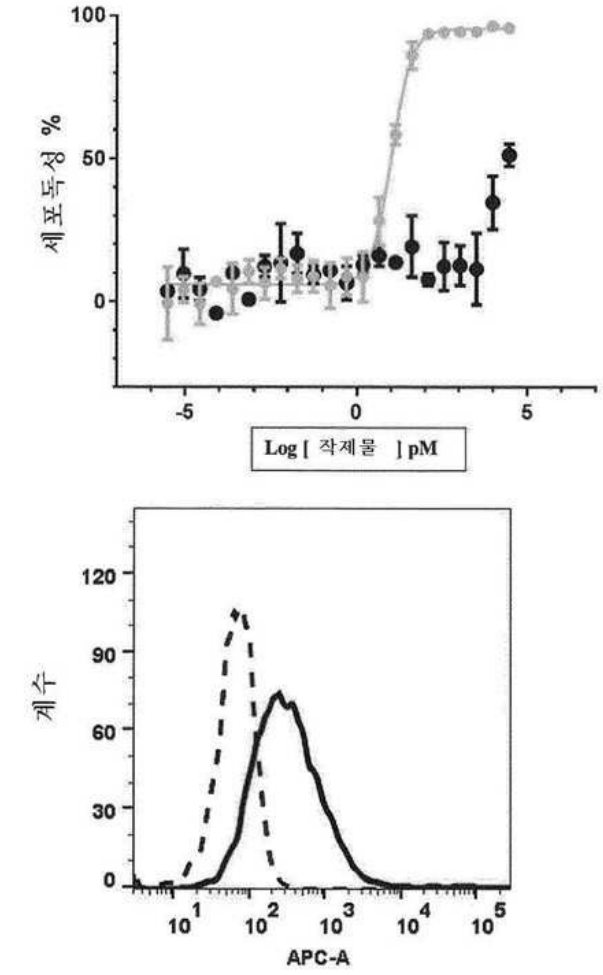
도면5c


CHO-CLDN6: 5.4 nM EC_{50}
CHO-CLDN9: >20,000 nM EC_{50}
40000
30000
20000
10000
0
APC 의 MFI
10^{-4}
10^{-2}
10^0
10^2
10^4
작제물 [nM]

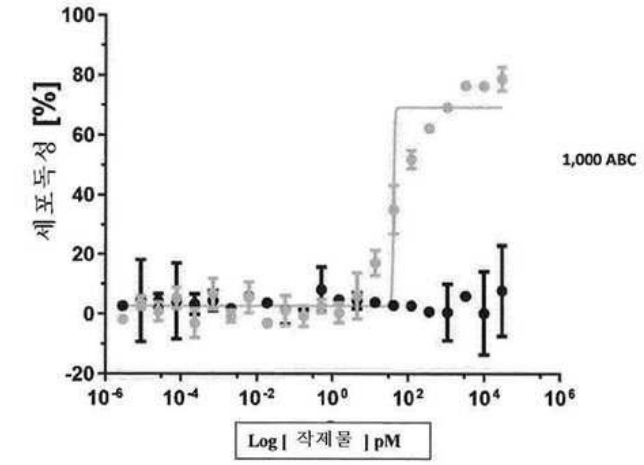
도면6a

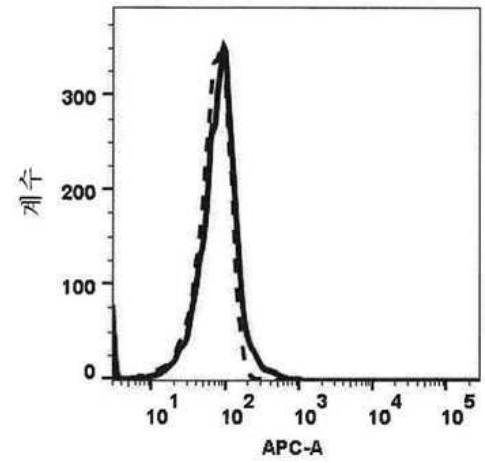

세포독성 [%]
100
80
60
40
20
0
-20
10-6
10-4
10-2
100
102
104
106
Log [작제물] pM
계수
400
300
200
100
0
101
102
103
104
105
APC-A

도면6b

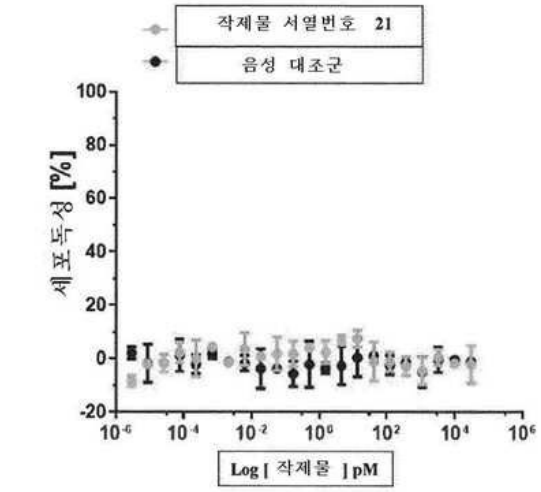

100
50
0
세포독성 %
-5
0
5
Log [작제물] pM
120
90
60
30
0
계수
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
APC-A

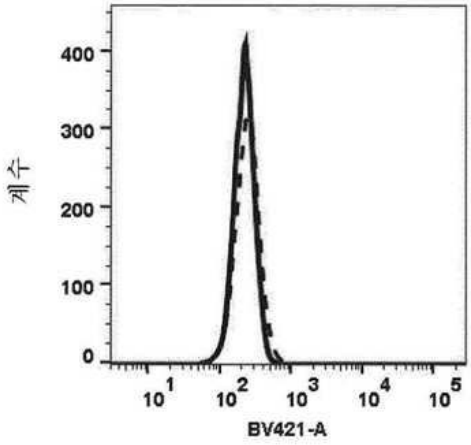
도면6c


100
80
60
40
20
0
-20
세포독성 [%]
1,000 ABC
10-6
10-4
10-2
100
102
104
106
Log [작제물] pM

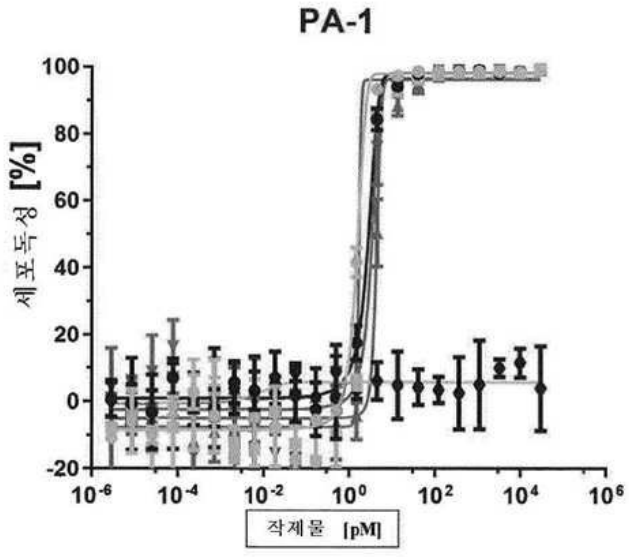

300
200
100
0
계수
101
102
103
104
105
APC-A

도면6d

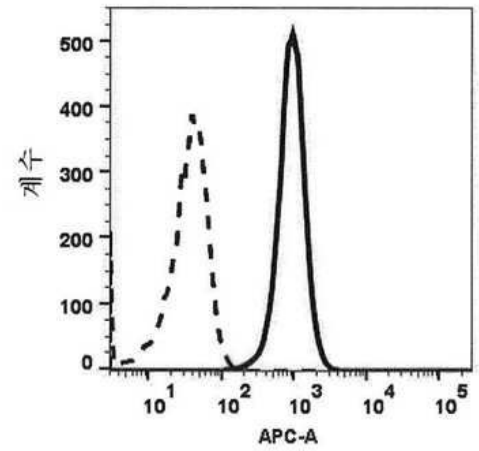




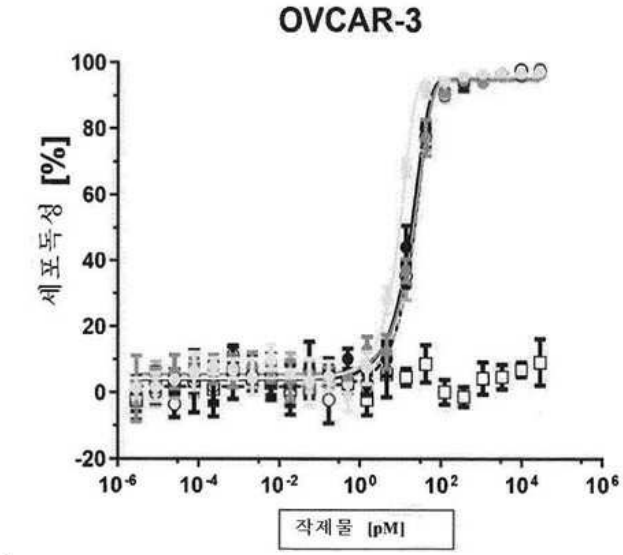
도면7a



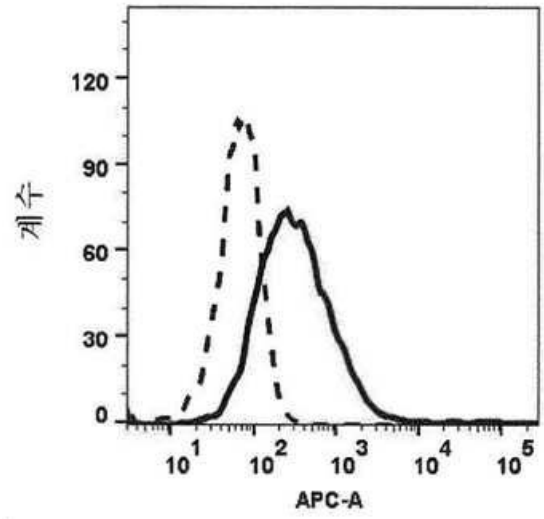
도면7b



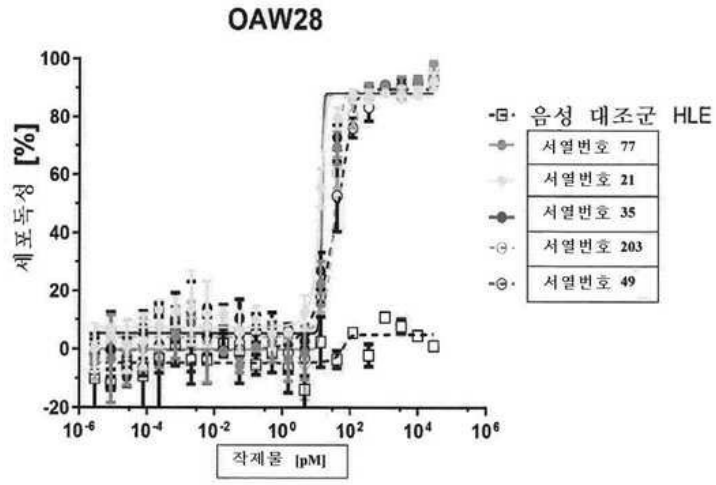
도면7c



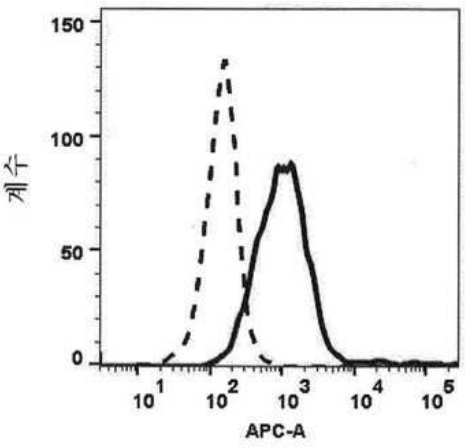
도면7d



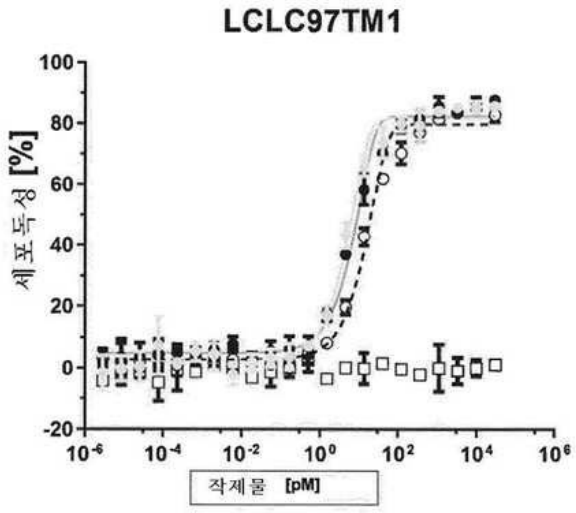
도면7e



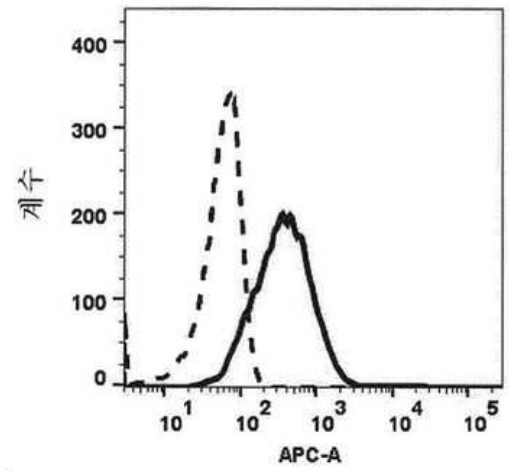
도면7f



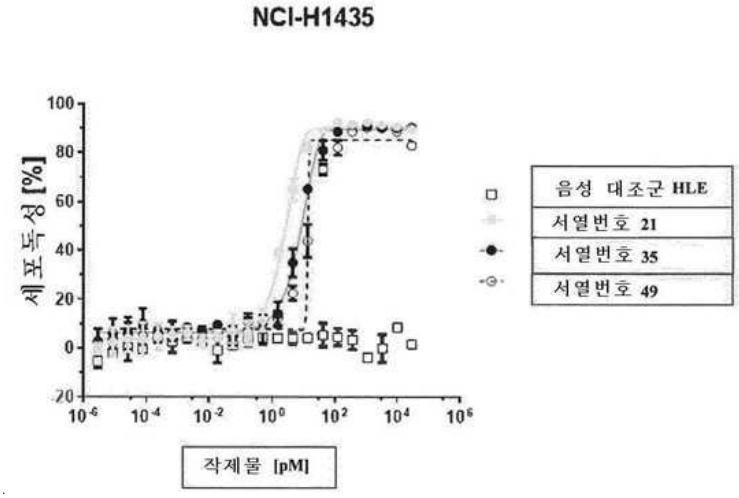
도면7g



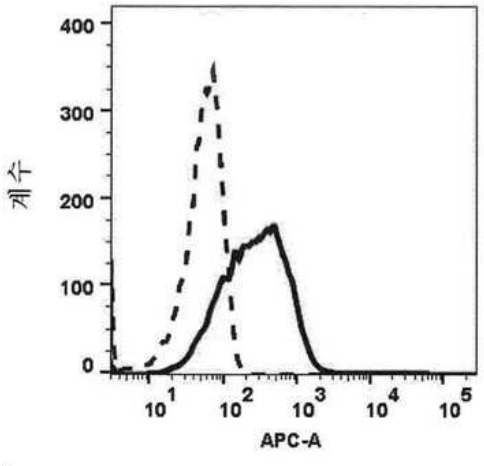
도면7h



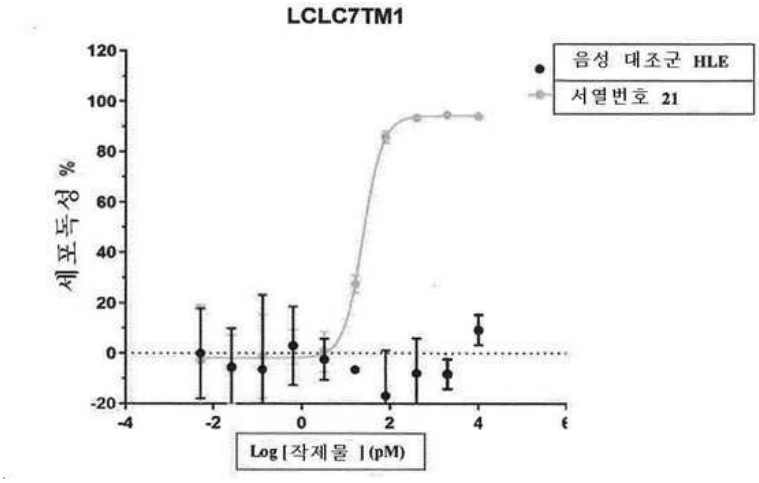
도면7i



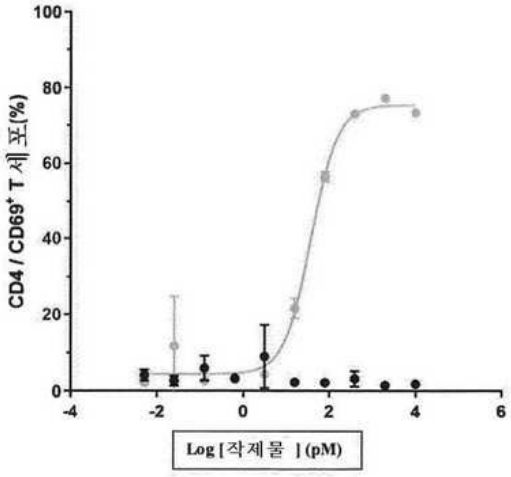
도면7j



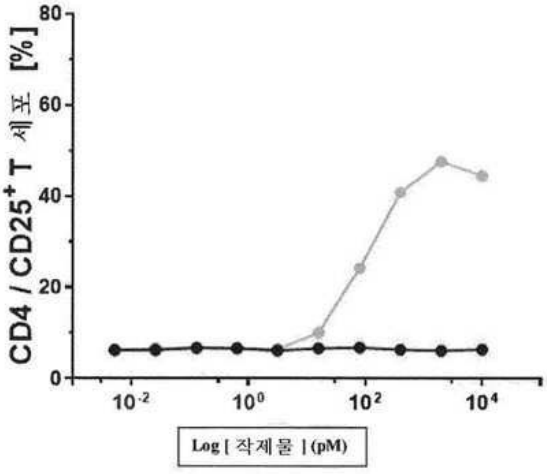
도면8a



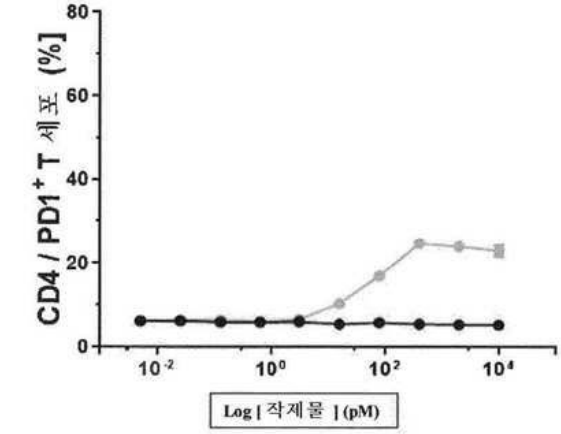
도면8b



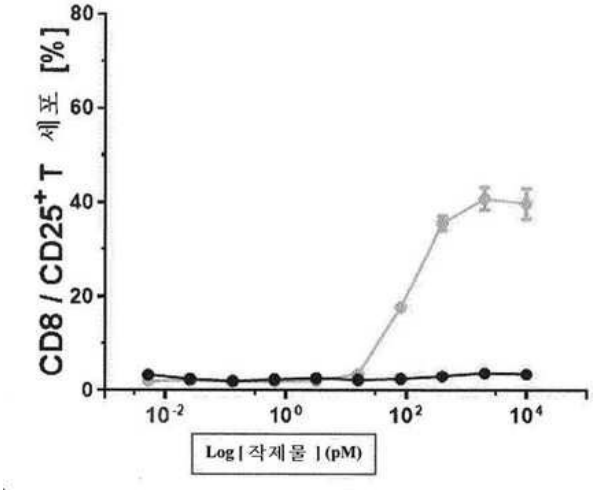
도면8c



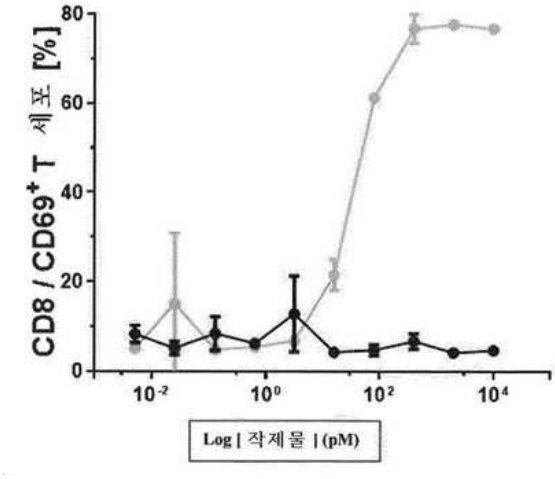
도면8d



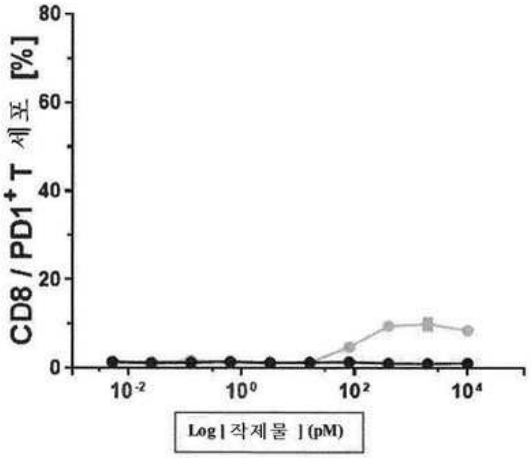
도면8e



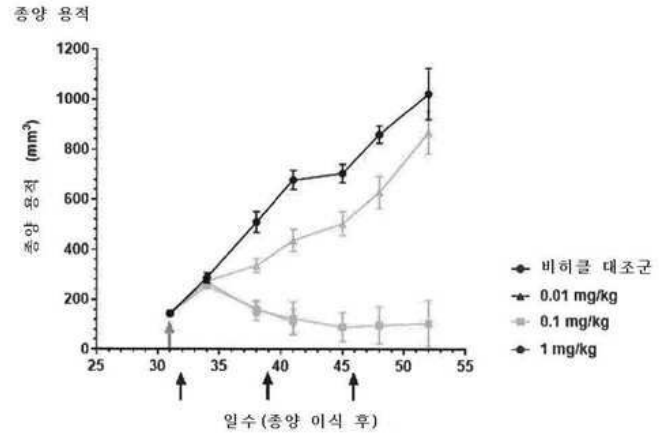
도면8f



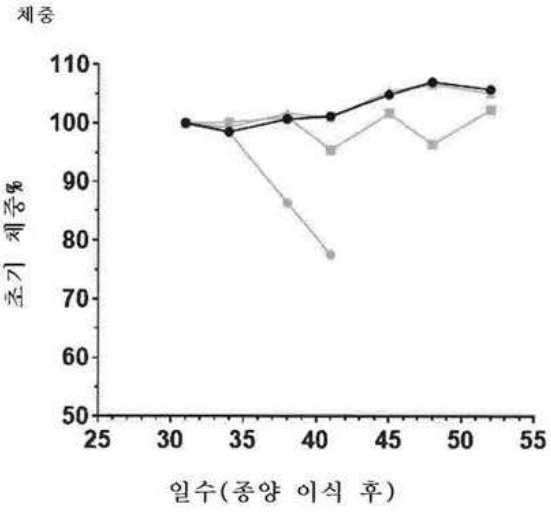
도면8g



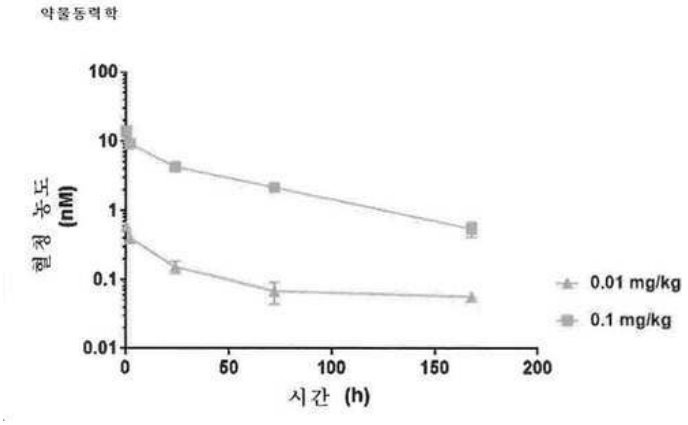
도면9a



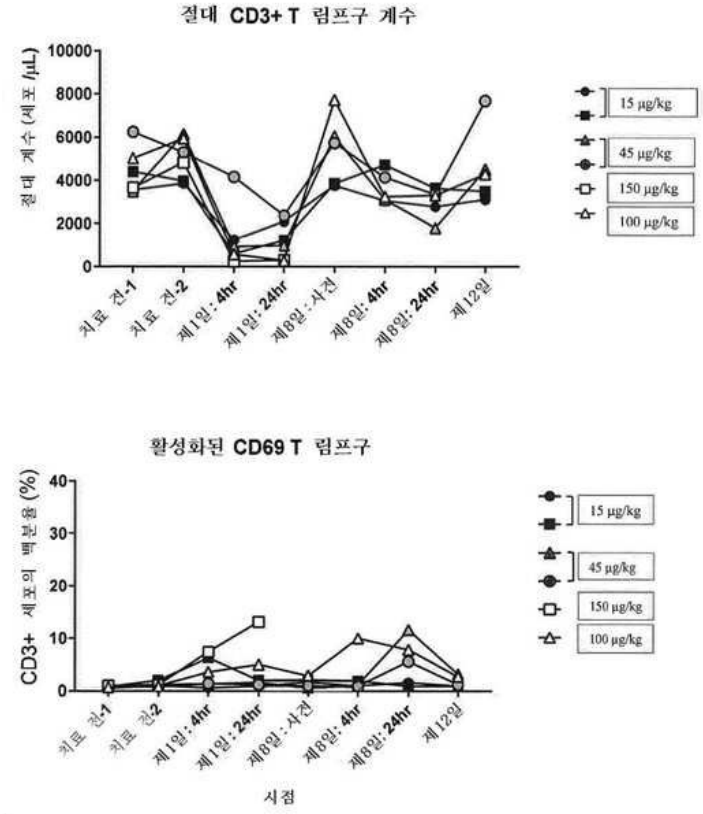
도면9b



도면9c

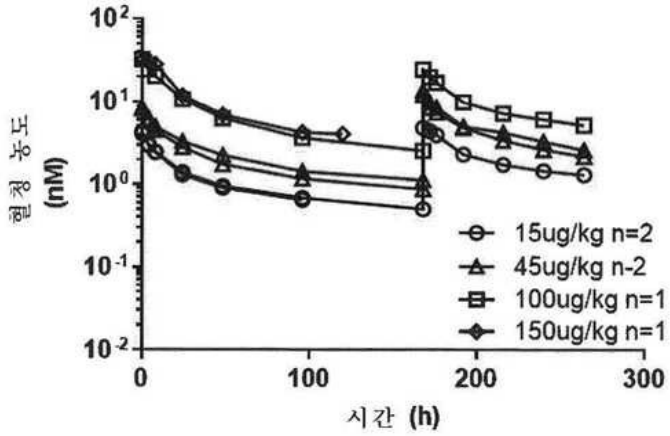

약물동력학
혈청 농도 (nM)
100
10
1
0.1
0.01
0
50
100
150
200
시간 (h)
0.01 mg/kg
0.1 mg/kg

도면10


절대 CD3+ T 림프구 계수
절대 계수 (세포 /μL)
10000
8000
6000
4000
2000
0
치료 전-1
치료 전-2
제1일: 4hr
제1일: 24hr
제8일: 사전
제8일: 4hr
제8일: 24hr
제12일
15 μg/kg
45 μg/kg
150 μg/kg
100 μg/kg

활성화된 CD69 T 림프구
CD3+ 세포의 백분율 (%)
40
30
20
10
0
치료 전-1
치료 전-2
제1일: 4hr
제1일: 24hr
제8일: 사전
제8일: 4hr
제8일: 24hr
제12일
시점
15 μg/kg
45 μg/kg
150 μg/kg
100 μg/kg

도면11



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Amgen Research (Munich) GmbH, Amgen Inc.

<120> POLYPEPTIDE CONSTRUCTS SELECTIVELY BINDING TO CLDN6 AND CD3

<130> AMG17318PCT

<150> US 63/110,817

<151> 2020-11-06

<150> US 63/139,419

<151> 2021-01-20

<160> 696

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 220

<212> PRT

<213> Human

<400> 1

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu

85 90 95

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile

130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly

180 185 190

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val

210 215 220

<210> 2

<211> 261

<212> PRT

<213> Human

<400> 2

Met Ser Thr Thr Thr Cys Gln Val Val Ala Phe Leu Leu Ser Ile Leu

1 5 10 15

Gly Leu Ala Gly Cys Ile Ala Ala Thr Gly Met Asp Met Trp Ser Thr

20 25 30

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

35 40 45

Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Gln Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg

50 55 60

Pro Tyr Phe Thr Ile Leu Gly Leu Pro Ala Met Leu Gln Ala Val Arg
65 70 75 80

Ala Leu Met Ile Val Gly Ile Val Leu Gly Ala Ile Gly Leu Leu Val
85 90 95

Ser Ile Phe Ala Leu Lys Cys Ile Arg Ile Gly Ser Met Glu Asp Ser
100 105 110

Ala Lys Ala Asn Met Thr Leu Thr Ser Gly Ile Met Phe Ile Val Ser

115 120 125

Gly Leu Cys Ala Ile Ala Gly Val Ser Val Phe Ala Asn Met Leu Val
130 135 140

Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr Thr Gly Met Gly Gly
145 150 155 160

Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ala Leu Phe
165 170 175

Val Gly Trp Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Ile Gly Gly Val Met Met

180 185 190

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

Val Ser Tyr His Ala Ser Gly His Ser Val Ala Tyr Lys Pro Gly Gly
210 215 220

Phe Lys Ala Ser Thr Gly Phe Gly Ser Asn Thr Lys Asn Lys Lys Ile
225 230 235 240

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

245 250 255

Lys His Asp Tyr Val
260

<210> 3

<211> 261

<212> PRT

<213> Human

<400> 3

Met Ala Val Thr Ala Cys Gln Gly Leu Gly Phe Val Val Ser Leu Ile
1 5 10 15

Gly Ile Ala Gly Ile Ile Ala Ala Thr Cys Met Asp Gln Trp Ser Thr
20 25 30

Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly
35 40 45

Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg
50 55 60

Gly Tyr Phe Thr Leu Leu Gly Leu Pro Ala Met Leu Gln Ala Val Arg
65 70 75 80

Ala Leu Met Ile Val Gly Ile Val Leu Gly Ala Ile Gly Leu Leu Val
85 90 95

Ser Ile Phe Ala Leu Lys Cys Ile Arg Ile Gly Ser Met Glu Asp Ser
100 105 110

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

Gly Leu Cys Ala Ile Ala Gly Val Ser Val Phe Ala Asn Met Leu Val
130 135 140

Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr Thr Gly Met Gly Gly
145 150 155 160

Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ala Leu Phe
165 170 175

Val Gly Trp Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Ile Gly Gly Val Met Met
180 185 190

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

Val Ser Tyr His Ala Ser Gly His Ser Val Ala Tyr Lys Pro Gly Gly
210 215 220

Phe Lys Ala Ser Thr Gly Phe Gly Ser Asn Thr Lys Asn Lys Lys Ile

225 230 235 240

Tyr Asp Gly Gly Ala Arg Thr Glu Asp Glu Val Gln Ser Tyr Pro Ser
245 250 255

Lys His Asp Tyr Val
260

<210> 4

<211> 211

<212> PRT

<213> Human

<400> 4

Met Ala Asn Ala Gly Leu Gln Leu Leu Gly Phe Ile Leu Ala Phe Leu
1 5 10 15

Gly Trp Ile Gly Ala Ile Val Ser Thr Ala Leu Pro Gln Trp Arg Ile
20 25 30

Tyr Ser Tyr Ala Gly Asp Asn Ile Val Thr Ala Gln Ala Met Tyr Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Ser Gln Ser Thr Gly Gln Ile Gln Cys
50 55 60

Lys Val Phe Asp Ser Leu Leu Asn Leu Ser Ser Thr Leu Gln Ala Thr
65 70 75 80

Arg Ala Leu Met Val Val Gly Ile Leu Leu Gly Val Ile Ala Ile Phe
85 90 95

Val Ala Thr Val Gly Met Lys Cys Met Lys Cys Leu Glu Asp Asp Glu

100 105 110

Val Gln Lys Met Arg Met Ala Val Ile Gly Gly Ala Ile Phe Leu Leu
115 120 125

Ala Gly Leu Ala Ile Leu Val Ala Thr Ala Trp Tyr Gly Asn Arg Ile
130 135 140

Val Gln Glu Phe Tyr Asp Pro Met Thr Pro Val Asn Ala Arg Tyr Glu
145 150 155 160

Phe Gly Gln Ala Leu Phe Thr Gly Trp Ala Ala Ala Ser Leu Cys Leu

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Pro Thr Pro Arg Pro Tyr Pro Lys Pro Ala Pro Ser Ser Gly Lys

195 200 205

Asp Tyr Val

210

<210> 5

<211> 230

<212> PRT

<213> Human

<400> 5

Met Ala Ser Leu Gly Leu Gln Leu Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Trp Met Glu Cys Ala Thr His Ser Thr Gly Ile Thr Gln Cys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ala Met Met Val Thr Ser Ser Ala Ile Ser Ser Leu Ala Cys Ile

85 90 95

Ile Ser Val Val Gly Met Arg Cys Thr Val Phe Cys Gln Glu Ser Arg

100 105 110

Ala Lys Asp Arg Val Ala Val Ala Gly Gly Val Phe Phe Ile Leu Gly

115 120 125

Gly Leu Leu Gly Phe Ile Pro Val Ala Trp Asn Leu His Gly Ile Leu

130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Ser Pro Leu Val Pro Asp Ser Met Lys Phe Glu Ile

145 150 155 160

Gly Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Ile Ile Ser Ser Leu Phe Ser Leu Ile
165 170 175
Ala Gly Ile Ile Leu Cys Phe Ser Cys Ser Ser Gln Arg Asn Arg Ser
180 185 190
Asn Tyr Tyr Asp Ala Tyr Gln Ala Gln Pro Leu Ala Thr Arg Ser Ser
195 200 205

Pro Arg Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Lys Ser Glu Phe Asn Ser Tyr
210 215 220
Ser Leu Thr Gly Tyr Val
225 230

<210> 6
<211> 220
<212> PRT
<213> Human
<400> 6

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

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

Ala Leu Val Gly Ala Gln Cys Thr Asn Cys Val Gln Asp Asp Thr Ala
100 105 110
Lys Ala Lys Ile Thr Ile Val Ala Gly Val Leu Phe Leu Leu Ala Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Leu Val Pro Val Ser Trp Ser Ala Asn Thr Ile Ile Arg

130 135 140

Asp Phe Tyr Asn Pro Val Val Pro Glu Ala Gln Lys Arg Glu Met Gly

145 150 155 160

Ala Gly Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Gln Leu Leu Gly

165 170 175

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

180 185 190

Ala Thr Lys Val Val Tyr Ser Ala Pro Arg Ser Thr Gly Pro Gly Ala

195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gly Tyr Asp Arg Lys Asp Tyr Val

210 215 220

<210> 7

<211

> 209

<212> PRT

<213> Human

<400> 7

Met Ala Ser Met Gly Leu Gln Val Met Gly Ile Ala Leu Ala Val Leu

1 5 10 15

Gly Trp Leu Ala Val Met Leu Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Val Thr Ser Gln Thr Ile Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Val Ile Ile Ser Ile Ile Val Ala Ala Leu Gly Val Leu

85 90 95

Leu Ser Val Val Gly Gly Lys Cys Thr Asn Cys Leu Glu Asp Glu Ser

100 105 110

Ala Lys Ala Lys Thr Met Ile Val Ala Gly Val Val Phe Leu Leu Ala

115 120 125

Gly Leu Met Val Ile Val Pro Val Ser Trp Thr Ala His Asn Ile Ile

130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Ser Gly Gln Lys Arg Glu Met

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Asn Cys Pro Pro Arg Thr Asp Lys Pro

180 185 190

Tyr Ser Ala Lys Tyr Ser Ala Ala Arg Ser Ala Ala Ala Ser Asn Tyr

195 200 205

Val

<210> 8

<211> 217

<212> PRT

<213> Human

<400> 8

Met Ala Ser Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Met Thr Leu Ala Val Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Leu

85 90 95

Val Ala Ile Thr Gly Ala Gln Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Glu Gly

100 105 110

Ala Lys Ala Arg Ile Val Leu Thr Ala Gly Val Ile Leu Leu Leu Ala
115 120 125
Gly Ile Leu Val Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile
130 135 140
Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Leu Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Met Leu
165 170 175
Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Pro Pro Gln Val Glu Arg
180 185 190
Pro Arg Gly Pro Arg Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Ser Arg Ser Gly Ala
195 200 205
Ser Gly Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val
210 215

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<

213> Artificial

<220><223> E1A of CLDN-6

<400> 9

Met Trp Lys Val Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E2B of CLDN-6

<400> 10

Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
1 5 10

<210> 11

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of B6L

<400> 11

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser

<210> 12

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of B6L

<400> 12

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of B6L

<400> 13

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of B6L

<400> 14

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of B6L

<400> 15

Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of B6L

<400

> 16

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of B6L

<400> 17

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of B6L

<400> 18

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 19

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B6L / scFv I2E

<400> 19

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 20

<211

> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B6L / bispecific MOL I2E

<400> 20

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

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

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

305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 21

<211> 985

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B6L / HLE-BITE I2E

<400> 21

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

290 295 300

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile

305 310 315 320

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu

325 330 335

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe

340 345 350

Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
385 390 395 400
Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala
405 410 415
Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln
420 425 430
Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr

435 440 445
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
450 455 460
Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu
465 470 475 480
Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val
485 490 495
Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

500 505 510
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
515 520 525
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
530 535 540
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
545 550 555 560
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln

565 570 575
Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
580 585 590
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
595 600 605
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
610 615 620
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

625 630 635 640

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

645 650 655

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

725 730 735

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

805 810 815

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu

820 825 830

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

835 840 845

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

850 855 860

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

865 870 875 880

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

885 890 895

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

900 905 910

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

915 920 925

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

930 935 940

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

945 950 955 960

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

965 970 975

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980 985

<210> 22

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B6L / scFv I2C

<400> 22

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 23

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B6L / bispecific MOL I2C

<400> 23

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
Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140

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

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

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
        275                 280                 285
```

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

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

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

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 24
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> B6L / HLE BITE I2C

<400> 24

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 25

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of X3S

<400> 25

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of X3S

<400> 26

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 Arg Ser Thr

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 Asp Ala Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of X3S

<400> 27

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of X3S

<400> 28

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

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of X3S

<400> 29

Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of X3S

<400> 30

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

1 5 10

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of X3S

<400> 31

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of X3S

<400> 32

Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 33

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3S / scFv I2E

<400> 33

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 34
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> X3S / bispecific MOL I2E
<400> 34
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

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

130 135 140

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

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

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

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 35

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3S / HLE BITE I2E

<400> 35

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

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

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

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995

<210> 36

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3S / scFv I2C

<400> 36

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 Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 37
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> X3S / bispecific MOL I2C

<400> 37

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 38
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> X3S / HLE BITE I2C

<400> 38
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 39

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of L4B

<400> 39

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 40

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of L4B

<400> 40

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 Arg Ser Thr

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 Asp Ala Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of L4B

<400> 41

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of L4B

<400> 42

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 43

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of L4B

<400> 43

Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of L4B

<400
> 44

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of L4B

<400> 45

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of L4B

<400> 46

Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 47

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L4B / scFv I2E

<400> 47

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 48

<211

> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L4B / bispecific MOL I2E

<400> 48

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 49
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> L4B / HLE BITE I2E
<400> 49
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 Gly Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 50

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L4B / scFv I2C

<400> 50

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 51
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> L4B / bispecific MOL I2C

<400> 51
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 52

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> L4B / HLE BITE I2C

<400> 52

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 53

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of I2P

<400> 53

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 54

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of I2P

<400> 54

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 Arg Ser Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser 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 Asp Ala Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser

100 105

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of I2P

<400> 55

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of I2P

<400> 56

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

1 5 10 15

Gly

<210> 57

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of I2P

<400> 57

Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of I2P

<400> 58

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

1 5 10

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of I2P

<400> 59

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of I2P

<400> 60

Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 61

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I2P / scFv of I2E

<400> 61

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser

245 250

<210> 62

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I2P / bispecific MOL I2E

<400> 62

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Ser Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
275 280 285
Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

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

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

420 425 430
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
435 440 445
Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
450 455 460
Gly Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
465 470 475 480
Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg

485 490 495
Trp Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 63

<211> 996

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I2P / HLE BITE I2E

<400> 63

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

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

210 215 220

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

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

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

Val Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
420 425 430
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
435 440 445
Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
450 455 460

Gly Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
465 470 475 480

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
485 490 495
Trp Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
500 505 510
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
515 520 525
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
530 535 540

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
545 550 555 560
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
565 570 575
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
580 585 590
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
595 600 605

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
610 615 620
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
625 630 635 640
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
645 650 655
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
660 665 670

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
675 680 685
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
690 695 700
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

705 710 715 720

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

725 730 735

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

770 775 780

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

785 790 795 800

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

805 810 815

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

820 825 830

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

835 840 845

Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

850 855 860

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

865 870 875 880

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

930 935 940

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

945 950 955 960

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
965 970 975
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
980 985 990

Ser Pro Gly Lys
995

<210> 64
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> I2P / scFv I2C
<400> 64
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 65
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> I2P / bispecific MOL I2C
<400> 65
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 66

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I2P / HLE BITE I2C

<400> 66

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

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

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995

<210> 67
<211> 129
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of S3N

<400> 67

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser

<210> 68

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of S3N

<400> 68

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 Arg Ser Thr
20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser 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 Gln Thr Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of S3N

<400> 69

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of S3N

<400> 70

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

1 5 10 15

Gly

<210> 71

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of S3N

<400> 71

Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 72

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of S3N

<400> 72

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

1 5 10

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of S3N

<400> 73

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of S3N

<400> 74

Gln Gln Tyr Gln Thr Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 75

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S3N / scFv I2E

<400> 75

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 Gly Tyr
20 25 30

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 76

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S3N / bispecific MOL I2E

<400> 76

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 Gly Tyr

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

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

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 77
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> S3N / HLE BITE I2E
<400> 77
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

130 135 140

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

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400

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

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990
Pro Gly Lys
995

<210> 78
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> S3N / scFv I2C
<400> 78
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 Gly Tyr
20 25 30

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 79
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> S3N / bispecific MOL I2C
<400> 79
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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 80

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S3N / HLE BITE I2C

<400> 80

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

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

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

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

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

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 81

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of H7I

<400> 81

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of H7I

<400> 82

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 Arg Ser Thr

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

85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of H7I

<400> 83

Gly Tyr Tyr Val His
1 5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of H7I

<400> 84

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

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of H7I

<400> 85

Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 86

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of H7I

<400> 86

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

1 5 10

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of H7I

<400> 87

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of H7I

<400> 88

Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 89

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H7I / scFv I2E

<400> 89

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 90

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H7I / bispecific MOL I2E

<400> 90

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 91

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H7I / HLE BITE I2E

<400> 91

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

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

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

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990
Pro Gly Lys
995

<210> 92
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> H7I / scFv I2C
<400> 92

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
    210                 215                 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225                 230                 235                 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
```

245 250

<210> 93

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H7I / bispecific MOL I2C

<400> 93

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 94

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H7I / HLE BITE I2C

<400> 94

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

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

370 375 380

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

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 95

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of J2I

<400> 95

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 96
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of J2I
<400> 96
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 Arg Ser Thr
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Ser 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 Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 97
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of J2I

<400> 97

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of J2I

<400> 98

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

1 5 10 15

Gly

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of J2I

<400> 99

Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of J2I

<400

> 100

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

1 5 10

<210> 101

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of J2I

<400> 101

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of J2I

<400> 102

Gln Gln Tyr Gln Thr Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 103

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

J2I / scFv I2E

<400> 103

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 104

<

211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> J2I / bispecific MOL I2E

<400> 104

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 105

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> J2I / HLE BITE I2E

<400> 105

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

50 55 60

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

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

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

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

180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 106

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> J2I / scFv I2C

<400> 106

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

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

<210> 107

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> J2I / bispecific MOL I2C

<400> 107

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

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

115 120 125

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

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

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

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

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

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

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 108
<211> 995

<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> J2I / HLE BITE I2C
<400> 108
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Arg Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990
Pro Gly Lys
995

<210> 109
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of A4K
<400> 109

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 110

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of A4K

<400> 110

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 Arg Ser Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser 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 Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of A4K

<400> 111

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of A4K

<400> 112

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

1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of A4K

<400> 113

Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 114

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of A4K

<400> 114

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

1 5 10

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> CDR-L2 of A4K

<400> 115

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of A4K

<400> 116

Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 117

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A4K / scFv I2E

<400> 117

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 118

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A4K / bispecific MOL I2E

<400> 118

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240

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

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 119

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A4K / HLE-BITE I2E

<400> 119

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 120

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A4K / scFv I2C

<400> 120

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 121

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A4K / bispecific MOL I2C

<400> 121

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240

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

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 122
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> A4K / HLE BITE I2C

<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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr

165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 123

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of E5B

<400> 123

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of E5B

<400> 124

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 Arg Ser Thr
20 25 30

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

Ile Ser 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 Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

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

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of E5B

<400> 125

Gly Tyr Tyr Val His
1 5

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of E5B

<400> 126

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 127

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of E5B

<400> 127

Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of E5B

<400> 128

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

1 5 10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of E5B

<400> 129

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of E5B

<400> 130

Gln Gln Tyr Gln Thr Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 131

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E5B / scFv I2E

<400> 131

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 132
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> E5B / bispecific MOL I2E
<400> 132
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 Gly Tyr
20 25 30

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220

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

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 133

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E5B / HLE-BITE I2E

<400> 133

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 134

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E5B / scFv I2C

<400> 134

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 135

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E5B / bispecific MOL I2C

<400> 135

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

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

210 215 220

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

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

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

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 136

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E5B / HLE BITE I2C

<400> 136

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990
Pro Gly Lys
995

<210> 137
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of RBB
<400> 137
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser

<210> 138

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of RBB

<400> 138

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 Arg Ser Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile 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 Asp Ala Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 139

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of RBB

<400> 139

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 140

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of RBB

<400> 140

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

1 5 10 15

Gly

<210> 141

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of RBB

<400> 141

Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 142

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of RBB

<400> 142

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

1 5 10

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of RBB

<400> 143

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of RBB

<400> 144

Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 145

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> RBB / scFv I2E

<400> 145

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Ile Ile Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

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

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 146

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> RBB / bispecific MOL I2E

<400> 146

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

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

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 147

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> RBB / HLE-BITE I2E

<400> 147

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

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

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

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

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 148

<211> 252

<212> PRT

<213> RBB / scFv I2C

<400> 148

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250

<210> 149

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> RBB / bispecific MOL I2C

<400> 149

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 150

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> RBB / HLE BITE I2C

<400> 150

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Ala Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ile Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ala Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 151

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of IX9

<400> 151

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser
115 120 125
Ser

<210> 152
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of IX9
<400> 152
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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of IX9

<400> 153

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> CDR-H2 of IX9

<400> 154

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 155

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of IX9

<400> 155

Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 156

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of IX9

<400> 156

Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of IX9

<400> 157

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of IX9

<400> 158

Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 159

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IX9 / scFv I2E

<400> 159

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser

245 250

<210> 160

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IX9 / bispecific MOL I2E

<400> 160

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 161

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IX9 / HLE-BITE I2E

<400> 161

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990
Pro Gly Lys
995

<210> 162
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> IX9 / scFv I2C
<400> 162
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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser
245 250

<210> 163
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> IX9 / bispecific MOL I2C
<400> 163
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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 164

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IX9 / HLE BITE I2C

<400> 164

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990
Pro Gly Lys

995

<210> 165

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of G5X

<400> 165

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 166

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of G5X

<400> 166

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 167

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of G5X

<400> 167

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 168

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of G5X

<400> 168

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of G5X

<400> 169

Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 170

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of G5X

<400> 170

Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of G5X

<400> 171

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of G5X

<400> 172

Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 173

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> G5X / scFv I2E

<400> 173

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 174

<

211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G5X / bispecific MOL I2E

<400> 174

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 175
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> G5X / HLE-BITE I2E
<400> 175

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 176

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G5X / scFv I2C

<400> 176

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 177

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G5X / bispecific MOL I2C

<400> 177

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 178

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G5X / HLE BITE I2C

<400> 178

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990
Pro Gly Lys
995

<210> 179
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of 01C
<400> 179
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser
115 120 125

Ser

<210> 180

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of O1C

<400> 180

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 181

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of O1C

<400> 181

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of O1C

<400> 182

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of O1C

<400> 183

Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of O1C

<400> 184

Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 185

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of O1C

<400> 185

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of 01C

<400> 186

Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 187

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 01C / scFv I2E

<400> 187

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser
245 250

<210> 188
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> O1C / bispecific MOL I2E
<400> 188
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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 189

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> O1C / HLE-BITE I2E

<400> 189

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995

<210> 190

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 01C / scFv I2C

<400> 190

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser
245 250

<210> 191
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> O1C / bispecific MOL I2C
<400> 191
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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser

245 250

<210> 192

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> O1C / HLE-BITE I2C

<400> 192

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

```
        115                 120                 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
                165                 170                 175
Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
        195                 200                 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
    210                 215                 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225                 230                 235                 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
            260                 265                 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
        275                 280                 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
    290                 295                 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305                 310                 315                 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
                325                 330                 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
            340                 345                 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
        355                 360                 365
```

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995

<210> 193
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of A3S
<400> 193
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 194
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of A3S
<400> 194
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
Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
<210> 195
<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of A3S

<400> 195

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of A3S

<400> 196

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 197

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of A3S

<400> 197

Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 198

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of A3S

<400> 198

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of A3S

<400> 199

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of A3S

<400> 200

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 201

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A3S / scFv I2E

<400> 201

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 202
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A3S / bispecific MOL I2E
<400> 202
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
Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 203

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A3S / HLE-BITE I2E

<400> 203

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995

<210> 204

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A3S / scFv I2C

<400> 204

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 205
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A3S / bispecific MOL I2C
<400> 205
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
Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 206

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A3S / HLE BITE I2C

<400> 206

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995

<210> 207

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of B2J

<400> 207

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 208
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of B2J
<400> 208
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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 209

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of B2J

<400> 209

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 210

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of B2J

<400> 210

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 211

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of B2J

<400> 211

Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 212

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of B2J

<400> 212

Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of B2J

<400> 213

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of B2J

<400> 214

Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 215

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B2J / scFv I2E

<400> 215

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 216

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B2J / bispecific MOL I2E

<400> 216

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 217
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> B2J / HLE-BITE I2E

<400> 217
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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 218

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B2J / scFv I2C

<400> 218

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 219

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B2J / bispecific MOL I2C

<400> 219

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 220
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> B2J / HLE BITE I2C

<400> 220

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 221

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of M5E

<400> 221

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 222

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of M5E

<400> 222

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 223

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of M5E

<400> 223

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of M5E

<400> 224

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 225

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of M5E

<400> 225

Asp Asn Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of M5E

<400> 226

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of M5E

<400> 227

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of M5E

<400> 228

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 229

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> M5E / scFv I2E

<400> 229

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 230

<

211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> M5E / bispecific MOL I2E

<400> 230

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 231
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> M5E / HLE-BITE I2E
<400> 231
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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 232

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> M5E / scFv I2C

<400> 232

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 233

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> M5E / bispecific MOL I2C

<400> 233

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
Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 234
<211> 995

<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> M5E / HLE BITE I2C
<400> 234
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
Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 235

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of X3A

<400> 235

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser

115 120 125

Ser

<210> 236

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of X3A

<400> 236

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 237

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of X3A

<400> 237

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 238

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of X3A

<400> 238

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 239

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of X3A

<400> 239

Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 240

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of X3A

<400> 240

Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 241

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of X3A

<400> 241

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of X3A

<400> 242

Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 243

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3A / scFv I2E

<400> 243

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser

245 250

<210> 244

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3A / bispecific MOL I2E

<400> 244

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 245
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> X3A / HLE-BITE I2E
<400> 245
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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995
<210> 246

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3A / scFv I2C

<400> 246

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser

245 250

<210> 247

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3A / bispecific MOL I2C

<400> 247

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 248

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> X3A /HLE BITE I2C

<400> 248

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 249

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of S9W

<400> 249

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser
115 120 125
Ser

<210> 250
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of S9W
<400> 250
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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 251

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of S9W

<400> 251

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 252

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of S9W

<400> 252

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 253

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of S9W

<400> 253

Asp Ala Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of S9W

<400> 254

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 255

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of S9W

<400> 255

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of S9W

<400> 256

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 257

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S9W / scFv I2E

<400> 257

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu
210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser
245 250

<210> 258

<400> 258

000

<210> 259

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S9W / HLE-BITE I2E

<400> 259

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 260

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S9W / scFv I2C

<400> 260

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser

245 250

<210> 261

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S9W / bispecific MOL I2C

<400> 261

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 262

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S9W / HLE BITE I2C

<400> 262

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

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 263

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of I7L

<400> 263

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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 264
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of I7L
<400> 264

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 Arg Ser Thr
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Ser 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 Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 265

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of I7L

<400> 265

Gly Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 266

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of I7L

<400> 266

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 267

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of I7L

<400> 267

Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 268

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of I7L

<400> 268

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of I7L

<400> 269

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of I7L

<400> 270

Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 271

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I7L / scFv I2E

<400> 271

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr

165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 272

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I7L / bispecific MOL I2E

<400> 272

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 Gly Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 273
<211> 995
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> I7L / HLE-BITE I2E
<400> 273
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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145 150 155 160
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
210 215 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro
225 230 235 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp

500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

530 535 540

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 274

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I7L / scFv I2C

<400> 274

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr

165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 275

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I7L / bispecific MOL I2C

<400> 275

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 Gly Tyr

```
            20                  25                  30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Arg Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr
            100                 105                 110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115                 120                 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr
                165                 170                 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
            180                 185                 190
Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
        195                 200                 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
    210                 215                 220
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro
225                 230                 235                 240
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
            260                 265                 270
```

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 276

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> I7L / HLE BITE I2C

<400> 276

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Asp Gly Leu Ile Val Glu Ala Pro Ala Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

145 150 155 160

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr

165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

180 185 190

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

210 215 220

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro

225 230 235 240

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 277

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of W5F

<400> 277

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser

115 120 125

Ser

<210> 278

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of W5F

<400> 278

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of W5F

<400> 279

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 280

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of W5F

<400> 280

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 281

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of W5F

<400> 281

Asp Gly Leu Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 282

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of W5F

<400> 282

Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 283

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of W5F

<400> 283

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of W5F

<400> 284

Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 285

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W5F / SCFV I2E

<400> 285

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser

245 250

<210> 286

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W5F / bispecific MOL I2E

<400> 286

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 287

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W5F / HLE-BITE I2E

<400> 287

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

545 550 555 560

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

580 585 590

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

595 600 605

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

645 650 655

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

660 665 670

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

675 680 685

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

705 710 715 720

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

725 730 735

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

770 775 780

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

785 790 795 800

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
980 985 990

Pro Gly Lys
995

<210> 288

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W5F / scFv I2C

<400> 288

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 Thr Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser

245 250

<210> 289

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W5F / bispecific MOL I2C

<400> 289

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro

165 170 175

Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg

195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Leu

210 215 220

Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr

385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val

405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

420 425 430

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro

465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 290

<211> 995

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W5F / HLE BITE I2C

<400> 290

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 Thr Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Ile Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro
165 170 175
Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190

Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Leu
210 215 220
Ile Val Val Ala Pro Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
225 230 235 240
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ala Ser Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr
385 390 395 400
Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415
Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460
Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
465 470 475 480
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
485 490 495
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp
500 505 510

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
515 520 525
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
530 535 540
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
545 550 555 560
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
565 570 575

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
580 585 590
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
595 600 605
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
610 615 620

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
625 630 635 640

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
645 650 655
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
660 665 670
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
675 680 685
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
690 695 700

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
705 710 715 720
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
725 730 735
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
770 775 780
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
785 790 795 800
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
805 810 815
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
820 825 830

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
835 840 845
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
850 855 860
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

865 870 875 880

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

885 890 895

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

900 905 910

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

915 920 925

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

930 935 940

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

945 950 955 960

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

965 970 975

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

980 985 990

Pro Gly Lys

995

<210> 291

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of K4Y

<400> 291

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 292
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of K4Y
<400> 292

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15
Ser Val 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CDR-H1 of K4Y

<400> 293

Asp Tyr His Met His

1 5

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of K4Y

<400> 294

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 295

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of K4Y

<400> 295

Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 296

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of K4Y

<400> 296

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 297

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of K4Y

<400> 297

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of K4Y

<400> 298

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 299

<211> 251

<212> PRT

<

213> Artificial

<220><223> K4Y / scFv I2E

<400> 299

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 300

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> K4Y / bispecific MOL I2E

<400> 300

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 301

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> K4Y / HLE-BITE I2E

<400> 301

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
785 790 795 800
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
805 810 815
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
835 840 845
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
850 855 860
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
865 870 875 880
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
900 905 910
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
915 920 925
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
930 935 940
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
965 970 975
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 302

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> K4Y / scFv I2C

<400> 302

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 303

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> K4Y / bispecific MOL I2C

<400> 303

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 304

<211> 994

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> K4Y / HLE BITE I2C

<400> 304

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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 305

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of M4B

<400> 305

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 306

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of M4B

<400> 306

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 307

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of M4B

<400> 307

Asp Tyr His Met His

1 5

<210> 308

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of M4B

<400> 308

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 309

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of M4B

<400> 309

Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 310

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of M4B

<400> 310

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of M4B

<400> 311

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 312

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of M4B

<400> 312

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 313

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> M4B / scFv I2E

<400> 313

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 Asp Tyr

20 25 30

```
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe


    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly


        115                 120                 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
    130                 135                 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
                165                 170                 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr


            180                 185                 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
    210                 215                 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225                 230                 235                 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 314

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> M4B / bispecific MOL I2E

<400> 314

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 315
<211> 994
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> M4B / HLE BITE I2E
<400> 315
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
785 790 795 800
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
805 810 815
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
835 840 845
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
850 855 860
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
865 870 875 880
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
900 905 910
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 316

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> M4B / scFv I2C

<400> 316

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 317

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> M4B / bispecific MOL I2C

<400> 317

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 318
<211> 994
<212
> PRT
<213> Artificial
<220><223> M4B / HLE BITE I2C
<400> 318

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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 319

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of B4G

<400> 319

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 320

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of B4G

<400> 320

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ser Tyr 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 321
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CDR-H1 of B4G
<400> 321
Asp Tyr His Met His
1 5

<210> 322
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CDR-H2 of B4G
<400> 322
Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 323
<211> 17
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of B4G

<400> 323

Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 324

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of B4G

<400> 324

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 325

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of B4G

<400> 325

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 326

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of B4G

<400> 326

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 327

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B4G / scFv I2E

<400> 327

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 328
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> B4G / bispecific MOL I2E
<400> 328
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 329

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B4G / HLE-BITE I2E

<400> 329

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 330

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B4G / scFv I2C

<400> 330

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 331

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B4G / bispecific MOL I2C

<400> 331

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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 332

<211> 994

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> B4G / HLE BITE I2C

<400> 332

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
930 935 940
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
965 970 975
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
980 985 990
Gly Lys

<210> 333
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of U8B
<400> 333
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 334

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of U8B

<400> 334

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ser Tyr 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 335

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of U8B

<400> 335

Asp Tyr His Met His
1 5

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of U8B

<400> 336

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of U8B

<400> 337

Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 338

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of U8B

<400> 338

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of U8B

<400> 339

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 340

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of U8B

<400> 340

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 341

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> U8B 7 scFv I2E

<400> 341

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 342
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> U8B / bispecific MOL I2E
<400> 342
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 343

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> U8B / HLE-BITE I2E

<400> 343

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575
Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
580 585 590
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
595 600 605
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
610 615 620
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
645 650 655
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
660 665 670
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 344

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> U8B / scFv I2C

<400> 344

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 345

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> U8B / bispecific MOL I2C

<400> 345

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 346

<211> 994

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> U8B / HLE BITE I2C

<400> 346

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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 347

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of Y8G

<400> 347

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 348

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of Y8G

<400> 348

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ser Tyr 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 349

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of Y8G

<400> 349

Asp Tyr His Met His

1 5

<210> 350

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of Y8G

<400> 350

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 351

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of Y8G

<400> 351

Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 352

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of Y8G

<400> 352

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 353

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of Y8G

<400> 353

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 354

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of Y8G

<400> 354

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 355

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Y8G / scFv I2E

<400> 355

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 356
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Y8G / bispecific MOL I2E
<400> 356
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 357

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Y8G / HLE-BITE I2E

<400> 357

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 358

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Y8G / scFv I2C

<400> 358

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 359

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Y8G / bispecific MOL I2C

<400> 359

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 360
<211> 994
<212
> PRT
<213> Artificial
<220><223> Y8G / HLE BITE I2C
<400> 360
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 361

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of G8B

<400> 361

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 362

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of G8B

<400> 362

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Tyr 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 363

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of G8B

<400> 363

Asp Tyr His Met His

1 5

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of G8B

<400> 364

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of G8B

<400> 365

Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 366

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of G8B

<400> 366

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 367

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of G8B

<400> 367

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of G8B

<400> 368

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 369

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G8B / scFv I2E

<400> 369

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 Asp Tyr

20 25 30

```
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe


    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly


        115                 120                 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
    130                 135                 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145                 150                 155                 160
Ile Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
                165                 170                 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr


            180                 185                 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
    210                 215                 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225                 230                 235                 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 370

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G8B / bispecific MOL I2E

<400> 370

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 371
<211> 994
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> G8B / HLE BITE I2E
<400> 371
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
785 790 795 800
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
805 810 815
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
835 840 845
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
850 855 860
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
865 870 875 880
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
900 905 910
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 372

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G8B / scFv I2C

<400> 372

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 373

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G8B / bispecific MOL I2C

<400> 373

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 374
<211> 994
<212
> PRT
<213> Artificial
<220><223> G8B / HLE BITE I2C
<400> 374

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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 375

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of W9B

<400> 375

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 376

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of W9B

<400> 376

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ser Tyr 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 377
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CDR-H1 of W9B
<400> 377
Asp Tyr His Met His
1 5

<210> 378
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CDR-H2 of W9B
<400> 378
Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 379
<211> 17
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of W9B

<400> 379

Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 380

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of W9B

<400> 380

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 381

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of W9B

<400> 381

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 382

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of W9B

<400> 382

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 383

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W9B / scFv I2E

<400> 383

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 384
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> W9B / bispecific MOL I2E
<400> 384
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 385

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W9B / HLE BITE I2E

<400> 385

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 386

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W9B / scFv I2C

<400> 386

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 387

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W9B / bspecific MOL I2C

<400> 387

```
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 Asp Tyr
            20                  25                  30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
    130                 135                 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145                 150                 155                 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
                165                 170                 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
            180                 185                 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
    210                 215                 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225                 230                 235                 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
```

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 388

<211> 994

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> W9B / HLE BITE I2C

<400> 388

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
930 935 940
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
965 970 975
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
980 985 990
Gly Lys

<210> 389
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of A9G
<400> 389
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 390

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of A9G

<400> 390

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 391

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of A9G

<400> 391

Asp Tyr His Met His
1 5

<210> 392

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of A9G

<400> 392

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 393

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of A9G

<400> 393

Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 394

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of A9G

<400> 394

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 395

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of A9G

<400> 395

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 396

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of A9G

<400> 396

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 397

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A9G / scFv I2E

<400> 397

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 398
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> A9G / bispecific MOL I2E
<400> 398
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 399

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A9G / HLE-BITE I2E

<400> 399

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
545 550 555 560
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575
Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys
580 585 590
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
595 600 605
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
610 615 620
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
645 650 655
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
660 665 670
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 400

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A9G / scFv I2C

<400> 400

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 401

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> A9G / bispecific MOL I2C

<400> 401

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 402

<211> 994

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> A9G / HLE BITE I2C

<400> 402

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 403

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of D3F

<400> 403

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 404

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of D3F

<400> 404

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ser Tyr 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 405

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of D3F

<400> 405

Asp Tyr His Met His

1 5

<210> 406

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of D3F

<400> 406

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 407

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of D3F

<400> 407

Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 408

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of D3F

<400> 408

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of D3F

<400> 409

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 410

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of D3F

<400> 410

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 411

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> D3F / scFv I2E

<400> 411

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 412
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> D3F / bispecific MOL I2E
<400> 412
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

500 505

<210> 413

<211> 994

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> D3F / HLE-BITE I2E

<400> 413

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 414

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> D3F / scFv I2C

<400> 414

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 415

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> D3F / bispecific MOL I2C

<400> 415

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 416

<211> 994

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> D3F / HLE BITE I2C

<400> 416

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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ser Tyr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 417

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of E4N

<400> 417

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 418

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> VL of E4N

<400> 418

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val 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 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Asn Phe Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 419

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of E4N

<400> 419

Asp Tyr His Met His

1 5

<210> 420

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of E4N

<400> 420

Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 421

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of E4N

<400> 421

Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 422

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of E4N

<400> 422

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 423

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of E4N

<400> 423

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 424

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of E4N

<400> 424

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe Val

1 5 10

<210> 425

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E4N / scFv I2E

<400> 425

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 Asp Tyr

20 25 30

```
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe


    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly


        115                 120                 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
    130                 135                 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145                 150                 155                 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
                165                 170                 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr


            180                 185                 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
    210                 215                 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225                 230                 235                 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
                245                 250
```

<210> 426

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E4N / bispecific MOL I2E

<400> 426

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 Asp Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 427
<211> 994
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> E4N / HLE BITE I2E
<400> 427
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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
675 680 685
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
705 710 715 720
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
725 730 735
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
770 775 780
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
785 790 795 800
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
805 810 815
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
835 840 845
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
850 855 860
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
865 870 875 880
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
900 905 910
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 428

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E4N / scFv I2C

<400> 428

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe

225 230 235 240

Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 429

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E4N / bispecific MOL I2C

<400> 429

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 Asp Tyr

20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
275 280 285
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
385 390 395 400
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
405 410 415
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 430
<211> 994
<212
> PRT
<213> Artificial
<220><223> E4N / HLE BITE I2C
<400> 430

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 Asp Tyr
20 25 30
His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Ile Ser Gly Asp Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190
Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Phe
225 230 235 240
Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn

325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val

340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val

385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr

405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu

465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys

500 505 510

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

515 520 525

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

530 535 540

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

545 550 555 560

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

565 570 575

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

580 585 590

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

595 600 605

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

610 615 620

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

625 630 635 640

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

645 650 655

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

660 665 670

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

675 680 685

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

690 695 700

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

705 710 715 720

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

725 730 735

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

755 760 765

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

770 775 780

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

785 790 795 800

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

805 810 815

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

820 825 830

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

835 840 845

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

850 855 860

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

865 870 875 880

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

885 890 895

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

900 905 910

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

915 920 925

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

930 935 940

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

945 950 955 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

965 970 975

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

980 985 990

Gly Lys

<210> 431

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 X I2C X SCFC / HCDR1

<400> 431

Ser Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 432

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / HCDR2

<400> 432

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 433

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / HCDR3

<400> 433

Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 434

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / LCDR1

<400> 434

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 435

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / LCDR2

<400> 435

Ala Ser Thr Leu Leu Val Asp

1 5

<210> 436

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / LCDR3

<400> 436

Gln His Tyr Tyr Ser Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 437

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> CL6 AE3-20 / VH

<400> 437

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Ala Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Val Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ile Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 438
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / VL
<400> 438
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ser Thr Leu Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Ser Ile Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 439
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CL6 AE3-20 / SCFV

<400> 439

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Ala Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Val Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ile Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys

165 170 175

Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Ala Ser Thr Leu Leu Val Asp Gly Val

180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys

195 200 205

Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Val Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln His

210 215 220

Tyr Tyr Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys

<210> 440

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / BISPECIFIC MOL

<400> 440

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Ala Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Val Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ile Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys

165 170 175

Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Ala Ser Thr Leu Leu Val Asp Gly Val

180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys

195 200 205

Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Val Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln His

210 215 220

Tyr Tyr Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser

260 265 270

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro

275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn

290 295 300

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys

325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly

340 345 350

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

355 360 365

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser

385 390 395 400

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val

405 410 415

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

420 425 430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro

435 440 445

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu

450 455 460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp

465 470 475 480

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

485 490 495

<210> 441

<211> 984

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL6 AE3-20 / HLE-BITE I2E

<400> 441

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Ala Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Val Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ile Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160
Glu Asn Ile Asp Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys
165 170 175
Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Ala Ser Thr Leu Leu Val Asp Gly Val
180 185 190
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys
195 200 205

Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Val Ala Arg Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220
Tyr Tyr Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240
Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
245 250 255
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
260 265 270

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
275 280 285
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
290 295 300
Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320
Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
340 345 350
Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
355 360 365
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser

385 390 395 400

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
405 410 415
Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
420 425 430
Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
435 440 445
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
450 455 460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
465 470 475 480
Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
485 490 495
Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
500 505 510
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
515 520 525

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
530 535 540
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
545 550 555 560
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
565 570 575
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
580 585 590

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
595 600 605
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
610 615 620
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
625 630 635 640

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
645 650 655

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
660 665 670

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
675 680 685

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
690 695 700

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
705 710 715 720

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980

<210> 442

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human CD3 ECD

<400> 442

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys

1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro

20 25 30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp

35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys

50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg

65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg

85 90 95

Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp

100 105

<210> 443

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human CD3 ECD / pos. 1-27

<400> 443

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
20 25

<210> 444

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of H2C

<400> 444

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 445

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of H2C

<400> 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro
1 5

<210> 446

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of H2C

<400> 446

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 447

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of E2M

<400> 447

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 448

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of E2M

<400> 448

Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser

1 5

<210> 449

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of E2M

<400> 449

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 450

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of F12Q

<400> 450

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 451

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of F12Q

<400> 451

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 452

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of F12Q

<400> 452

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 453

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of F6A

<400> 453

Ile Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 454

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of F6A

<400> 454

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Ser

<210> 455

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of F6A

<400> 455

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 456

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of H2C

<400> 456

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 457

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of H2C

<400> 457

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 458

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of H2C

<400> 458

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 459

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of H1E

<400> 459

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 460

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of H1E

<400> 460

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 461

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of H1E

<400> 461

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 462

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of G4H

<400> 462

Arg Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 463

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of G4H

<400> 463

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 464

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of G4H

<400> 464

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 465

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of A2J

<400> 465

Val Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 466

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of A2J

<400> 466

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Lys

<210> 467

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of A2J

<400> 467

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 468

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of E1L

<400> 468

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 469

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of E1L

<400> 469

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Ser

<210> 470

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of E1L

<400> 470

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 471

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of E2M

<400> 471

Gly Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 472

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of E2M

<400> 472

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Glu

<210> 473

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of E2M

<400> 473

His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 474

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of F70

<400> 474

Val Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 475

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of F70

<400> 475

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Lys

<210> 476

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of F70

<400> 476

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 477

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of F12Q

<400> 477

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 478

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of F12Q

<400> 478

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 479

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of F12Q

<400> 479

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 480

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of I2C

<400> 480

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 481

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of I2C

<400> 481

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 482

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of I2C

<400> 482

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 483

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of H2C

<400> 483

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 484

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of H2C

<400> 484

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 485

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of H2C

<400> 485

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 486

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of H1E

<400> 486

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 487

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of H1E

<400> 487

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 488

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of H1E

<400> 488

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 489

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1 of H1E

<400> 489

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 490

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2 of H1E

<400> 490

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 491

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H3 of H1E

<400> 491

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 492

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of G4H

<400> 492

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 493

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of G4H

<400> 493

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 494

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of G4H

<400> 494

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 495

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of A2J

<400> 495

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 496

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of A2J

<400> 496

Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser

1 5

<210> 497

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of A2J

<400> 497

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 498

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of E1L

<400> 498

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 499

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of E1L

<400> 499

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 500

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of E1L

<400> 500

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 501

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of F70

<400> 501

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 502

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of F70

<400> 502

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 503

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of F70

<400> 503

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 504

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L1 of I2C

<400> 504

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 505

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L2 of I2C

<400> 505

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 506

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-L3 of I2C

<400> 506

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 507

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of H2C

<400> 507

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 508

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of E2M

<400> 508

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 509
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VL of F12Q
<400> 509
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 510
<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL variant of H2C

<400> 510

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 511

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL variant of A2J

<400> 511

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210>
512

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL variant of F12Q

<400> 512

Glu Leu Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 513

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of F6A

<400> 513

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 514

<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of H2C
<400> 514
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 515
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of H1E
<400> 515
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 516
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> VH of G4H

<400> 516

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 517

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of A2J

<400> 517

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 518
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of E1L
<400> 518

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 519
<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of E2M

<400> 519

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 520

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH of F7O

<400> 520

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 521
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of F12Q

<400> 521
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 522

<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of I2C
<400> 522

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 523
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH of F12q
<400> 523

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 Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 524
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> VH variant of F6A
<400> 524
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 525

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of H2C

<400> 525

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 526

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of H1E

<400> 526

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 527

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of G4H

<400> 527

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 528

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of A2J

<400> 528

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 529

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of E1L

<400> 529

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 530

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of E2M

<400> 530

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 531

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of F70

<400> 531

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 532

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of F12Q

<400> 532

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 533

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VH variant of I2C

<400> 533

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 534

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of F6A

<400> 534

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 535

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of H1E

<400> 535

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 536

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of G4H

<400> 536

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 537

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of A2J

<400> 537

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Ala Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210>

538

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of E1L

<400> 538

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 539

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of F70

<400> 539

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 540

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of I2C

<400> 540

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 541

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VL of F12q

<400> 541

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 542

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv of F6A

<400> 542

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 543

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv of H2C

<400> 543

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 544

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv of H1E

<400> 544

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 545

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv of G4H

<400> 545

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 546
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFv of A2J
<400> 546

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala
180 185 190
Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 547
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFv of E1L
<400> 547
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 548
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFv of E2M
<400> 548
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala

180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 549

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv of F70

<400> 549

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 550

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv of F12Q

<400> 550

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 551
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFv of I2C
<400> 551

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 552

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv of F12q

<400> 552

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 Asn Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 553
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFv variant of F6A
<400> 553
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ile Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Phe Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 554

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv variant of H2C

<400> 554

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 555

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv variant of H1E

<400> 555

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Phe Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 556

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv variant of G4H

<400> 556

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Tyr Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 557

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv variant of A2J

<400> 557

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala

180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 558

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv variant of E1L

<400> 558

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Thr Ser Tyr Tyr

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 559

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv variant of E2M

<400> 559

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Gly Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Glu Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Arg Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Ala

180 185 190

Thr Asp Met Arg Pro Ser Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 560

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFv variant of F70

<400> 560

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Val Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Lys Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 561
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFv variant of F12Q
<400> 561
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 562
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFv variant of I2C
<400> 562
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Val

130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 563

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 2

<400> 563

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 564

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 3

<400> 564

Gly Gly Gly Gly Gln

1 5

<210> 565

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 4

<400> 565

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 566

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 5

<400> 566

Pro Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 567

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 6

<400> 567

Pro Gly Gly Asp Gly Ser

1 5

<210> 568

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 7

<400> 568

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 569

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 8 = (G4S)2 linker

<400> 569

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 570

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linker 9 = (G4S)3 linker

<400> 570

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 571

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> (G4S)4 linker

<400> 571

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> 572

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> (G4S)5 linker

<400> 572

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 573

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> (G4S)6 linker

<400> 573

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 574

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> (G4S)7 linker

<400> 574

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210

> 575

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> (G4S)8 linker

<400> 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 576

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linear FcRn BP

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 576

Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Xaa Pro Ala Asn Gly

1 5 10 15

<210> 577

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> linear FcRn BP-Y

<400> 577

Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala Asn Gly

1 5 10 15

<210> 578

<211> 16

<212>

PRT

<213> Artificial

<220><223> linear FcRn BP-H

<400> 578

Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu His Pro Ala Asn Gly

1 5 10 15

<210> 579

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> core FcRn BP-H

<400> 579

Thr Gly His Phe Gly Gly Leu His Pro

1 5

<210> 580

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> cyclic FcRn BP-H

<400> 580

Gln Arg Phe Cys Thr Gly His Phe Gly Gly Leu His Pro Cys Asn Gly

1 5 10 15

<210> 581

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB

<400> 581

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400
Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415
Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445
Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460
Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480
Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 582

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 1

<400> 582

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400
Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430
Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445
Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Gly Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Ala Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 583
<211> 585
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> HALB variant 2
<400> 583
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30
Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415
Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430
Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445
Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480
Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 584

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 3

<400> 584

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 585

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 4

<400> 585

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Gly Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 586

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 5

<400> 586

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 587

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 6

<400> 587

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540
Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val
565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 588
<211> 585
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> HALB variant 7
<400> 588
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30
Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 589

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 8

<400> 589

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 590

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 9

<400> 590

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 591

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 10

<400> 591

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 592

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 11

<400> 592

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Gly Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Ala Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 593
<211> 585
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> HALB variant 12
<400> 593
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30
Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 594

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 13

<400> 594

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 595

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 14

<400> 595

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Gly Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 596

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 15

<400> 596

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 597

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 16

<400> 597

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 598

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 17

<400> 598

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400
Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430
Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445
Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 599

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 18

<400> 599

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575
Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 600
<211> 585
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> HALB variant 19
<400> 600
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30
Gln Ser Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 601

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 20

<400> 601

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 602

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 21

<400> 602

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Gly Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Ala Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 603

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 22

<400> 603

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 604
<211> 585
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> HALB variant 23
<400> 604
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30
Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 605

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 24

<400> 605

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Gly Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 606

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 25

<400> 606

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 607

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 26

<400> 607

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 608

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 27

<400> 608

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro His Leu Val

565 570 575
Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 609
<211> 585
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> HALB variant 28
<400> 609
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30
Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Lys Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 610

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HALB variant 29

<400> 610

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Asp Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Lys Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 611

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Cross body 1 HC

<400> 611

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 612
<211> 333
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Cross body 1 LC

<400> 612

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

115 120 125
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
130 135 140
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
145 150 155 160
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175
Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu

180 185 190
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

245 250 255

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

260 265 270

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly

275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

305 310 315 320

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 613

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Cross body 2 HC

<400> 613

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 614

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Cross body 2 LC

<400> 614

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp

100 105 110

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

130 135 140

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

180 185 190

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

195 200 205

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

210 215 220

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
225 230 235 240
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
245 250 255
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

260 265 270
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
275 280 285
Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
290 295 300
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
305 310 315 320
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325 330 335
Gly Lys

<210> 615
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Hetero-Fc binder Fc
<400> 615
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 616

<211>

227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hetero-Fc partner Fc

<400> 616

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 617

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Maxi-body 1 target Fc

<400> 617

Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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 Lys 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 Lys 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

225 230

<210> 618

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Maxi-body 1 CD3 Fc

<400> 618

Glu Pro Lys Ser Ser 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 Cys Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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

Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Asp 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

225 230

<210> 619

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Maxi-body 2 target Fc

<400> 619

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala 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 Lys 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 Lys 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
225 230

<210> 620
<211> 232
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Maxi-body 2 CD3 Fc
<400> 620
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala 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

Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Asp 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

225 230

<210> 621

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Mono Fc

<400> 621

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 622

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc monomer-1 +c/-g

<400> 622

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 623

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc monomer-2 +c/-g/ delGK

<400> 623

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro

225

<210> 624

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc monomer-3 -c/+g

<400> 624

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 625

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc monomer-4 -c/+g/ delGK

<400> 625

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225
<210> 626
<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc monomer-5 -c/-g

<400> 626

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 627
<211> 225
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Fc monomer-6 -c/-g/ delGK
<400> 627

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225

<210> 628
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Fc monomer-7 +c/+g
<400> 628

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 629
<211> 225
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Fc monomer-8 +c/+g/ delGK
<400> 629
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro
225
<210> 630
<211> 484
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFc-1
<400> 630
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

225 230 235 240
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

290 295 300
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr

325 330 335

Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 631

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFc-2

<400> 631

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

325 330 335

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470 475 480

<210> 632

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFc-3

<400> 632

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
225 230 235 240
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 633

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFc-4

<400> 633

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

<210> 634
<211> 484
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFc-5
<400> 634
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr

325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 635

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFc-6

<400> 635

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470 475 480

<210> 636

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> scFc-7

<400> 636

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

325 330 335

Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 637
<211> 480
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> scFc-8
<400> 637
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

325 330 335

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470 475 480

<210> 638

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 5x his-tag

<400> 638

His His His His His

1 5

<210> 639

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 6x his-tag

<400> 639

His His His His His His

1 5

<210> 640

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL-1 x I2C

<400> 640

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser

180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys

225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

245 250 255

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys

260 265 270

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn

275 280 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

290 295 300

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

305 310 315 320

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

325 330 335

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

340 345 350

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

355 360 365

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu

385 390 395 400

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly

405 410 415

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
420 425 430

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
435 440 445

Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
450 455 460

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu
500

<210> 641

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL-2 x I2C

<400> 641

Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

```
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
    130                 135                 140
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145                 150                 155                 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
                165                 170                 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
        195                 200                 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
    210                 215                 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys
225                 230                 235                 240
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
                245                 250                 255
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
            260                 265                 270
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
        275                 280                 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
    290                 295                 300
Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
305                 310                 315                 320
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
                325                 330                 335
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
            340                 345                 350

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
```

355 360 365

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu

385 390 395 400

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly

405 410 415

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

420 425 430

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe

435 440 445

Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly

450 455 460

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly

485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu

500

<210> 642

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CL-1 x I2C-6His

<400> 642

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys
225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
245 250 255

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
260 265 270

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
275 280 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
290 295 300

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
305 310 315 320
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
325 330 335
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
340 345 350

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
355 360 365
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
385 390 395 400
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
405 410 415

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
420 425 430
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
435 440 445
Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
450 455 460
Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
485 490 495
Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
500 505

<210> 643
<211> 508
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CL-2 x I2C-6His
<400> 643

Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser

180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys

225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

245 250 255

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys

260 265 270

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn

275 280 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

290 295 300

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

305 310 315 320

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

325 330 335

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

340 345 350

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

355 360 365

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu

385 390 395 400

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly

405 410 415

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

420 425 430

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe

435 440 445

Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly

450 455 460

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly

485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

500 505

<210> 644

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> AU1 epitope

<400> 644

Asp Thr Tyr Arg Tyr Ile

1 5

<210> 645

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223

> AU5 epitope

<400> 645

Thr Asp Phe Tyr Leu Lys

1 5

<210> 646

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> T-7 tag

<400> 646

Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly

1 5 10

<210> 647

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V-5 tag

<400> 647

Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

1 5 10

<210> 648

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B-tag

<400> 648

Gln Tyr Pro Ala Leu Thr

1 5

<210> 649

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> E2 epitope

<400> 649

Ser Ser Thr Ser Ser Asp Phe Arg Asp Arg

1 5 10

<210> 650

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> FLAG tag

<400> 650

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 651

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Glu-Glu tag 1

<400> 651

Glu Tyr Met Pro Met Glu

1 5

<210> 652

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Glu-Glu tag 2

<400> 652

Glu Phe Met Pro Met Glu

1 5

<210> 653

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Histidine affinity tag

<400> 653

Lys Asp His Leu Ile His Asn Val His Lys Glu Phe His Ala His Ala

1 5 10 15

His Asn Lys

<210> 654

<211> 8

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> HSV epitope

<400> 654

Gln Pro Glu Leu Ala Pro Glu Asp

1 5

<210> 655

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KT3 epitope

<400> 655

Lys Pro Pro Thr Pro Pro Pro Glu Pro Glu Thr

1 5 10

<210> 656

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Myc epitope

<400> 656

Cys Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 657

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 7x his-tag

<400> 657

His His His His His His His

1 5

<210> 658

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 8x his-tag

<400> 658

His His His His His His His His

1 5

<210> 659

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S1 tag

<400> 659

Asn Ala Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe

1 5

<210> 660

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> S-tag

<400> 660

Lys Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser

1 5 10 15

<210> 661

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Strep-tag 1

<400> 661

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 662

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Strep-tag 2

<400> 662

Ala Trp Ala His Pro Gln Pro Gly Gly

1 5

<210> 663

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Universal tag

<400> 663

His Thr Thr Pro His His

1 5

<210> 664

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> VSV-G

<400> 664

Tyr Thr Asp Ile Glu Met Asn Arg Leu Gly Lys

1 5 10

<210> 665

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protein C

<400> 665

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys

1 5 10

<210> 666

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Ab156

<400> 666

Arg Asp Trp Asp Phe Asp Val Phe Gly Gly Gly Thr Pro Val Gly Gly

1 5 10 15

<210> 667

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa at position 1 can be either A or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa at position 5 can be either V or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa at position 8 can be either V or A

<400> 667

Xaa Leu Ile Val Xaa Ala Pro Xaa

1 5

<210> 668

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa at position 2 can be either A or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa at position 6 can be either V or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa at position 9 can be either V or A

<400> 668

Asp Xaa Leu Ile Val Xaa Ala Pro Xaa Thr

1 5 10

<210> 669

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> H-CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa at position 2 can be either A or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa at position 6 can be either V or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa at position 9 can be either V or A

<400> 669

Asp Xaa Leu Ile Val Xaa Ala Pro Xaa Thr Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 670

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER / I2E - HCDR1

<400> 670

Lys Tyr Ala Ile Asn

1 5

<210> 671

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER / I2E - HCDR2

<400> 671

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ala

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 672

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER / I2E - HCDR3

<400> 672

Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 673

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER / I2E - LCDR1

<400> 673

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 674

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER /I2E - LCDR2

<400> 674

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 675

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER I2E - LCDR3

<400> 675

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 676

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER / I2E - VH

<400> 676

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 677

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER / I2E - VL

<400> 677

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 678

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD3 BINDER / I2E-SCFV (G4S)3

<400> 678

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ala Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Asn Phe Gly Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

195 200 205

Ser Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 679
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> G4-linker
<400> 679
Gly Gly Gly Gly
1

<210> 680
<211> 8
<212> PRT
<213
> Artificial
<220><223> HCDR1
<400> 680
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5

<210> 681
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> HCDR2
<400> 681
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 682
<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HCDR2

<400> 682

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ser

1 5

<210> 683

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HCDR2

<400> 683

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile

1 5

<210> 684

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HCDR3

<400> 684

Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 685

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HCDR3

<400> 685

Ala Arg Asp Phe Gly Tyr Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 686

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HCDR3

<

400> 686

Ala Arg Asp Tyr Gly Phe Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 687

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HCDR3

<400> 687

Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 688

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR1

<400> 688

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 689

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR1

<400> 689

Ser Ser Val Asn Tyr

1 5

<210> 690

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR2

<400> 690

Ser Thr Ser

1

<210> 691

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR3

<400> 691

Gln Gln Arg Ser Ile Tyr Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 692

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR3

<400> 692

Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 693

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR3

<400> 693

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 694

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR3

<400> 694

Gln Gln Arg Asn Asn Tyr Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 695

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa at position 7 can be selected from S and R

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa at position 9 can be selected from S and T

<400> 695

Arg Ala Ser Gln Ser Val Xaa Ser Xaa Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 696

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> LCDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa at position 4 can be selected from G, D and Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa at position 5 can be selected from S, A and T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa at position 8 can be selected from L and I

<400> 696

Gln Gln Tyr Xaa Xaa Ser Pro Xaa Thr

1 5