



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월20일

(11) 등록번호 10-2784293

(24) 등록일자 2025년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2809 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7009336

(22) 출원일자(국제) 2016년09월21일

심사청구일자 2021년09월17일

(85) 번역문제출일자 2018년04월02일

(65) 공개번호 10-2018-0053322

(43) 공개일자 2018년05월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/052942

(87) 국제공개번호 WO 2017/053469

국제공개일자 2017년03월30일

(30) 우선권주장

62/221,190 2015년09월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140033107 A*

WO2011090762 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

압테보 리서치 앤드 디벨롭먼트 엘엘씨

미국 워싱턴주 98121 시애틀 스위트 1050 포스 애비뉴 2401

(72) 발명자

탄 필립

미국 워싱턴주 98121 시애틀 스위트 1050 포스 애비뉴 2401 압테보 리서치 앤드 디벨롭먼트 엘엘씨 내

블랑켄십 존 더블유.

미국 워싱턴주 98121 시애틀 스위트 1050 포스 애비뉴 2401 압테보 리서치 앤드 디벨롭먼트 엘엘씨 내

(74) 대리인

특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 38 항

심사관 : 윤소라

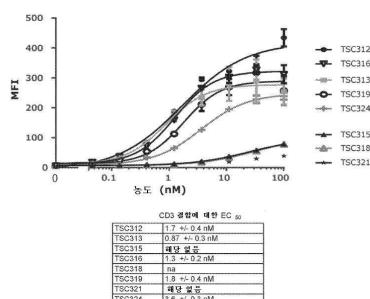
(54) 발명의 명칭 CD3 결합 폴리펩타이드

(57) 요약

본 개시 내용은 적어도 하나의 인간화된 CD3-결합 도메인을 가질 수 있는 CD3에 특이적으로 결합하는 단백질 분자에 관한 것이다. 이러한 분자는 암의 치료에 유용하다. CD3에 결합하는 상기 단백질 분자는 또 다른 표적에 결합하는 제2 결합 도메인을 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 다중특이적 폴리펩타이드 분자는 종양 항원-발현 세포 및 T-세포 상의 T-세포 수용체 복합체의 CD3 소단위 둘 모두에 결합하여 표적-의존성 T-세포 세포독성, 활성화, 및 증식을 유도한다. 본 개시내용은 또한 상기 CD3-결합 폴리펩타이드 분자를 포함하는 약제학적 조성물, 이러한 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 및 이들 분자의 제조 방법을 제공한다.

대표도

주르카트 T 세포 상의 CD3에 대한 결합



(52) CPC특허분류

C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/90 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 CD3에 특이적으로 결합하고, 인간화 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 인간화 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인을 포함하는 CD3-결합 폴리펩타이드로서,

상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 94의 LCDR1 아미노산 서열, 서열번호 95의 LCDR2 아미노산 서열 및 서열번호 96의 LCDR3 아미노산 서열을 포함하고, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 91의 HCDR1 아미노산 서열, 서열번호 92의 HCDR2 아미노산 서열 및 서열번호 93의 HCDR3 아미노산 서열을 포함하고;

상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 9에서의 아미노산 잔기는 프롤린이고;

상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 21에서의 아미노산 잔기는 메티오닌이고;

상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 87에서의 아미노산 잔기는 타이로신이고;

상기 CD3-결합 도메인은 서열번호 83 또는 서열번호 84와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 88과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 86과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(b) 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 89와 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 86과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(a) 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 88을 포함하고 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 86을 포함하거나; 또는

(b) 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 89를 포함하고 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 86을 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 52에서의 아미노산 잔기는 아르기닌인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 53에서의 아미노산 잔기는 트립토판인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 27에서의 아미노산 잔기는 타이로신인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 53에서의 아미노산 잔기

는 아이소류신인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 86에서의 아미노산 잔기는 아스파르트산인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 CD3-결합 도메인은 서열번호 83 또는 서열번호 84를 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 CD3-결합 도메인은 단쇄 가변 단편(scFv)인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 scFv는 상기 scFv의 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이에 링커를 포함하되, 상기 링커는 아미노산 서열 QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS(서열번호 148)을 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 scFv의 상기 중쇄 가변 영역은 상기 scFv의 상기 경쇄 가변 영역에 대해서 아미노-말단인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 13

제1항에 있어서, 제2 결합 도메인을 더 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 CD3-결합 폴리펩타이드는, 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로의 순서로, (i) 제2-결합 도메인, (ii) 힌지 영역, (iii) 면역글로불린 불변 영역, (iv) 카복실-말단 링커 및 (v) 상기 CD3-결합 도메인을 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 15

제13항에 있어서,

(i) 상기 CD3-결합 도메인은 (a) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (b) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하고; 그리고

(ii) 상기 제2 결합 도메인은 (a) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (b) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 힌지 영역은 면역글로불린 힌지 영역으로부터 유래되는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 카복실-말단 링커는 서열번호 196을 포함하거나 또는 이것으로 이루어지는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 면역글로불린 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 또는 IgD의 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 면역글로불린 불변 영역은, EU 넘버링 시스템에 따른, 치환 L234A, L235A, G237A 및

K322A를 함유하는 인간 IgG1 CH2 도메인을 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 CD3-결합 폴리펩타이드는 재지향된 T-세포 세포독성(redirected T-cell cytotoxicity: RTCC)을 유도하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 CD3-결합 폴리펩타이드는 30pM 이하의 EC50으로 RTCC를 유도하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 22

제13항에 있어서, 상기 제2 결합 도메인은 단쇄 가변 단편(scFv)인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 23

제13항에 있어서, 상기 제2 결합 도메인은 종양 연관 항원(tumor associated antigen)에 결합하거나 이것과 상호작용하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 CD3-결합 폴리펩타이드는 종양 연관 항원을 발현시키는 세포의 T-세포-의존성 용해를 유도하는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 종양 연관 항원은 PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, 당단백질 A33 항원(gpA33) 및 CEA로 이루어진 군으로부터 선택되는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 26

제1항의 CD3-결합 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 핵산 분자.

청구항 27

제1항의 CD3-결합 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분절을 포함하는 발현 벡터로서, 상기 핵산 분절은 숙주 세포 내에서의 상기 핵산 분절의 발현에 적합한 조절 서열에 작동 가능하게 연결되어 있는, 발현 벡터.

청구항 28

제27항의 발현 벡터를 포함하는, 단리된 재조합 숙주 세포.

청구항 29

CD3-결합 폴리펩타이드를 생산하는 방법으로서,

제28항의 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포를 핵산 분절이 발현되는 조건 하에서 배양하여, 상기 CD3-결합 폴리펩타이드를 생산하는 단계; 및

상기 CD3-결합 폴리펩타이드를 회수하는 단계

를 포함하는, CD3-결합 폴리펩타이드를 생산하는 방법.

청구항 30

제1항의 CD3-결합 폴리펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 암 또는 자가면역 장애의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 31

종양 연관 항원을 발현시키는 세포에 대해서 재지향된 T-세포 세포독성(RTCC)을 유도하는데 사용하기 위한 제24

항의 CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 32

종양 성장의 저해를 필요로 하는 대상체에서 종양 성장을 저해하는데 사용하기 위한, 제1항의 CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 33

암 또는 자가면역 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 자가면역 장애를 치료하는데 사용하기 위한, 제1항의 CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 결장직장암, 신장 세포 암종, 방광암, 타액선암, 췌장암, 난소암, 비-소세포 폐암, 유방암, 흑색종, 부신암, 외투 세포 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), B-림프구 백혈병, 아구성 플라스모사이토이드 수지상 신생물(blastic plasmacytoid endritic neoplasm: BPDCN) 또는 모발 세포 백혈병인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암인, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 36

2개의 동일한 폴리펩타이드의 이량체인 CD3-결합 단백질로서, 각각의 폴리펩타이드는 제1항의 CD3-결합 폴리펩타이드인, CD3-결합 단백질

청구항 37

제1항에 있어서, 상기 CD3-결합 폴리펩타이드는 최소 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 활성을 나타내거나 나타내지 않는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 CD3-결합 폴리펩타이드는 최소 보체-의존성 세포독성(CDC) 활성을 나타내거나 나타내지 않는, CD3-결합 폴리펩타이드.

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 9월 21일자로 출원된, 미국 가특허 출원 제62/221,190호의 우선권 및 이익을 주장한다. 본 출원의 내용은 이의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0002] 전자 파일로 제출된 텍스트 파일의 설명

[0003] 본 출원과 함께 전자 파일로 제출된 텍스트 파일의 내용은 이의 전체 내용이 참고로 본 명세서에 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능한 포맷 복사본(파일명: APVO_052_01WO_SeqList_ST25.txt, 기록일: 2016년 9월 21일, 파일 크기 544킬로바이트).

[0004] 기술분야

[0005] 본 개시 내용은 적어도 하나의 인간화된 CD3-결합 도메인을 가질 수 있는, CD3에 특이적으로 결합하는 분자에 관한 것이다. CD3에 결합하는 단백질 치료제는 단일특이적 단백질 치료제 또는 다중특이적 단백질 치료제일 수 있다. 다중특이적 단백질 치료제는 T-세포 상의 T-세포 수용체 복합체의 종양 항원 및 CD3 소단위 둘 모두에 결합하여 표적-의존성 T-세포 세포독성, 활성화 및 증식을 유도할 수 있다.

배경 기술

[0006] 인간 T-세포 상의 T-세포 수용체 복합체(TCR)를 항-CD3 항체로 표적화하는 것은 자가면역 질환 및 관련 장애의

치료, 예컨대 기관 동종이식 거부 치료 위해서 제안되어 왔다. CD3을 표적화하는 단일특이적 치료제에 더하여, T-세포 및 종양 세포 둘 모두에 선택적으로 결합하는 다중특이적 폴리펩타이드는 T-세포 세포독성을 종양 세포에 대해서 재지향시키는 메커니즘을 제공할 수 있다. 이러한 다중특이적 폴리펩타이드는 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0007] 일부 항-CD3 항체의 임상적 사용은 심각한 부작용에 의해서 방해받아 왔다. 예를 들어, 인간 CD3에 대해서 특이적인 마우스 단클론성 항체인 OKT3은 T-세포 증식 및 시험관내 사이토카인 생산을 유도하였고, *생체내* 사이토카인의 대규모 방출로 이어졌다(문헌[Hirsch et al. (1989) J. Immunol 142: 737-43]). 사이토카인 방출("사이토카인 스톰"이라고도 지칭됨)은 결국 열, 오한, 두통, 오심, 구토, 설사, 호흡 곤란, 패혈성 뇌수막염 및 저혈압을 특징으로 하는 "독감-유사" 증후군으로 이어질 수 있다(문헌[Chatenoud (2003) Nature Reviews 3:123-132]).

[0008] 바람직한 제조 가능성 프로파일 및 감소된 부작용과 함께 개선된 열 안정성을 갖는 CD3-결합 분자에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 이로운 제조 프로파일을 갖는 CD3-결합 도메인 및 폴리펩타이드를 포함한다. 본 명세서에 개시된 CD3-결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드는 열 안정성일 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩타이드는 또 다른 CD3-결합 폴리펩타이드와 비교할 때 개선된 열 안정성을 갖는다. 본 명세서에 개시된 CD3-결합 도메인 및 폴리펩타이드는 감소된 부작용을 가질 수 있다(예를 들어, 대상체에 투여될 때 낮은 수준의 사이토카인의 방출로 이어질 수 있다).

[0010] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 CD3에 특이적으로 결합하고, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인에 관한 것이며; 여기서 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 (a) 서열번호 88에서의 아미노산 서열과 적어도 약 93% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일하거나; 또는 (b) 서열번호 89에서의 아미노산 서열과 적어도 약 94% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 86에서의 아미노산 서열과 적어도 약 82% 동일하거나, 적어도 약 85% 동일하거나, 적어도 약 87% 동일하거나, 적어도 약 90% 동일하거나, 적어도 약 92% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. CD3-결합 도메인은 서열번호 83 또는 서열번호 84에서의 아미노산 서열과 적어도 약 87% 동일하거나, 적어도 약 90% 동일하거나, 적어도 약 92% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. CD3-결합 도메인은 서열번호 83 또는 서열번호 84를 포함할 수 있다.

[0011] 일 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 서열번호 94의 LCDR1 아미노산 서열, 서열번호 95의 LCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 96의 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 서열번호 91의 HCDR1 아미노산 서열, 서열번호 92의 HCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 93의 HCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 서열번호 202의 LCDR1 아미노산 서열, 서열번호 203의 LCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 204의 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 서열번호 199의 HCDR1 아미노산 서열, 서열번호 200의 HCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 201의 HCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0012] 특정 양상에서, CD3-결합 도메인은 프레임워크 영역을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있고, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역 중 적어도 하나는 인간화될 수 있다. 일 실시형태에서, 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 인간 IGKV3D-20*1 생식세포(germline) 아미노산 서열을 기반으로 하는 프레임워크 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 인간 IGHV1-69*02 생식세포 아미노산 서열을 기반으로 하는 프레임워크 영역을 포함한다.

[0013] 일부 실시형태에서, CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 52에서의 아미노산 잔기는 아르기닌이고/이거나 CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 53에서의 아미노산 잔기는 트립토판이다. CD3-결합 도메인의 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 27에서의 아미노산 잔기는 타이로신일 수 있다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치

9에서의 아미노산 잔기는 프롤린임; (b) 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 53에서의 아미노산 잔기는 아이소루신임; (c) 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 21에서의 아미노산 잔기는 메싸이오닌임. CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 87에서의 아미노산 잔기는 타이로신일 수 있다. CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 86에서의 아미노산 잔기는 아스파르트산일 수 있다. 일 실시형태에서, CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 86에서의 아미노산 잔기는 아스파르트산이고, CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 IMGT 넘버링 시스템에 따른 위치 87에서의 아미노산 잔기는 타이로신이다.

[0014] 본 개시내용은 단쇄 가변 단편(scFv)인 CD3-결합 도메인을 포함한다. 일부 양상에서, scFv는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커는 아미노산 서열 QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS(서열번호 148)을 포함한다. 일부 실시형태에서, scFv의 중쇄 가변 영역은 scFv의 경쇄 가변 영역에 대해서 아미노-말단이다. 다른 실시형태에서, scFv의 경쇄 가변 영역은 scFv의 중쇄 가변 영역에 대해서 아미노-말단이다.

[0015] 본 개시내용은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 열 안정성과 비교하는 경우 적어도 약 10% 증가된 열 안정성을 갖는 CD3-결합 도메인을 포함한다. CD3-결합 도메인의 열 전이 중간점(T_m)은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 T_m과 비교하는 경우 적어도 약 3℃, 적어도 약 4℃, 적어도 약 5℃, 또는 적어도 약 6℃ 증가 내지 최대 약 20℃가 증가될 수 있다. CD3-결합 도메인의 열 전이 중간점은 적어도 약 54℃, 적어도 약 55℃, 적어도 약 56℃, 또는 적어도 약 57℃ 내지 최대 약 72℃일 수 있다. CD3-결합 도메인의 열 안정성 또는 열 전이 중간점은 시차 주사 열량측정법 또는 시차 주사 형광측정법에 의해서 측정될 수 있다.

[0016] 본 명세서에 개시된 바와 같은 CD3-결합 도메인은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 저장 안정성과 비교하는 경우 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 내지 최대 약 100%가 증가된 저장 안정성을 가질 수 있다. 저장 안정성은 CD3-결합 도메인을 약 25℃에서 PBS 중에서 저장한 후 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 PBS 중에서 약 25℃에서 적어도 약 6일, 적어도 약 10일, 또는 적어도 약 13일 내지 최대 약 90일 동안 안정하다.

[0017] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 CD3-결합 도메인은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 재조합 발현 동안 생산되는 고분자량 응집물의 수준과 비교하는 경우 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20% 감소되고, 적어도 약 30% 감소 내지 최대 약 50%가 감소된 재조합 발현 동안 생산되는 고분자량 응집물의 수준을 갖는다.

[0018] 본 개시내용은 또한 약 10nM 이하의 EC₅₀으로 인간 CD3에 결합하는 CD3-결합 도메인에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 CD3-결합 도메인은 또한 시노몰거스(cynomolgus) CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, CD3-결합 도메인은 약 30nM 이하의 EC₅₀으로 시노몰거스 CD3에 결합할 수 있다.

[0019] 본 개시내용은 인간 CD3에 특이적으로 결합하고, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인을 포함하고, 여기서 (a) 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 94의 LCDR1 아미노산 서열, 서열번호 95의 LCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 96의 LCDR3 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 91의 HCDR1 아미노산 서열, 서열번호 92의 HCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 93의 HCDR3 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 (b) 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 202의 LCDR1 아미노산 서열, 서열번호 203의 LCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 204의 LCDR3 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 199의 HCDR1 아미노산 서열, 서열번호 200의 HCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 201의 HCDR3 아미노산 서열을 포함하고; 여기서 CD3-결합 도메인은 본 명세서에 기술된 특성 중 임의의 하나 이상을 갖는다. 예를 들어, (i) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)의 열 전이 중간점은 적어도 약 54℃, 적어도 약 55℃, 적어도 약 56℃, 또는 적어도 약 57℃ 내지 최대 약 72℃이고; (ii) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)은 PBS 중에서 약 25℃에서 적어도 약 6일, 적어도 약 10일, 또는 적어도 약 13일 내지 최대 약 90일 동안의 저장 시 안정하고; (iii) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)은 약 10nM 이하의 EC₅₀으로 인간 CD3에 결합하고; (iv) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)은 약 30nM 이하의 EC₅₀으로 시노몰거스 CD3에 결합한다.

- [0020] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 CD3-결합 도메인 중 임의의 것을 포함하는 CD3-결합 폴리펩타이드에 관한 것이다. 일부 변형에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 면역글로불린 불변 영역을 포함할 수 있다. 이 면역글로불린 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 또는 IgD의 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 EU 넘버링 시스템에 따른, 치환 L234A, L235A, G237A, 및 K322A를 포함하는 인간 IgG1 CH2 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 EU 넘버링 시스템에 따른, 치환 L234A, L235A, G237A, 및 K322A 중 하나 이상을 포함하는 인간 IgG1 CH2 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, T 세포 상의 CD3 단백질에 결합할 때 CD3-결합 폴리펩타이드는 상기 T 세포로부터 최소한의 검출 가능한 사이토카인 방출을 유도하거나 유도하지 않는다. 특정 양상에서, CD3-결합 단백질 또는 폴리펩타이드는 항-CD3 항체 OKT3이 환자에게 투여되는 경우 방출되는 사이토카인과 비교할 때 환자에서 감소된 사이토카인 방출을 나타낸다. 일부 경우에, CD3-결합 폴리펩타이드는 T-세포 활성화 또는 T-세포 증식을 유도할 수 있다.
- [0021] 특정 양상에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 제2 결합 도메인을 추가로 포함한다. 제2 결합 도메인은 단쇄 가변 단편(scFv)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 종양 연관된 항원(예를 들어, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, 당단백질 A33 항원(gpA33) 또는 CEA)에 결합하거나 이와 상호작용한다.
- [0022] 본 개시내용은 (i) CD3-결합 도메인 및 (ii) 제2 결합 도메인을 포함하는 CD3-결합 폴리펩타이드를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로의 순서로 또는 카복실-말단으로부터 아미노-말단으로의 순서로, (i) CD3-결합 도메인, (ii) 힌지 영역 및 (iii) 면역글로불린 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로의 순서로, (i) 제2 결합 도메인, (ii) 힌지 영역, (iii) 면역글로불린 불변 영역, (iv) 카복실-말단 링커, 및 (v) CD3-결합 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 카복실-말단으로부터 아미노-말단으로의 순서로, (i) 제2 결합 도메인, (ii) 힌지 영역, (iii) 면역글로불린 불변 영역, (iv) 아미노-말단 링커, 및 (v) CD3-결합 도메인을 포함한다. 특정 변형에서, 제1 및/또는 제2 결합 도메인은 scFv이다. 카복실-말단 및 아미노-말단 링커의 비제한적인 예는 글리신-세린(예를 들어, (Gly₄Ser)) 반복부를 포함하는 가요성 링커 및 (i) 타입 II C 렉틴의 스톱(stalk) 영역 또는 (ii) 면역글로불린 힌지 영역으로부터 유래된 링커를 포함한다. 특정 양상에서, 카복실-말단 링커(또는 아미노-말단 링커)는 서열번호 196을 포함하거나 이것으로 이루어진다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 CD3-결합 폴리펩타이드(예를 들어, 다중특이적)에 관한 것이며, 여기서 (i) CD3-결합 도메인은 (a) LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (b) HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하고; (ii) 제2 결합 도메인은 (a) LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 및 (b) HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0023] 본 개시내용은 재지향된 T-세포 세포독성(RTCC)을 유도하는 CD3-결합 폴리펩타이드를 포함한다. 예를 들어, CD3-결합 폴리펩타이드는 약 30pM 이하의 EC50으로 RTCC를 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 최소 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 활성 및/또는 보체-의존성 세포독성(CDC) 활성을 나타내거나 나타내지 않는다. 특정 양상에서, 널(null) ADCC 및/또는 CDC 활성은 힌지 영역 및 Ig 불변 영역(예를 들어, Fc) 내에서의 돌연변이를 통해서 성취된다.
- [0024] CD3-결합 폴리펩타이드는 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 면역글로불린 CH1 도메인 또는 면역글로불린 CL 도메인을 포함한다. 일부 양상에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 (i) 아미노-말단으로부터 카복실-말단 또는 카복실-말단으로부터 아미노-말단으로의 순서로, (a) 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 CD3-결합 도메인, (b) 제1 힌지 영역, (c) 제1 면역글로불린 불변 영역, 및 (d) 제1 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 (ii) 아미노-말단으로부터 카복실-말단 또는 카복실-말단으로부터 아미노-말단으로의 순서로, (a') 제2 힌지 영역, (b') 제2 면역글로불린 불변 영역, 및 (c') 제1 단쇄 폴리펩타이드의 제1 면역글로불린 이중이량체화 도메인과 상이한 제2 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이중이량체 CD3-결합 단백질을 포함하고, 여기서 제1 면역글로불린 이중이량체화 도메인 및 제2 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 서로와 연관되어 이중이량체를 형성한다. 일 실시형태에서, 제1 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 면역글로불린 CH1 도메인을 포함하고, 제2 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 면역글로불린 CL 도메인을 포함하거나, 또는 여기서 제1 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 면역글로불린 CL 도메인을 포함하고, 제2 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 면역글로불린 CH1 도메인을 포함한다. 제1 면역글로불린 불변 영역 및 제2 면역글로불린 불변 영역 중 적어도 하나는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD 또는 이들의 임의의 조합물의 면역글로불린 CH2

도메인 및 CH3 도메인; IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM 또는 이들의 임의의 조합물의 면역글로불린 CH3 도메인; 또는 IgE, IgM 또는 이들의 조합물의 면역글로불린 CH3 도메인 및 CH4 도메인을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 이중이량체 CD3-결합 단백질의 제2 폴리펩타이드쇄는 제2 결합 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 제2 힌지 영역에 대해서 아미노-말단 또는 카복시-말단일 수 있다.

[0025] 일부 변형에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 CD3-결합 도메인 및 제2 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 단쇄 항체 분자일 수 있고, 여기서 결합 도메인은 VH CD3-VL CD3-VH 제2 결합 도메인-VL 제2 결합 도메인 또는 VL CD3-VH CD3-VH 제2 결합 도메인-VL 제2 결합 도메인 또는 VH 제2 결합 도메인-VL 제2 결합 도메인-VH CD3-VL CD3 또는 VH 제2 결합 도메인-VL 제2 결합 도메인-VL CD3-VH CD3의 순서로 배열되어 있다.

[0026] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 CD3-결합 도메인 또는 CD3-결합 폴리펩타이드 또는 상기 CD3-결합 도메인 또는 폴리펩타이드의 일부를 암호화하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기술된 CD3-결합 도메인 또는 CD3-결합 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분절을 포함하는 발현 벡터를 포함하고, 여기서 핵산 분절은 숙주 세포 내에서의 핵산 분절의 발현에 적합한 조절 서열에 작동 가능하게 연결되어 있다. 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포는 본 개시내용에 포함된다.

[0027] 본 개시내용은 제1 발현 단위 및 제2 발현 단위를 포함하는 발현 벡터를 포함하고, 여기서 제1 발현 단위 및 제2 발현 단위는 각각 이중이량체 CD3-결합 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드쇄 및 제2 폴리펩타이드쇄를 암호화하는 제1 핵산 분절 및 제2 핵산 분절을 포함하고, 제1 핵산 분절 및 제2 핵산 분절은 숙주 세포 내에서의 핵산 분절의 발현에 적합한 조절 서열에 작동 가능하게 연결되어 있다. 제1 발현 단위 및 제2 발현 단위를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포는 본 개시내용의 부분이다.

[0028] 본 개시내용은 추가로 CD3-결합 폴리펩타이드의 생산 방법에 관한 것이고, 이 방법은 본 명세서에 기술된 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포를 핵산 분절이 발현되는 조건 하에서 배양하여, CD3-결합 폴리펩타이드를 생산하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중이량체 CD3-결합 단백질의 생산 방법은 제1 발현 단위 및 제2 발현 단위를 포함하는 재조합 숙주 세포를 배양하는 단계로서, 제1 발현 단위 및 제2 발현 단위는 각각 이중이량체 CD3-결합 단백질의 제1 폴리펩타이드쇄 및 제2 폴리펩타이드쇄를 암호화하는 제1 핵산 분절 및 제2 핵산 분절을 포함하고, 여기서 제1 핵산 분절 및 제2 핵산 분절은 숙주 세포 내에서의 핵산 분절의 발현에 적합한 조절 서열에 작동 가능하게 연결되어 있고, 여기서 상기 배양은 제1 핵산 분절 및 제2 핵산 분절이 발현되고, 암호화된 폴리펩타이드쇄가 이중이량체 CD3-결합 단백질로서 생산되는 조건 하에서 진행된다. 이들 방법은 CD3-결합 폴리펩타이드 또는 이중이량체 CD3-결합 단백질을 회수하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0029] 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 CD3-결합 폴리펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 개시내용은 또한 재지향된 T-세포 세포독성(RTCC)을 종양 연관된 항원을 발현시키는 세포에 대해서 유도시키는 방법 관한 것이고, 이 방법은 상기 종양 연관된 항원-발현 세포를 CD3-결합 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서 상기 접촉은 종양 연관된 항원-발현 세포에 대한 RTCC가 유도되는 조건에서 진행된다. 본 개시내용의 일 양상은, 치료적 유효량의 본 명세서에 기술된 CD3-결합 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 종양 성장의 저해를 필요로 하는 대상체에서 종양 성장을 저해하는 방법을 포함한다. 본 개시내용은, 치료적 유효량의 본 명세서에 기술된 CD3-결합 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 자가면역 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 자가면역 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 기술된 방법 및 CD3-결합 폴리펩타이드에 의해서 치료될 수 있는 암의 비제한적인 예는 전립선암, 결장직장암, 신장 세포 암종, 방광암, 타액선암, 췌장암, 난소암, 비-소세포 폐암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 흑색종, 부신암, 외투 세포 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), B-림프구 백혈병, 아구성 플라스모사이토이드 수지상 신생물(blastic plasmacytoid endritic neoplasm: BPDCN), 및 모발 세포 백혈병을 포함한다.

[0030] 본 개시내용은 인간 CD3에 특이적으로 결합하고, 서열번호 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 또는 60을 포함하는 CD3-결합 도메인을 포함한다.

[0031] 본 개시내용은 또한 2개의 동일한 폴리펩타이드의 이량체인 CD3-결합 단백질에 관한 것이고, 여기서 각각의 폴리펩타이드는 본 명세서에 개시된 CD3-결합 폴리펩타이드 중 임의의 것이다.

[0032]

본 개시내용의 이들 및 다른 실시형태 및/또는 다른 양상은 하기 본 명세서의 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참고로 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0033]

도 1(상단 패널)은 주르카트(Jurkat) T-세포에 대한 CD3-결합 도메인 작제물의 결합을 측정하는 유세포 분석법 연구의 결과를 나타낸 그래프. 간 세포 상의 결합된 분자의 평균 형광 강도(MFI)는 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(nM)는 x-축에 제시되어 있다. 표(하단 패널)는 그래프의 데이터로부터 얻은 EC_{50} 값을 나타낸다.

도 2(상단 패널)는 높은 수준의 CD3 발현을 갖는 주르카트 T-세포주의 하위클론에 대한 CD3-결합 도메인 작제물의 결합을 측정하는 유세포 분석법 연구의 결과를 나타낸 그래프. 간 세포 상의 결합된 분자의 평균 형광 강도(MFI)는 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(nM)는 x-축에 제시되어 있다. 표(하단 패널)는 그래프의 데이터로부터 얻은 EC_{50} 값을 나타낸다.

도 3은 CD3-결합 도메인 작제물을 사용하여 수행된 시차 주사 형광측정법 연구의 결과를 나타낸 그래프. 도는 또한 그래프의 데이터로부터 얻은 열 전이 중간점(T_m) 값을 나타낸다.

도 4(상단 패널)는 높은 수준의 CD3 발현을 갖는 주르카트 T-세포주의 하위클론에 대한 CD3-결합 도메인 작제물의 결합을 측정하는 유세포 분석법 연구의 결과를 나타낸 그래프. 간 세포 상의 결합된 분자의 평균 형광 강도(MFI)는 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(nM)는 x-축에 제시되어 있다.

도 5(상단 패널)는 높은 수준의 CD3 발현을 갖는 주르카트 T-세포주의 하위클론에 대한 CD3-결합 도메인 작제물의 결합을 측정하는 유세포 분석법 연구의 결과를 나타낸 그래프. 간 세포 상의 결합된 분자의 평균 형광 강도(MFI)는 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(nM)는 x-축에 제시되어 있다.

도 6(상단 패널)은 C4-2B 세포에 대해서 4시간 동안 인간 PBMC를 사용하여 표적-의존성 T-세포 세포독성을 유도시킬 때 이중특이적 항-PSMA 및 항-CD3 작제물의 효과를 측정한 크롬-51 방출 검정법의 결과를 나타낸 그래프. 총 용해 제어에 대한 특이적 용해 백분율이 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(pM)는 x-축에 제시되어 있다. 표(하단 패널)는 그래프의 데이터로부터 얻은 EC_{50} 값을 나타낸다.

도 7A 및 **도 7B**는 시노물거스 T-세포에 대한 CD3-결합 도메인 작제물의 결합을 측정하는 유세포 분석법 연구의 결과를 나타낸 그래프. 간 세포 상의 결합된 분자의 평균 형광 강도(MFI)는 각각의 그래프의 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(nM)는 각각의 그래프의 x-축에 제시되어 있다.

도 8A 및 **도 8B**는 C4-2B 세포에 대해서 4시간 동안 시노물거스 PBMC를 사용하여 표적-의존성 T-세포 세포독성을 유도시킬 때 CD3-결합 도메인 작제물의 효과를 측정한 크롬-51 방출 검정법의 결과를 나타낸 그래프. 총 용해 제어에 대한 특이적 용해 백분율이 각각의 그래프의 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(pM)는 각각의 x-축에 제시되어 있다.

도 9는 시노물거스 T-세포에 대한 이중특이적 항-CD37 및 항-CD3 작제물의 결합을 측정하는 유세포 분석법 연구의 결과를 나타낸 그래프. 간 세포 상의 결합된 분자의 평균 형광 강도(MFI)는 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(nM)는 x-축에 제시되어 있다. TSC394 DY는 E86D 및 F87Y 치환을 포함하는 TSC394 작제물에 관한 것이다.

도 10(상단 패널)은 라모스(Ramos) 세포에 대해서 4시간 동안 시노물거스 PBMC를 사용하여 표적-의존성 T-세포 세포독성을 유도시킬 때 이중특이적 항-CD37 및 항-CD3 작제물의 효과를 측정한 크롬-51 방출 검정법의 결과를 나타낸 그래프. 총 용해 제어에 대한 특이적 용해 백분율이 각각의 그래프의 y-축에 제시되어 있다. CD3-결합 도메인 작제물의 농도(pM)는 각각의 x-축에 제시되어 있다. 표(하단 패널)는 그래프의 데이터로부터 얻은 EC_{50} 값을 나타낸다. TSC394 DY는 E86D 및 F87Y 치환을 포함하는 TSC394 작제물에 관한 것이다.

도 11은 25°C에서 x-축 상에 명시된 일 수에 걸쳐서 CD3-결합 도메인 작제물의 저장 안정성을 측정한 연구의 결과를 나타낸 그래프. CAS105는 DRA222 CD3-결합 도메인을 포함하는 대조군 작제물이다.

도 12는 x-축 상에 명시된 일 수에 걸쳐서 항-ROR1 x 항-CD3 이중특이적 분자의 인간 혈청 중에서의 혈청 안정성을 측정한 연구의 결과를 나타낸 그래프.

도 13은 DRA222 scFv(서열번호 85), TSC455 scFv(서열번호 83), 및 TSC456 scFv(서열번호 84)의 아미노산 서열의 정렬을 나타낸 도면. 이들 작제물의 서열은 또한 표 14에 제시되어 있다.

도 14는 BALB/c 마우스에서 항-PSMA X 항-CD3 이중특이적 결합 분자의 혈청 농도를 시간의 함수로서 측정한 연구의 결과를 나타낸 그래프. 결과는 치료군 각각에 대해서 시간에 걸친 평균 혈청 농도($\mu\text{g/ml}$)로서 표현된다. 각각의 지점은 개별 동물의 평균(+표준 편차)을 나타낸다.

도 15는 BALB/c 마우스에서 항-PSMA X 항-CD3 이중특이적 결합 분자의 약동학적 파라미터의 비교를 나타낸 표.

도 16은 NSG 마우스에서 항-ROR1 X 항-CD3 이중특이적 결합 분자의 혈청 농도를 시간의 함수로서 측정한 연구의 결과를 나타낸 그래프. 결과는 치료군 각각에 대해서 시간에 걸친 평균 혈청 농도($\mu\text{g/ml}$)로서 표현된다.

도 17A 및 도 17B는 NSG 마우스에서 항-ROR1 X 항-CD3 이중특이적 결합 분자의 약동학적 파라미터의 비교를 나타낸 표. 도 17A는 각각의 치료군에 대해서 최소 샘플링 및 균일한 가중으로 IV 투여를 위해서 NCA를 사용하여 계산된 약동학적 파라미터 추정치를 나타낸 표. 도 17B는 각각의 치료군에 대해서 1/Y 가중으로 2 구획 IV 모델을 사용하여 측정된 약동학적 파라미터 추정치를 나타낸 표.

도 18은 MDA-MB-231 이종이식 종양 성장에 대한 항-ROR1 X 항-CD3 이중특이적 결합 분자의 효과를 분석한 연구의 결과를 나타낸 그래프.

도 19는 카수미(Kasumi)-2 이종이식 종양 성장에 대한 항-ROR1 X 항-CD3 이중특이적 결합 분자의 효과를 분석한 연구의 결과를 나타낸 그래프. 결과는 인간 T-세포 기증자 #336에 대해서 제시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 개시내용은 CD3에 특이적으로 결합하는 결합 도메인(분화 3의 클러스터) 및 CD3에 특이적으로 결합하는 결합 분자(예를 들어, 폴리펩타이드 및 단백질)를 제공한다. 이들 결합 분자는 CD3 및 적어도 하나의 다른 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 CD3-결합 분자는 하기에 기술된 특성 중 하나를 갖는, 바람직한 제조 가능성 프로파일을 갖는다. 특정 실시형태에서, Cris7 항-CD3 항체로부터의 CDR을 개선되고 신규한 특성을 갖는 CD3-결합 분자를 조작하는 데 사용하였다. 따라서, 본 개시내용은 다른 항-CD3 결합 도메인 및 단백질과 비교할 때 개선된 특성(예를 들어, 열 안정성, 저장 안정성, 혈청 반감기, 고 분자량 응집물의 형성 감소)을 갖는 인간화된 항-CD3 결합 도메인 및 단백질에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 양상에서, CD3-결합 분자는 열 안정성이다. 예를 들어, 분자는 또 다른 CD3-결합 분자(예를 들어, DRA222)와 비교할 때 개선된 열 안정성을 가질 수 있다. CD3-결합 분자는 높은 생산 수율 및 긴 혈청 반감기 및 긴 저장 반감기를 가질 수 있다. 추가로, 본 명세서에 기술된 CD3-결합 분자는 대상체에게 투여될 때 해로운 부작용의 낮은 위험을 가질 수 있다. 예를 들어, CD3-결합 분자는 낮은 수준의 사이토카인을 방출할 수 있다.

[0035] 본 설명에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위, 또는 정수 범위는 달리 제시되지 않는 한 언급된 범위 내의 임의의 정수의 값, 적절한 경우, 이의 분수(예컨대 정수의 1/10 및 1/100)를 포함하도록 이해되어야 한다. 단수 용어는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 달리 제시되지 않는 한 "하나 이상"의 열거된 성분을 지칭한다. 대안(예를 들어, "또는")의 사용은 그 대안 중 하나, 둘 모두 또는 이들의 임의의 조합을 의미하도록 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함한다" 및 "포함한다"는 동의어로 사용된다. 또한, 본 명세서에 기술된 성분(예를 들어, 도메인 또는 영역) 및 치환의 다양한 조합을 포함하는 폴리펩타이드는 각각의 폴리펩타이드가 개별적으로 제시된 것처럼 동일한 정도로 본 출원에 의해서 개시된 것이 이해되어야 한다. 따라서, 개별 폴리펩타이드의 특정 성분의 선택은 본 개시 내용의 범주 이내이다.

[0036] 특허, 특허 출원, 기사, 책 및 논문을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 본 명세서에 인용된 모든 문헌 또는 문헌의 부분은 임의의 목적을 위해서 이들의 전문이 참고로 명백하게 포함된다. 포함된 문헌 중 하나 이상 또는 문헌의 부분이 용어를 정의하고, 그것이 본 출원에서 그 용어의 정의와 모순되는 경우에, 본 출원에 나타난 정의가 우선시된다. 그러나, 본 명세서에 인용된 임의의 문헌, 기사, 간행물, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원의 언급은 그들이 전세계의 임의의 국가에서 유효한 선행 기술을 구성하거나 공통적인 일반적인 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하거나 또는 제안하는 임의의 형태가 아니고, 그러한 인정 또는 제안으로서 간주되어서는 안 된다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결합 도메인" 또는 "결합 영역"은 표적 분자, 예컨대 항원, 리간드, 수용체, 기질, 또는 저해제(예를 들어, CD3)를 특이적으로 인식하고, 그것에 결합하는 능력을 보유하는 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드, 또는 펩타이드 또는 항체 또는 항체로부터 유래된 결합 도메인의 도메인, 영역,

부분, 또는 부위를 지칭한다. 예시적인 결합 도메인은 단쇄 항체 가변 영역(예를 들어, 도메인 항체, sFv, scFv, scFab), 수용체 에토도메인, 및 리간드(예를 들어, 사이토카인, 케모카인)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 결합 도메인은 항원 결합 부위(예를 들어, 대안적인 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환을 임의로 포함하는 인간 FR) 내에 배치된 항체로부터의 가변 중쇄 서열 및 가변 경쇄 서열 또는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 및 3개의 중쇄 CDR)을 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다. 특정 표적에 특이적으로 결합하는 본 개시 내용의 결합 도메인을 식별하기 위해서 웨스턴 블롯(Western blot), ELISA, 파지 디스플레이 라이브러리 스크리닝(phage display library screening), 및 바이오코어(BIACORE)(등록상표) 상호작용 분석법을 비롯한 다양한 검정법이 공지되어 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, CD3-결합 폴리펩타이드는 "제1 결합 도메인" 및, 임의로, "제2 결합 도메인"을 가질 수 있다. 특정 실시형태에서, "제1 결합 도메인"은 CD3-결합 도메인이고, 포맷은 항체 또는 항체-유사 단백질 또는 도메인이다. 제1 결합 도메인 및 제2 결합 도메인 둘 모두를 포함하는 특정 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 중앙 항원-결합 도메인이다. 다른 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 제2 CD3-결합 도메인이다. 추가의 다른 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 중앙 항원-결합 도메인이 아닌 결합 도메인이다.

[0038] 결합 도메인 또는 단백질은, 시험 샘플에 존재하는 다른 성분에 상당히 결합하지 않으면서, $10^5 M^{-1}$ 이상인 친화도 또는 K_a (즉, $1/M$ 의 단위를 갖는 특정 결합 상호작용의 평형 결합 상수(equilibrium association constant))로 표적에 결합하는 경우 "특이적으로 결합한다". 결합 도메인은 "높은 친화도" 결합 도메인 및 "낮은 친화도" 결합 도메인으로서 분류될 수 있다. "높은 친화도" 결합 도메인은 적어도 $10^7 M^{-1}$, 적어도 $10^8 M^{-1}$, 적어도 $10^9 M^{-1}$, 적어도 $10^{10} M^{-1}$, 적어도 $10^{11} M^{-1}$, 적어도 $10^{12} M^{-1}$, 또는 적어도 $10^{13} M^{-1}$ 의 K_a 를 갖는 그러한 결합 도메인을 지칭한다. "낮은 친화도" 결합 도메인은 $10^7 M^{-1}$ 이하, $10^6 M^{-1}$ 이하, $10^5 M^{-1}$ 이하의 K_a 를 갖는 그러한 결합 도메인을 지칭한다. 대안적으로, 친화도는 M 단위를 갖는 특정 결합 상호작용의 평균 해리 상수(K_d)로서 정의될 수 있다(예를 들어, $10^{-5} M$ 내지 $10^{-13} M$). 본 개시 내용에 따른 결합 도메인 폴리펩타이드 및 단쇄 폴리펩타이드의 친화도는 종래의 기술(예를 들어, 문헌[Scatchard et al. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660]; 및 미국 특허 제 5,283,173호, 제5,468,614호, 또는 등가물)을 사용하여 용이하게 결정될 수 있다.

[0039] "CD3"은 T-세포 수용체 복합체의 소단위인 6개 쇠의 다중-단백질 복합체로서 관련 기술 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Abbas and Lichtman, 2003]; 문헌[Janeway et al., p. 172 and 178, 1999] 참고). 포유동물에서, T-세포 수용체 복합체의 CD3 소단위는 CD3 γ 쇠, CD3 δ 쇠, 2개의 CD3 ϵ 쇠, 및 CD3 ζ 쇠의 동종이량체이다. CD3 γ , CD3 δ , 및 CD3 ϵ 쇠는 단일 세포의 면역글로불린 도메인을 함유하는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 고도로 관련된 세포 표면 단백질이다. CD3 γ , CD3 δ , 및 CD3 ϵ 쇠의 막관통 영역은 음으로 하전되어 있고, 이것은 이들 쇠를 양으로 하전된 T-세포 수용체 쇠와 연관되게 하는 특징이다. CD3 γ , CD3 δ , 및 CD3 ϵ 쇠의 세포내 테일 각각은 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM이라고 공지된 단일 보존 모티프 모티프를 함유하는 반면, 각각의 CD3 ζ 쇠는 3개를 갖는다. ITAM은 TCR 복합체의 신호전달 능력에 중요하다고 여겨진다. 본 개시 내용에서 사용되는 바와 같은 CD3은 인간, 원숭이, 마우스, 래트, 또는 다른 포유동물을 비롯한, 다양한 동물 종으로부터 유래될 수 있다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 하나의 아미노산이 유사한 특성을 갖는 또 다른 아미노산으로 치환되는 것으로서 관련 기술 분야에서 인식된다. 예시적인 보존적 치환은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 국제 특허 공개97/09433호(제10면, 1997년 공개일 3월 13일); 문헌[Lehninger, Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY:NY (1975), pp.71-77]; [Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY and Cell Press, Cambridge, MA (1990), p. 8]). 특정 실시형태에서, 보존적 치환은 루신 대 세린 치환을 포함한다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유도체"는 예를 들어, 글리코실화, 알킬화, 아실화, 에스터 형성 또는 아마이드 형성에 의한 효소 존재 또는 부재 하의 화학적 또는 생물학적 수단에 의한 펩타이드의 하나 이상의 아미노산 잔기의 변형을 지칭한다.

[0042] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 지정된 폴리펩타이드 또는 단백질"로부터 유래된" 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 폴리펩타이드의 기원을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 특정 서열(때로는 "출발" 또는 "모" 또는 "모성" 서열이라 지칭됨)로부터 유래된 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 그 출발 서열 또는 이의 부분과 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖고, 여기서, 그 부분은 적어도 10 내지 20개의 아미노산, 적어도 20 내지 30

개의 아미노산 또는 적어도 30 내지 50개의 아미노산 또는 적어도 50 내지 150개의 아미노산으로 이루어지거나, 그렇지 않으면 출발 서열에서 이의 기원을 갖는 것으로서 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 식별 가능하다. 예를 들어, 결합 도메인은 항체, 예를 들어, Fab, F(ab')₂, Fab', scFv, 단일 도메인 항체(sdAb)로부터 유래될 수 있다.

[0043] 또 다른 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 출발 폴리펩타이드, 예를 들어 또 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 또는 하나 이상의 아미노산 잔기 삽입 또는 결실을 갖는 하나 이상의 아미노산 잔기와 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있다. 폴리펩타이드는 자연 발생이 아닌 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 변이는 필수적으로 출발 폴리펩타이드와 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성을 갖는다. 일 실시형태에서, 변이체는 출발 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 약 60% 내지 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성인 아미노산 서열을 가질 것이다. 또 다른 실시형태에서, 변이체는 출발 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 약 75% 내지 100% 미만, 약 80% 내지 100% 미만, 약 85% 내지 100% 미만, 약 90% 내지 100% 미만, 약 95% 내지 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성인 아미노산 서열을 가질 것이다.

[0044] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 달리 제공되지 않는 한, 번역글로불린 분자의 가변 영역에서 아미노산 잔기의 위치는 IMGT 기준(문헌[Brochet, X, et al, Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508])을 사용하여 넘버링되고, 번역글로불린 분자의 불변 영역에서 아미노산 잔기의 위치는 EU 명명법(Ward *et al.*, 1995 *Therap. Immunol.* 2:77-94)에 의해서 넘버링된다. 카바트(Kabat) 넘버링 관례(문헌[Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health (1991)])는 번역글로불린 분자의 가변 영역에서 아미노산 잔기의 위치를 지칭하는 데 사용되는 대안적인 시스템이다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이량체"는 공유 결합(예를 들어, 다이설파이드 결합) 및 다른 상호작용(예를 들어, 정전기적 상호작용, 염 브릿지, 수소 결합 및 소수성 상호작용)을 비롯한, 분자간 힘의 하나 이상의 형태를 통해 서로 연관된 2개의 소단위로 이루어지고, 적절한 조건(예를 들어, 재조합 단백질을 발현, 정제, 및/또는 저장하기에 적합한 수성 용액 중의 생리학적 조건 또는 비변성 및/또는 비환원 전기영동에 대한 조건) 하에서 안정한 생물학적 독립체를 지칭한다. "이종이량체" 또는 "이종이량체 단백질"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 2종의 상이한 폴리펩타이드로부터 형성된 이량체를 지칭한다. 이종이량체는 4개의 폴리펩타이드(즉, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄)로부터 형성된 항체를 포함하지 않는다. "동종이량체" 또는 "동종이량체 단백질"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 2개의 동일한 폴리펩타이드로부터 형성된 이량체를 지칭한다.

[0046] 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로의 순서로 또는 카복실-말단으로부터 아미노-말단으로의 순서로, (i) 제2 결합 도메인, (ii) 힌지 영역, (iii) 번역글로불린 불변 영역, (iv) 카복실-말단 링커(또는 아미노-말단 링커), 및 (v) CD3-결합 도메인을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 문맥에 따라서, "힌지 영역" 또는 "힌지"는 결합 도메인(예를 들어, CD3-결합 도메인 또는 제2 결합 도메인)과 번역글로불린 불변 영역 사이의 폴리펩타이드 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 문맥에 따라서, "링커"는 (1) 단쇄 Fv(scFv) 내의 V_H 영역과 V_L 영역 사이의 폴리펩타이드 영역 또는 (2) 2개의 결합 도메인을 포함하는 CD3-결합 폴리펩타이드 내의 번역글로불린 불변 영역과 제2 결합 도메인 사이의 폴리펩타이드 영역을 지칭할 수 있다. 2개의 결합 도메인을 포함하는 CD3-결합 폴리펩타이드 내의 번역글로불린 불변 영역과 CD3-결합 도메인 사이의 폴리펩타이드 영역은 또한 "카복실-말단 링커" 또는 "아미노-말단 링커"라 지칭될 수 있다. 카복실-말단 링커 및 아미노-말단 링커의 비제한적인 예는 글리신-세린 반복부, 및 (a) 막관통 단백질(예를 들어, 타입 I 막관통 단백질)의 도메인간 영역; (b) 타입 II C-렉틴의 스톱 영역; 또는 (c) 번역글로불린 힌지로부터 유래된 링커를 포함하는 가요성 링커를 포함한다. 힌지 및 링커의 비제한적인 예는 표 1 및 표 2에 제공되어 있다. 일부 실시형태에서, "링커"는 2개의 하위-결합 도메인의 상호작용과 상용성인 스페이서 기능을 제공하여 생성된 폴리펩타이드는 동일한 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 동일한 표적 분자에 대한 특이적인 결합 친화도를 보유한다. 특정 실시형태에서, 링커는 5개 내지 약 35개의 아미노산, 예를 들어, 약 15 내지 약 25개의 아미노산으로 구성된다.

[0047] "야생형 번역글로불린 힌지 영역"은 (IgG, IgA, 및 IgD의 경우) CH1 및 CH2 도메인 사이에 개재되어 그들을 연결하거나 또는 항체의 중쇄에서 발견되는 (IgE 및 IgM의 경우) CH1 및 CH3 도메인 사이에 개재되어 그들을 연결하는 자연 발생 상부 및 중간 아미노산 서열을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 야생형 번역글로불린 힌지 영역 서열은 인간이고, 인간 IgG 힌지 영역을 포함할 수 있다.

[0048] "변경된 야생형 번역글로불린 힌지 영역" 또는 "변경된 번역글로불린 힌지 영역"은 (a) 30% 이하의 아미노산 변

화(예를 들어, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 이하의 아미노산 치환 또는 결실)를 갖는 야생형 면역글로불린 힌지 영역, 또는 (b) 약 5개 아미노산(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 아미노산) 내지 약 120개 아미노산 이하의 길이를 갖고(예를 들어, 약 10 내지 약 40개 아미노산 또는 약 15 내지 약 30개 아미노산 또는 약 15 내지 약 20개 아미노산 또는 약 20 내지 약 25개 아미노산의 길이를 가짐), 약 30% 이하의 아미노산 변화(예를 들어, 약 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이하의 아미노산 치환 또는 결실 또는 이들의 조합)를 갖고, 미국 특허 제US 2013/0129723호 및 제US 2013/0095097 호에 개시된 바와 같은 IgG 코어 힌지 영역을 갖는 야생형 면역글로불린 힌지 영역의 일부 지칭한다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간화된"은 유전자 조작 기술을 사용하여, 본래 항체의 항원-결합 특성을 여전히 보유하면서, 인간에게 덜 면역원성인 비-인간 종(예를 들어, 마우스 또는 래트)으로부터 유래된 항체 또는 면역글로불린 결합 단백질 및 폴리펩타이드를 제조하는 과정을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 면역글로불린 결합 단백질 및 폴리펩타이드(예를 들어 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역, Fab, scFv)의 결합 도메인(들)은 인간화된다. 비-인간 결합 도메인은 "재성형(reshaping)"(문헌[Verhoeven, *et al.*, 1988 *Science* 239:1534-1536]; [Riechmann, *et al.*, 1988 *Nature* 332:323-337]; [Tempest, *et al.*, *Bio/Technol* 1991 9:266-271]), "과키메라화(hyperchimerization)"(문헌[Queen, *et al.*, 1989 *Proc Natl Acad Sci USA* 86:10029-10033]; [Co, *et al.*, 1991 *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2869-2873]; [Co, *et al.*, 1992 *J Immunol* 148:1149-1154]), 및 "비니어링(veneering)"(문헌[Mark, *et al.*, "Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18." In: Metcalf BW, Dalton BJ, eds. *Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential*. New York: Plenum Press, 1994: 291-312])을 비롯한, CDR 그래프팅(grafting)(문헌[Jones *et al.*, *Nature* 321:522 (1986)])으로 공지된 기술 및 이의 변형을 사용하여 인간화될 수 있다. 비-인간 기원으로부터 유래된 경우, 항체 또는 면역글로불린 결합 단백질 및 폴리펩타이드의 다른 영역, 예컨대 힌지 영역 및 불변 영역 도메인이 또한 인간화될 수 있다.

[0050] "면역글로불린 이량체화 도메인" 또는 "면역글로불린 이중이량체화 도메인"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 제2 폴리펩타이드의 상이한 면역글로불린 도메인과 우선적으로 상호작용하거나 연관되는 폴리펩타이드 쇄의 면역글로불린 도메인을 지칭하고, 여기서 상이한 면역글로불린 이중이량체화 도메인의 상호작용은 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 이중이량체화(즉, "이중이량체"라고도 지칭되는 2개의 폴리펩타이드 쇄 사이의 이량체의 형성)에 실질적으로 기여하거나 이를 촉진시킨다. 면역글로불린 이중이량체화 도메인들 사이의 상호작용은, 제1 폴리펩타이드 쇄의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 및/또는 제2 폴리펩타이드 쇄의 면역글로불린 이중이량체화 도메인의 부재 하에서 제1 폴리펩타이드 쇄와 제2 폴리펩타이드 쇄 사이의 이량체화에서 통계학적으로 유의한 감소가 존재하는 경우 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 이중이량체화에 "실질적으로 기여하거나 이를 효율적으로 촉진시킨다". 특정 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄가 공동-발현되는 경우, 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 적어도 60%, 적어도 약 60% 내지 약 70%, 적어도 약 70% 내지 약 80%, 적어도 80% 내지 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%는 서로와 이중이량체를 형성한다. 대표적인 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 야생형 면역글로불린 CH1 도메인 및 CL 도메인 및 변경된(또는 돌연변이된) 면역글로불린 CH1 도메인 및 CL 도메인을 비롯한, 면역글로불린 CH1 도메인, 면역글로불린 CL 도메인(예를 들어, C_K 또는 C_λ 아이소타입), 또는 이들의 유도체를 포함한다.

[0051] "면역글로불린 불변 영역" 또는 "불변 영역"은 하나 이상의 불변 영역 도메인 중 부분 또는 전부에 상응하거나 이것으로부터 유래된 펩타이드 또는 폴리펩타이드 서열을 지칭하도록 본 명세서에 정의된 용어이다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 하나 이상의 불변 영역 도메인의 부분 또는 전부(공급원 항체의 모든 불변 영역 도메인은 아님)에 상응하거나 이것으로부터 유래된다. 특정 실시형태에서, 불변 영역은 IgG CH2 및 CH3 도메인, 예를 들어, IgG1 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 불변 영역은 CH1 도메인을 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 불변 영역을 구성하는 불변 영역 도메인은 인간이다. 일부 실시형태에서(예를 들어, CD3-결합 폴리펩타이드 또는 단백질의 특정 변형에서), 본 개시 내용의 융합 단백질의 불변 영역 도메인은, 일부 Fc 수용체(예컨대 FcRn, 신생(neonatal) Fc 수용체)에 결합하는 능력을 유지하고, 비교적 긴 생체내 반감기를 유지하면서, 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 및 보체 활성화 및 보체-의존성 세포독성(CDC)의 최소 효과기 기능을 갖거나 갖지 않는다. 다른 변형에서, 본 개시 내용의 융합 단백질은 ADCC 및 CDC 중 하나 또는 둘 모두의 이러한 효과기 기능을 보유하는 불변 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 개시 내용의 결합 도메인은 인간 IgG1 불변 영역에 융합되고, 여기서 IgG1 불변 영역은 돌연변이된 하기 아미노산 중 하나 이상을 갖는다: 위치 234에서의 루신(L234), 위치 235에서의 루신(L235), 위치 237에서의 글리신(G237), 위

치 318에서의 글루타메이트(E318), 위치 320에서의 라이신(K320), 위치 322에서의 라이신(K322), 또는 이들의 임의의 조합(EU에 따른 넘버링). 예를 들어, 이들 아미노산 중 임의의 하나 이상은 알라닌으로 변화될 수 있다. 추가 실시형태에서, IgG1 Fc 도메인은 각각 알라닌으로 돌연변이된 L234, L235, G237, E318, K320, 및 K322(EU 넘버링에 따름)(즉, 각각, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A, 및 K322A), 및 임의로 마찬가지로 N297A 돌연변이(즉, CH2 도메인의 글리코실화를 본질적으로 제거함)를 갖는다.

[0052] "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"은 세포 상의 항체 수용체 및 보체의 C1q 성분에 대한 결합의 책임이 있는 공급원 항체의 부분에 상응하거나 이로부터 유래된 폴리펩타이드 서열을 지칭한다. Fc는 "단편 결정질", 즉 단백질 결정을 쉽게 형성할 항체의 단편을 나타낸다. 명확한 단백질 분해 소화에 의해서 본래 기술된, 별개의 단백질 단편은, 면역글로불린 단백질의 전체 일반 구조를 정의할 수 있다. 문헌에 본래 정의된 바와 같이, Fc 단편은 다이설파이드-연결된 중쇄 힌지 영역, CH2, 및 CH3 도메인으로 이루어진다. 그러나, 더 최근에 이 용어는 CH3, CH2 및 이러한 제2 쇄와 다이설파이드-연결된 이량체를 형성하기에 충분한 힌지의 적어도 일부로 이루어진 단쇄에 적용되었다. 면역글로불린 구조 및 기능의 검토를 위해서, 문헌[Putnam, *The Plasma Proteins*, Vol. V (Academic Press, Inc., 1987), pp. 49-140]; 및 [Padlan, *Mol. Immunol.* 31:169-217, 1994]을 참고하기 바란다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 Fc는 자연 발생 서열의 변이체를 포함한다.

[0053] 일부 실시형태에서, CD3-결합 단백질은 일반적으로, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2003/0133939호, 제2003/0118592호, 및 제2005/0136049호에 개시된 바와 같은, 단백질 스캐폴드를 포함한다. CD3-결합 단백질은, 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로의 순서로, 제1 결합 도메인, 힌지 영역, 및 면역글로불린 불변 영역을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, CD3-결합 단백질은 일반적으로, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2009/0148447호에 개시된 바와 같은 단백질 스캐폴드를 포함한다. CD3-결합 단백질은 카복실-말단으로부터 아미노-말단으로의 순서로, 면역글로불린 불변 영역, 힌지 영역 및 제1 결합 도메인을 포함할 수 있다.

[0054] 본 명세서에 개시된 CD3-결합 폴리펩타이드 및 단백질은 다중특이적 결합 단백질 스캐폴드를 혼입할 수 있다. 스캐폴드를 사용하는 다중특이적 결합 단백질 및 폴리펩타이드는 예를 들어, PCT 출원 공개 제WO 2007/146968호, 미국 특허 출원 공개 제2006/0051844호, PCT 출원 공개 제WO 2010/040105호, PCT 출원 공개 제WO 2010/003108호, 미국 특허 제7,166,707호 및 미국 특허 제8,409,577호에 개시되어 있고, 이들은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다. CD3-결합 단백질은 2개의 결합 도메인(이 도메인은 동일하거나 상이한 표적에 특이적으로 결합하도록 설계될 수 있음), 2개의 힌지 영역, 및 면역글로불린 불변 영역을 포함할 수 있다. CD3-결합 단백질은 2개의 동일한, 다이설파이드-결합된 폴리펩타이드를 포함하는 동종이량체 단백질일 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 타입 II C-렉틴의 "스톡 영역"은 C-형 렉틴-유사 도메인(CTLD; 예를 들어, 자연 살해 세포 수용체의 CTLD에 유사함)과 막관통 도메인 사이에 위치한 타입 II C-렉틴의 세포외 도메인의 부분을 지칭한다. 예를 들어, 인간 CD94 분자(젠뱅크 수탁 번호(GenBank Accession No.) AAC50291.1, PRI 1995년 11월 30일)에서, 세포외 도메인은 아미노산 잔기 34 내지 179에 상응하는 반면, CTLD는 아미노산 잔기 61 내지 176에 상응한다. 따라서, 인간 CD94 분자의 스톡 영역은 아미노산 잔기 34 내지 60을 포함하는데, 이것은 막과 CTLD 사이에서 발견된다(문헌[Boyington *et al.*, *Immunity* 10:75, 1999] 참고; 다른 스톡 영역의 설명에 대해서는, 문헌[Beavil *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 89:753, 1992; and Figdor *et al.*, *Nature Rev. Immunol.* 2:77, 2002] 참고). 이들 타입 II C-렉틴은 또한 스톡 영역과 막관통 영역 또는 CTLD 사이에 6 내지 10개의 정션 아미노산을 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 233 아미노산 인간 NKG2A 단백질(젠뱅크 수탁 번호 P26715.1, PRI 2010년 6월 15일)은 아미노산 71 내지 93 범위의 막관통 도메인 및 아미노산 94 내지 233 범위의 세포외 도메인을 갖는다. CTLD는 아미노산 119 내지 231로 구성되고, 스톡 영역은 아미노산 99 내지 116을 포함하고, 이것은 5개 및 2개의 아미노산의 정선에 의해서 플랭킹되어 있다. 다른 타입 II C-렉틴, 뿐만 아니라 이의 세포외 리간드-결합 도메인, 도메인간 또는 스톡 영역, 및 CTLD는 관련 기술 분야에 공지되어 있다(인간 CD23, CD69, CD72, NKG2A 및 NKG2D의 서열 및 이의 설명에 대해서는, 각각 예를 들어, 젠뱅크 수탁 번호 NP_001993.2; AAH07037.1, PRI 2006년 7월 15일; NP_001773.1, PRI 1010년 6월 20일; AAL65234.1, PRI 2002년 1월 17일, 및 CAA04925.1, PRI 2006년 11월 14일 참고).

[0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 막관통 단백질(예를 들어, 타입 I 막관통 단백질)의 "도메인간 영역"은 2개의 인접한 도메인 사이에 위치한 막관통 단백질의 세포외 도메인의 일부를 지칭한다. 도메인간 영역의 예는 면역글로불린 슈퍼패밀리 구성원의 인접한 Ig 도메인을 연결하는 영역(예를 들어, IgG, IgA, IgD, 또는 IgE로부터의 면역글로불린 힌지 영역; CD2의 IgV 도메인 및 IgC2 도메인을 연결하는 영역; 또는 CD80 또는 CD86의 IgV 도메인 및 IgC 도메인을 연결하는 영역)을 포함한다. 도메인간 영역의 또 다른 예는 CD22, 즉, 타입 I 시알산-결

합 Ig-유사 렉틴의 비-Ig 및 IgC2 도메인을 연결하는 영역이다.

- [0057] 타입 II C-렉틴의 스톱 영역"으로부터 유래된" 폴리펩타이드 영역, 또는 막관통 단백질 도메인간 영역(예를 들어, 면역글로불린 힌지 영역)"으로부터 유래된" 폴리펩타이드 영역은 약 5 내지 약 150 아미노산 서열, 약 5 내지 약 100 아미노산 서열, 약 5 내지 약 50 아미노산 서열, 약 5 내지 약 40 아미노산 서열, 약 5 내지 약 30 아미노산 서열, 약 5 내지 약 25 아미노산 서열, 약 5 내지 약 20 아미노산 서열, 약 10 내지 약 25 아미노산 서열, 약 10 내지 약 20 아미노산 서열, 약 8 내지 약 20 아미노산 서열, 약 9 내지 약 20 아미노산 서열, 약 10 내지 약 20 아미노산 서열, 약 11 내지 약 20 아미노산 서열, 약 12 내지 약 20 아미노산 서열, 약 13 내지 약 20 아미노산 서열, 약 14 내지 약 20 아미노산 서열, 약 15 내지 약 20 아미노산 서열, 또는 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 아미노산 서열을 지칭하고, 이의 모든 또는 적어도 일부는 (i) 야생형 스톱 영역 또는 도메인간 영역 서열; (ii) 야생형 스톱 영역 또는 도메인간 영역 서열의 단편; (iii) (i) 또는 (ii)와 적어도 80%, 85%, 90%, 또는 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드; 또는 (iv) 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아미노산이 결실, 삽입, 치환, 또는 이들의 임의의 조합을 갖는, 예를 들어 하나 이상의 변화가 치환이거나 하나 이상의 돌연변이는 단지 하나의 결실을 포함하는 (i) 또는 (ii)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스톱 영역의 유도체는 야생형 스톱 영역 서열, 예컨대 NKG2A, NKG2D, CD23, CD64, CD72, 또는 CD94의 약 8 내지 약 20개 아미노산으로부터 유래된 것과 비교할 때 단백질 분해 절단에 대해서 더 내성이다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "정선 아미노산" 또는 "정선 아미노산 잔기"는 폴리펩타이드의 2개의 인접한 영역 또는 도메인 사이, 예컨대 힌지와 인접한 면역글로불린 불변 영역 사이 또는 힌지와 인접한 결합 도메인 사이 또는 펩타이드 링커와 인접한 면역글로불린 가변 도메인 또한 인접한 면역글로불린 불변 영역 사이의 하나 이상(예를 들어, 약 2 내지 10개)의 아미노산 잔기를 지칭한다. 정선 아미노산은 폴리펩타이드(예를 들어, 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자의 작제 동안 제한 효소 부위의 사용으로부터 생성된 아미노산 잔기)의 작제물 설계로부터 생성될 수 있다.
- [0059] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 구 "CH3과 CH1 또는 CL 사이의 링커"는 CH3 도메인(예를 들어, 야생형 CH3 또는 돌연변이된 CH3)의 C-말단과 CH1 도메인 또는 CL 도메인(예를 들어, C κ)의 N-말단 사이의 하나 이상(예를 들어, 약 2 내지 12개, 약 2 내지 10개, 약 4 내지 10개, 약 5 내지 10개, 약 6 내지 10개, 약 7 내지 10개, 약 8 내지 10개, 약 9 내지 10개, 약 8 내지 12개, 약 9 내지 12개, 또는 약 10 내지 12개)의 아미노산 잔기를 지칭한다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "필요로 하는 환자" 또는 "필요로 하는 대상체"는 본 명세서에 제공된 CD3-결합 단백질 또는 폴리펩타이드 또는 이의 조성물로 치료 또는 호전될 수 있는 질환, 장애 또는 병태의 위험이 있거나 이를 앓고 있는 환자 또는 대상체를 지칭한다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 관련 기술 분야에 널리 공지된 경로를 사용하여 투여되는 경우 일반적으로 알레르기 또는 다른 심각한 부작용을 생성하지 않는 분자 독립체 및 조성물을 지칭한다. 동물, 및 보다 특별하게는 인간에서 사용하기 위한 연방 정부 또는 주정부의 규제 기관에 의해서 승인되고, 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 의해서 승인된 분자 독립체 및 조성물이 "약제학적으로 허용 가능"하다고 간주된다.
- [0062] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "촉진기"는 결합 RNA 중합효소에 관련되어 전사를 개시하는 DNA의 영역을 지칭한다.
- [0063] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵산", "핵산 분자", 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 단일-가닥 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 이의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 이 용어는 기준 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 자연 뉴클레오타이드의 유사체를 함유하는 핵산을 포함한다. 달리 언급되지 않은 한, 특정 핵산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴성 코돈 치환) 및 상보성 서열뿐만 아니라 명확히 표시된 서열을 함축적으로 포함한다. 구체적으로, 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합 염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 축퇴성 코돈 치환을 달성할 수 있다(문헌[Batzner *et al.* (1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081]; [Ohtsuka *et al.* (1985) *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608]; [Cassol *et al.* (1992)]; [Rossolini *et al.* (1994) *Mol. Cell. Probes* 8:91-98]). 용어 핵산은 유전자, 유전자에 의해서 암호화된 cDNA, 및 mRNA와 상호 교환 가능하게 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵산", "핵산 분자", 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 DNA 분자(예를 들어, cDNA 또는 게놈 DNA), RNA 분자(예를 들어,

mRNA), 뉴클레오타이드 유사체를 사용하여 생성된 DNA 또는 RNA의 유사체, 이들의 유도체, 단편 및 동족체를 포함하도록 의도된다.

[0064] 용어 "발현"은 핵산에 의해서 암호화된 생성물의 생합성을 지칭한다. 예를 들어, 관심 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분질의 경우, 발현은 mRNA로의 핵산 분질의 전사 및 하나 이상의 폴리펩타이드로의 mRNA의 번역을 포함한다.

[0065] 용어 "발현 단위" 및 "발현 카세트"는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용되고, 관심 폴리펩타이드를 암호화하고 숙주 세포에서 핵산 분질의 발현을 제공할 수 있는 핵산 분질을 의미한다. 발현 단위는 전형적으로 모두 작업 가능한 구성의, 전사 프로모터, 관심 폴리펩타이드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임 및 전사 종결인자를 포함한다. 전사 프로모터 및 종결인자에 더하여, 발현 단위는 다른 핵산 분질, 예컨대 인핸서 또는 폴리아데닐화 신호 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0066] 용어 "발현 벡터", 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 발현 단위를 포함하는 선형 또는 원형의 핵산 분자를 지칭한다. 하나 이상의 발현 단위에 더하여, 발현 벡터는 추가의 핵산 분질, 예컨대, 하나 이상의 복제 기원 또는 하나 이상의 선택 가능한 마커를 또한 포함할 수 있다 발현 벡터는 일반적으로 플라스미드 또는 바이러스 DNA로부터 유래되거나 둘 다의 요소를 함유할 수 있다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "서열 동일성"은 2개 이상의 폴리뉴클레오타이드 서열 사이의 또는 2개 이상의 폴리펩타이드 서열 사이의 관계식을 지칭한다. 하나의 서열에서의 위치가 비교자 서열의 상응하는 위치에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기에 의해 점유될 때, 이 서열은 그 위치에서 "동일하다"고 일컬어진다. "동일한" 위치의 수를 생성하기 위해 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 서열 둘 모두에서 발생하는 위치의 수를 결정함으로써 "서열 동일성" 백분율을 계산한다. 이어서, "동일한" 위치의 수를 비교 윈도우에서의 위치의 전체 수로 나누고 100을 곱해 "서열 동일성"의 백분율을 생성한다. 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 "서열 동일성"의 백분율을 결정한다. 핵산 서열에 대한 비교 윈도우는 예를 들어, 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000개 또는 그 초과 길이의 핵산일 수 있다. 폴리펩타이드 서열에 대한 비교 윈도우는 예를 들어, 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300개 또는 그 초과 길이의 아미노산일 수 있다. 비교를 위한 서열을 최적으로 정렬하기 위해서, 비교 윈도우에서의 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열의 부분은 부가 또는 결실이라 칭하는 갭을 포함할 수 있는 반면, 기준 서열을 일정하게 유지시킨다. 최적 정렬은, 심지어 갭을 가져도, 기준 서열과 비교자 서열 사이의 "동일한" 위치의 가장 큰 가능한 수를 생성시키는 정렬이다. 2004년 9월 1일자로 국립 생물공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information)로부터 입수 가능한 프로그램 "BLAST 2 서열"의 버전을 이용하여 2개의 서열 사이의 "서열 동일성" 백분율을 결정할 수 있고, 이 프로그램은 프로그램 BLASTN(뉴클레오타이드 서열 비교의 경우) 및 BLASTP(폴리펩타이드 서열 비교의 경우)를 혼입하고, 이 프로그램은 칼린(Karlin) 및 알츨(Altschul)의 알고리즘을 기반으로 한다(문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(12):5873-5877, 1993]). "BLAST 2 서열"을 이용할 때, 2004년 9월 1일자 디폴트 파라미터인 파라미터는 워드 크기(3), 오픈 갭 패널티(11), 연장 갭 패널티(1), 갭 드롭오프(50), 예상 값(10) 및 매트릭스 옵션(이것으로 제한되지 않음)을 포함하는 임의의 다른 필요한 파라미터에 사용될 수 있다. 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열은 2개의 서열이 서로에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 경우 "실질적으로 유사한 서열 동일성" 또는 "실질적인 서열 동일성"을 갖는 것으로 간주된다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폴리펩타이드" 또는 "폴리펩타이드 쇠"는 공유 연결된 아미노산의 단일, 선형 및 인접한 배열이다. 이것은 비선형 방식으로, 예컨대 쇠간 다이설파이드 결합을 통해 함께 연결하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하지 않는다(예를 들어, 경쇄가 다이설파이드 결합을 통해 중쇄와 연결된 반(half)면역글로불린 분자). 폴리펩타이드는 하나 이상의 쇠간 다이설파이드 결합을 갖거나 형성할 수 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 폴리펩타이드와 관련하여, 서열번호에 의해서 명시된 것에 상응하는 아미노산 잔기에 대한 언급은 이러한 잔기의 번역후 변형을 포함한다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "CD3-결합 단백질"은 "CD3-결합 폴리펩타이드"와 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 이러한 분자는 분화 3 단백질(CD3)(예를 들어, 인간 CD3)의 클러스터에 특이적으로 결합한다.

[0070] "단백질"은 하나 이상의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 거대분자이다. 단백질은 또한 비-펩타이드 성분, 예컨대 탄수화물기를 포함할 수 있다. 탄수화물 및 다른 비-펩타이드 치환기는 단백질이 생산되는 세포에 의해 단백질

에 추가될 수 있고, 세포 유형에 따라 달라질 것이다. 단백질은 본 명세서에서 이의 아미노산 골격 구조와 관련하여 정의되고; 치환기, 예컨대 탄수화물기는 일반적으로 명시되지 않지만, 그럼에도 불구하고 존재할 수 있다. 단백질은 항체 또는 항체의 항원-결합 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 단백질은 또한 scFv-Fc-scFv 분자, scFv-scFv 이량체, 또는 다이아바디일 수 있다.

[0071] 용어 "아미노-말단" 및 "카복실-말단"은 본 명세서에서 폴리펩타이드 내의 위치를 의미하도록 사용된다. 문맥이 허용하는 한, 이 용어는 근접 또는 상대적인 위치를 의미하기 위해 특정한 서열 또는 폴리펩타이드의 부분과 관련하여 사용된다. 예를 들어, 폴리펩타이드 내의 기준 서열에 대해서 카복실 말단에 위치한 특정 서열은 기준 서열의 카복실 말단에 근접하게 위치하지만, 반드시 완전한 폴리펩타이드의 카복실 말단에 있는 것은 아니다.

[0072] "T-세포 수용체"(TCR)는 CD3과 함께, 일반적으로 주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 분자에 결합하는 항원을 인식하는 역할을 하는 T-세포의 표면 상에서 발견되는 분자이다. 이것은 대부분의 T-세포에서 고가변 α 채 및 β 채의 다이슬로이드-연결된 이중이량체로 이루어진다. 다른 T-세포에서, 가변 γ 채 및 δ 채로 구성된 대안적인 수용체가 발현된다. TCR의 각각의 채는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이고, 하나의 N-말단 면역글로불린 가변 도메인, 하나의 면역글로불린 불변 도메인, 막관통 영역, 및 C-말단에서의 짧은 세포질 테일을 보유한다(문헌[Abbas and Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology* (5th Ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003]; [Janeway *et al.*, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 4th Ed., Current Biology Publications, p148, 149, and 172, 1999]참고). 본 개시 내용에서 사용되는 바와 같은 TCR 인간, 마우스, 래트, 또는 다른 포유동물을 비롯한, 다양한 동물 종으로부터 유래될 수 있다.

[0073] "TCR 복합체"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, CD3 채와 다른 TCR 채의 연관에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 예를 들어, TCR 복합체는 CD3 γ 채, CD3 δ 채, 2개의 CD3 ϵ 채, CD3 ζ 채의 동종이량체, TCR α 채, 및 TCR β 채로 구성될 수 있다. 대안적으로, TCR 복합체는 CD3 γ 채, CD3 δ 채, 2개의 CD3 ϵ 채, CD3 ζ 채의 동종이량체, TCR γ 채, 및 TCR δ 채로 구성될 수 있다.

[0074] "TCR 복합체의 성분"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, TCR 채(즉, TCR α , TCR β , TCR γ 또는 TCR δ), CD3 채(즉, CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ 또는 CD3 ζ), 또는 2개 이상의 TCR 채 또는 CD3 채에 의해서 형성된 복합체(예를 들어, TCR α 와 TCR β 의 복합체, TCR γ 와 TCR δ 의 복합체, CD3 ϵ 과 CD3 δ 의 복합체, CD3 γ 와 CD3 ϵ 의 복합체, 또는 TCR α , TCR β , CD3 γ , CD3 δ , 및 2개의 CD3 ϵ 채의 하위-TCR 복합체)를 지칭한다.

[0075] "항체-의존성 세포-매개된 세포독성" 및 "ADCC"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, Fc γ R를 발현시키는 비특이적 세포독성 세포(예를 들어, 단구 세포, 예컨대 자연 살해(NK) 세포 및 대식세포)가 표적 세포 상에 결합 항체(또는 Fc γ R에 결합할 수 있는 다른 단백질)를 인식하고 후속하여 표적 세포의 용해를 유발하는 세포-매개된 과정을 지칭한다. 원칙적으로, 활성화 Fc γ R을 갖는 임의의 효과기 세포는 ADCC를 매개하도록 촉발될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 1차 세포는 Fc γ RIII 만을 발현시키는 NK 세포인 반면, 단핵구는 활성화, 편재화 또는 분화의 상태에 따라서 Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII을 발현시킬 수 있다. 조혈 세포에서 Fc γ R 발현의 검토를 위해서, 예를 들어, 문헌[Ravetch *et al.*, 1991, *Annu. Rev. Immunol.*, 9:457-92]을 참고하기 바란다.

[0076] 용어 "ADCC 활성을 갖는"은 폴리펩타이드 또는 단백질과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 폴리펩타이드 또는 단백질(예를 들어, 면역글로불린 힌지 영역 및 예컨대 IgG(예를 들어, IgG1)로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 갖는 면역글로불린 불변 영역을 포함하는 것)이 Fc 수용체를 발현시키는 세포용해 면역 효과기 세포(예를 들어, NK 세포)에서 세포용해 Fc 수용체(예를 들어, Fc γ RIII)의 결합을 통해서 항체 의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC)을 매개할 수 있다는 것을 의미한다.

[0077] "보체-의존성 세포독성" 및 "CDC"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 정상 혈청("보체")에서의 성분이, 항체 또는 표적 항원에 결합된 다른 C1q-보체-결합 단백질과 함께, 표적 항원을 발현시키는 표적 세포의 용해를 나타내는 과정을 지칭한다. 보체는 이의 효과를 발휘하기 위해 정돈된 서열로 그리고 일제히 작용하는 혈청 단백질의 군으로 이루어진다.

[0078] 용어 "전통적인 보체 경로" 및 "전통적인 보체 시스템"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 동의어이고, 보체의 활성화에 대한 특정 경로를 지칭한다. 전통적인 경로는 개시를 위해서 항원-항체 복합체를 필요로 하고, 정돈된 방식으로, C1 내지 C9라 지정된 9개의 주요 단백질 성분의 활성화를 포함한다. 활성화 과정에서의 여러 단계를 위해, 생성물은 후속 단계를 촉매작용하는 효소이다. 이러한 캐스케이드는 상대적으로 작은 초기 신호에 의해서 다량의 보체의 증폭 및 활성화를 제공한다.

- [0079] 용어 "CDC 활성을 갖는"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 폴리펩타이드 또는 단백질(예를 들어, 면역글로불린 힌지 영역 및 예컨대 IgG(예를 들어, IgG1)로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 갖는 면역글로불린 불변 영역을 포함하는 것)이 C1q 보체 단백질의 결합 및 전통적인 보체 시스템의 활성화를 통해 보체-의존성 세포독성(CDC)을 매개할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0080] "재지향된 T-세포 세포독성" 및 "RTCC"는, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 세포독성 T-세포가 세포독성 T-세포 및 표적 세포 둘 모두에 특이적으로 결합할 수 있는 다중특이적 단백질을 사용하여 표적 세포로 모집되고 이에 의해 표적 세포에 대해 표적-의존성 세포독성 T-세포 반응이 발생하는 T-세포-매개된 과정을 지칭한다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 CD3-결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 단백질 및 종양 항원-결합 도메인은 RTCC일 수 있다.
- [0081] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료", "치료하는" 또는 "개선시키는"은 치료적 치료 또는 예방적/예방학적 치료를 지칭한다. 치료를 받는 개인에서 질환의 적어도 하나의 증상이 개선되거나 치료가 개인에서 진행성 질환의 악화를 지연시키거나 추가의 연관된 질환의 개시를 방지할 수 있는 경우 치료는 치료적이다.
- [0082] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 특이적 결합 분자 또는 화합물의 "치료적 유효량(또는 용량)" 또는 "유효량(또는 용량)"은 치료하고자 하는 질환의 하나 이상의 증상을 통계학적으로 유의한 방식으로 호전시키거나 또는 또는 기관 기능을 통계학적으로 유의하게 개선시키기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 단독으로 투여된, 개별 활성 성분을 지칭하는 경우, 치료적으로 유효한 용량은 그 성분 단독을 지칭한다. 조합물을 지칭하는 경우, 치료적으로 유효한 용량은 연속적으로 투여되는지 또는 동시에(동일한 제형으로 또는 별개의 제형으로 동시에) 투여되는지에 관계없이 치료 효과를 유발하는 활성 성분의 조합된 양을 지칭한다.
- [0083] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "형질전환", "형질감염", 및 "형질도입"은 핵산(즉, 뉴클레오타이드 중합체)의 세포로의 전달을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유전적 형질전환"은 DNA, 특히 재조합 DNA의 세포로의 전달 및 혼입을 지칭한다. 전달된 핵산은 발현 벡터를 통해서 세포로 도입될 수 있다.
- [0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변이체" 또는 "변이체들"은 기준 핵산 또는 폴리펩타이드와 상이하지 만, 이의 본질적인 특성을 보유하는 핵산 또는 폴리펩타이드를 지칭한다. 일반적으로, 변이체는 전체적으로 상당히 유사하고, 많은 영역에서, 기준 핵산 또는 폴리펩타이드에 동일하다. 예를 들어, 변이체는 활성 부분 또는 전장 기준 핵산 또는 폴리펩타이드와 비교할 때 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 나타낼 수 있다.
- [0085] 용어 "경쇄 가변 영역"("경쇄 가변 도메인" 또는 "VL" 또는 V_L 이라고도 지칭됨) 및 "중쇄 가변 영역"("중쇄 가변 도메인" 또는 "VH" 또는 V_H 이라고도 지칭됨)은 각각 항체 경쇄 및 중쇄로부터의 가변 결합 영역을 지칭한다. 가변 결합 영역은 일반적으로 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로 순서 R1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4를 포함하는, "상보성 결정 영역"(CDR) 및 "프레임워크 영역"(FR)으로 공지된 별개의 잘 한정된 하위-영역으로 구성된다. 일 실시형태에서, FR은 인간화된다. 용어 "CL"은 "면역글로불린 경쇄 불변 영역" 또는 "경쇄 불변 영역", 즉, 항체 경쇄로부터의 불변 영역을 지칭한다. 용어 "CH"는 "면역글로불린 중쇄 불변 영역" 또는 "중쇄 불변 영역"을 지칭하며, 이는 항체 아이소타입에 따라서, CH1, CH2, 및 CH3(IgA, IgD, IgG), 또는 CH1, CH2, CH3, 및 CH4 도메인(IgE, IgM)으로 추가로 분할 가능하다. "Fab"(단편 항원 결합)은 항원에 결합하고, 쇄간 다이설파이드 결합을 통해서 경쇄에 연결된 중쇄의 CH1 도메인 및 가변 영역을 포함하는 항체의 부분이다.
- [0086] 본 개시 내용은 CD3(예를 들어, 인간 CD3), 뿐만 아니라 이 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 단백질에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 기술한다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 단백질 및 폴리펩타이드는 제2 결합 도메인을 포함하는데, 이것은 종양 항원(예를 들어, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, 당단백질 A33 항원(gpA33) 또는 CEA)에 결합할 수 있다. 본 개시 내용의 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 단백질은 면역글로불린 불변 영역, 링커 펩타이드, 힌지 영역, 면역글로불린 이량체화/이종이량체화 도메인, 정션 아미노산, 태그 등을 추가로 포함할 수 있다. 개시된 폴리펩타이드 및 단백질의 이들 성분은 하기에 추가로 상세하게 기술된다.
- [0087] 추가로, 본 명세서에 개시된 CD3-결합 폴리펩타이드 및 단백질은 다양한 상이한 포맷 중 임의의 것의 항체 또는 융합 단백질의 형태일 수 있다(예를 들어, 융합 단백질은 CD3-결합 이중특이적 또는 다중특이적 분자의 형태일 수 있다). 이중특이적 분자의 비제한적인 예는 scFv-Fc-scFv 분자를 포함한다. 일부 이중특이적 분자는 전형적으로 항-CD3 scFv에 연결된 항-종양 항원 scFv를 포함하거나 이것으로 이루어지고, 전형적으로 다른 서열, 예컨

대 면역글로불린 불변 영역을 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서, CD3-결합 단백질은 다이아바디이다.

- [0088] 본 개시 내용에 따라서 CD3-결합 단백질은 일반적으로 본 개시 내용에 언급된 바와 같은 (a) CD3-결합 도메인을 포함하는 적어도 하나의 CD3-결합 폴리펩타이드 쌍을 포함한다. 특정 변형에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 (b) CD3-결합 도메인에 대한 카복실-말단의 힌지 영역, 및 (c) 면역글로불린 불변 영역을 추가로 포함한다. 추가 변형에서, ROR1-결합 폴리펩타이드는 (d) 면역글로불린 불변 영역에 대한 카복실-말단의 카복실-말단 링커, 및 (e) 카복실-말단 링커에 대한 카복실-말단의 제2 결합 도메인을 추가로 포함한다.
- [0089] 추가의 다른 변형에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 (b) CD3-결합 도메인에 대한 아미노-말단의 힌지 영역, 및 (c) 힌지 영역에 대한 아미노-말단의 면역글로불린 하위-영역을 포함한다. 일부 변형에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 (b) CD3-결합 도메인에 대한 카복실-말단의 힌지 영역, 및 (c) 힌지 영역에 대한 카복실-말단의 면역글로불린 하위-영역을 포함한다.
- [0090] 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는, 전형적으로 다이설파이드 결합을 통해서, 면역글로불린 불변 영역 및/또는 힌지 영역을 통해서(예를 들어, IgG CH2 도메인 및 CH3 도메인 및 IgG 힌지 영역을 포함하는 면역글로불린 불변 영역을 통해서) 동중이량체화할 수 있다. 따라서, 본 개시 내용의 특정 실시형태에서, 2개의 동일한 단쇄 CD3-결합 폴리펩타이드는 동중이량체화하여 이량체 CD3-결합 단백질을 형성한다.
- [0091] 다른 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 제2의 비-동일한 폴리펩타이드 쌍 내의 상이한 이종이량체화 도메인과 이종이량체화할 수 있는 이종이량체화 도메인을 포함한다. 특정 변형에서, 이종이량체화를 위한 제2 폴리펩타이드 쌍은 제2 결합 도메인을 포함한다. 따라서, 본 개시 내용의 특정 실시형태에서, 2개의 비-동일한 폴리펩타이드 쌍(하나의 CD3-결합 도메인을 포함하고, 두번째 것은 임의로 제2 결합 도메인을 포함함)는 이량체화하여 이종이량체 CD3-결합 단백질을 형성한다. 이종이량체의 유형의 예는 미국 특허 제US 2013/0095097호 및 제US 2013/0129723호에 기술된 것을 포함한다.
- [0092] 일부 실시형태에서, CD3-결합 도메인, 단백질 또는 폴리펩타이드는 약물 또는 독성 모이어티에 접합된다.
- [0093] 본 개시 내용에서 사용되는 CD3-결합 폴리펩타이드, 단백질, 및 이의 다양한 성분은 하기에 추가로 설명되어 있다.
- [0094] 상기에 제시된 바와 같이, 본 개시내용은 CD3(예를 들어, 인간 CD3)에 특이적으로 결합하는 결합 도메인에 관한 것이다. CD3-결합 도메인은 표 14에 제시된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드 또는 단백질은 신호 서열을 포함한다. 본 개시내용은 또한 표 14에 제시된 서열(이들 서열의 부분인 신호 서열을 배제함) 중 임의의 것을 포함하거나 이것에 의해서 암호화된 CD3-결합 도메인 및 단백질을 포함한다. CD3-결합 도메인 및 폴리펩타이드, 이의 내부 명칭, 및 이의 서열이 표 15에 요약되어 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 CD3-결합 도메인은 아미노산 치환을 함유한다. 예를 들어, TSC370은 타이로신으로 치환된 IMGT 넘버링 시스템에 따라서 위치 27에서 글리신 잔기를 갖는 TSC342의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0095] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 CD3에 특이적으로 결합하고, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인에 관한 것이며; 여기서 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 (a) 서열번호 88에서의 아미노산 서열과 적어도 약 93% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일하거나; 또는 (b) 서열번호 89에서의 아미노산 서열과 적어도 약 94% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 86에서의 아미노산 서열과 적어도 약 82% 동일하거나, 적어도 약 85% 동일하거나, 적어도 약 87% 동일하거나, 적어도 약 90% 동일하거나, 적어도 약 92% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. CD3-결합 도메인은 서열번호 83 또는 서열번호 84에서의 아미노산 서열과 적어도 약 87% 동일하거나, 적어도 약 90% 동일하거나, 적어도 약 92% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. CD3-결합 도메인은 서열번호 83 또는 서열번호 84를 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 서열번호 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 또는 60에서의 아미노산 서열과 적어도 약 87% 동일하거나, 적어도 약 90% 동일하거나, 적어도 약 92% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일하거나, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0096] 일부 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 94와 상이한 LCDR1 아미노산 서열, 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 95와 상이한 LCDR2 아미노산 서열, 및 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 96과 상이한 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 및 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 91과 상이한 HCDR1 아미노산 서열, 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 92와 상이한 HCDR2 아미노산 서열, 및 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 93과 상이한 HCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 202와 상이한 LCDR1 아미노산 서열, 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 203와 상이한 LCDR2 아미노산 서열, 및 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 204와 상이한 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 및 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 199와 상이한 HCDR1 아미노산 서열, 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 200과 상이한 HCDR2 아미노산 서열, 및 적어도 하나의 아미노산 치환이 서열번호 201과 상이한 HCDR3 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. CD3-결합 도메인의 CDR 아미노산 서열은 적어도 하나의 아미노산 치환이 언급된 서열과 상이할 수 있다. 적어도 하나의 아미노산 치환은 보존성 또는 비-보존성 아미노산 치환일 수 있다. 일부 실시형태에서, LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2, 및/또는 HCDR3은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산이 상기에 열거된 CDR 서열과 상이하다. 특정 실시형태에서, 본 개시 내용의 CDR은 공지된 단클론성 항체의 CDR 서열과 비교하는 경우 약 1개 이상(예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 삽입, 약 1개 이상(예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 결실, 약 1개 이상(예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 아미노산 치환(예를 들어, 보존성 아미노산 치환 또는 비-보존성 아미노산 치환), 또는 상기에 주어진 변화의 조합을 함유한다.

[0097] 본 명세서에서 아미노산 치환을 기술하는 경우, 면역글로불린 분자의 가변 영역에서 아미노산 잔기의 위치는 통상적으로 IMGT 기준(문헌[Brochet, X, et al, Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508])을 사용하여 넘버링된다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 위치 52에서의 아미노산 잔기는 아르기닌이고/이거나 CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 위치 53에서의 아미노산 잔기는 트립토판이다. CD3-결합 도메인의 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 위치 27에서의 아미노산 잔기는 타이로신일 수 있다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 위치 9에서의 아미노산 잔기는 프롤린임; (b) 면역글로불린 중쇄 가변 영역의 위치 53에서의 아미노산 잔기는 아이소류신임; (c) 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 위치 21에서의 아미노산 잔기는 메싸이오닌이다. CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 위치 87에서의 아미노산 잔기는 타이로신일 수 있다. CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 위치 86에서의 아미노산 잔기는 아스파르트산일 수 있다. 일 실시형태에서, CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 위치 86에서의 아미노산 잔기는 아스파르트산이고, CD3-결합 도메인의 면역글로불린 경쇄 가변 영역의 위치 87에서의 아미노산 잔기는 타이로신이다.

[0098] 특정 실시형태에서, CD3-결합 도메인은 인간화된 면역글로불린 VL 및/또는 VH 영역을 포함한다. 면역글로불린 VL 및 VH 영역을 인간화하는 기술은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2006/0153837호에 논의되어 있다. 특정 양상에서, CD3-결합 도메인은 프레임워크 영역을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있고, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역 중 적어도 하나는 인간화될 수 있다. 일 실시형태에서, 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 인간 IGKV3D-20*1 생식세포 아미노산 서열을 기반으로 하는 프레임워크 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 인간 IGHV1-69*02 생식세포 아미노산 서열을 기반으로 하는 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 인간 IGHV1-2*02(H7), IGHV1-46*02(H8), IGHV1-3*01(H9), 또는 IGHV1-69*02(H10) 생식세포 아미노산 서열을 기반으로 하는 프레임워크 영역을 포함한다. 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 인간 IGKV3-11*01(L4), IGKV1-33*01(L5), IGKV1-39*01(L7), 또는 IGKV3D-20*1(L8) 생식세포 아미노산 서열을 기반으로 하는 프레임워크 영역을 포함할 수 있다.

[0099] 본 개시내용은 DRA222 CD3-결합 도메인과 비교할 때 개선된 특성을 갖는 CD3-결합 도메인에 관한 것이다. DRA222는 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 갖는다. DRA222는 국제 특허 공개 제 WO 2013/158856호에 기술되어 있다. DRA222는 때때로 본 개시물에서 TSC311 또는 TSC312라 칭한다. Fc DRA222는 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는다. 본 개시내용은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 열 안정성과 비교하는 경우 적어도 약 10% 증가된 열 안정성을 갖는 CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)을 포함한다. CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)의 열 전이 중간점(Tm)은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역

역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 T_m 과 비교하는 경우 적어도 약 3℃, 적어도 약 4℃, 적어도 약 5℃, 또는 적어도 약 6℃ 증가 내지 최대 약 20℃가 증가될 수 있다. CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)의 열 전이 중간점은 적어도 약 54℃, 적어도 약 55℃, 적어도 약 56℃, 또는 적어도 약 57℃ 내지 최대 약 72℃일 수 있다. CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)의 열 안정성 또는 열 전이 중간점은 시차 주사 열량측정법 또는 시차 주사 형광측정법에 의해서 측정될 수 있다.

[0100] 본 명세서에 개시된 바와 같은 CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 저장 안정성과 비교하는 경우 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 내지 최대 약 100%가 증가된 저장 안정성을 가질 수 있다. 저장 안정성은 CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)을 약 25℃에서 PBS 중에서 저장한 후 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)은 PBS 중에서 약 25℃에서 적어도 약 6일, 적어도 약 10일, 또는 적어도 약 13일 내지 최대 약 90일 동안 안정하다.

[0101] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 CD3-결합 도메인(또는 상기 도메인을 포함하는 단백질)은 서열번호 90을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 87을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인의 재조합 발현 동안 생산되는 고분자량 응집물의 수준과 비교하는 경우 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20% 감소되고, 적어도 약 30% 감소 내지 최대 약 50%가 감소된 재조합 발현 동안 생산되는 고분자량 응집물의 수준을 갖는다.

[0102] 본 개시내용은 또한 약 10nM 이하의 EC_{50} 으로 인간 CD3에 결합하는 CD3-결합 도메인에 관한 것이다. 본 개시내용의 CD3-결합 도메인은 인간 CD3 및 시노물거스 CD3 둘 모두에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, CD3-결합 도메인은 약 30nM 이하의 EC_{50} 으로 시노물거스 CD3에 결합할 수 있다. 시노물거스 CD3에 대한 결합은 항-CD3 치료제가 비-인간 영장류에서 시험되는 것을 허용한다.

[0103] 본 개시내용은 인간 CD3에 특이적으로 결합하고, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인을 포함하고, 여기서 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 서열번호 94의 LCDR1 아미노산 서열, 서열번호 95의 LCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 96의 LCDR3 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 91의 HCDR1 아미노산 서열, 서열번호 92의 HCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 93의 HCDR3 아미노산 서열을 포함하고; 여기서 CD3-결합 도메인은 본 명세서에 기술된 특성 중 임의의 하나 이상을 갖는다. 예를 들어, (i) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)의 열 전이 중간점은 적어도 약 54℃, 적어도 약 55℃, 적어도 약 56℃, 또는 적어도 약 57℃ 내지 최대 약 72℃이고; (ii) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)은 PBS 중에서 약 25℃에서 적어도 약 6일, 적어도 약 10일, 또는 적어도 약 13일 내지 최대 약 90일 동안의 저장 시 안정하고; (iii) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)은 약 10nM 이하의 EC_{50} 으로 인간 CD3에 결합하고; (iv) CD3-결합 도메인(또는 CD3-결합 도메인을 포함하는 단백질)은 약 30nM 이하의 EC_{50} 으로 시노물거스 CD3에 결합한다.

[0104] 일부 실시형태에서, T 세포 상의 CD3 단백질에 결합할 때 CD3-결합 폴리펩타이드는 상기 T 세포로부터 최소한의 검출 가능한 사이토카인 방출을 유도하거나 유도하지 않는다. 특정 양상에서, CD3-결합 단백질 또는 폴리펩타이드는 항-CD3 항체 OKT3이 환자에게 투여되는 경우 방출되는 사이토카인과 비교할 때 환자에서 감소된 사이토카인 방출을 나타낸다. CD3-결합 폴리펩타이드는 T-세포 활성화 또는 T-세포 증식을 유도할 수 있다.

[0105] 특정 실시형태에서, CD3-결합 단백질은 CD3이 아닌 표적에 결합하는 하나 이상의 추가 결합 도메인(예를 들어, 제2 결합 도메인)을 포함할 수 있다. 이들 다른 결합 도메인은 특정 세포 유형, 독소, 추가 세포 수용체, 항체 등에 대한 결합 도메인 폴리펩타이드를 표적으로 하는 예를 들어, 특정 사이토카인 또는 분자를 포함할 수 있다.

[0106] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물에서 사용되는 CD3-결합 폴리펩타이드는 CD3-결합 도메인 및 제2 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 단백질 분자이다. 일부 실시형태에서, CD3- 및/또는 제2 결합 도메인은 항체로부터 유래되고, 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)를 포함한다. 이들 결합 도메인 및 가변쇄는 표적(들)에 대한 일부 결합을 여전히 유지하는 임의의 순서로 배열될 수 있다. 예를 들어, 가변 도메인은 예컨대 VH SBD-VL SBD-VH CD3-VL CD3; VL SBD-VH SBD-VH CD3-VL CD3; VH SBD-VL SBD-VL CD3-VH CD3; VL SBD-VH SBD-VL CD3-VH CD3; VH CD3-VL CD3-VH SBD-VL SBD; VL CD3-VH CD3-VL SBD-VH SBD; VH CD3-VL CD3-VL SBD-VH SBD; 또는 VL CD3-VH CD3-VH SBD-VL SBD(여기서 SBD는 "제2 결합 도메인"을 지칭함)의 순서로 배열될 수 있다. 특정

양상에서, CD3에 대한 결합 도메인 결합에서 VH 영역과 VL 영역의 쌍은 단쇄 항체(scFv)의 포맷 내에 존재한다. VH 영역 및 VL 영역은 VH-VL 또는 VL-VH의 순서로 배열될 수 있다. 특정 실시형태에서, scFv는 VH-VL 배향에서보다 VL-VH 배향에서 CD3에 보다 효과적으로 결합할 수 있고, 그 역도 가능하다. VH-영역은 링커 서열에 대해서 N-말단에 위치될 수 있다. VL 영역은 링커 서열에 대해서 C-말단에 위치될 수 있다. 이중특이적 단쇄 분자의 CD3 결합 도메인에서의 도메인 배열은 VH-VL일 수 있고, 상기 CD3 결합 도메인은 제2 결합 도메인에 대해서 C-말단에 위치된다. 일부 경우에, 이중특이적 분자는 CD3에 결합한 scFv에 연결된 제2 결합 도메인에 결합한 scFv를 포함할 수 있다. 이들 scFv는 짧은 펩타이드와 연결될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 단쇄 분자는 힌지 영역 또는 불변 영역을 포함하지 않는다(예를 들어, 미국 특허 제US 2013/0295121호, 제US 2013/0129730호, 제US 2011/0293619호, 제US 7,635,472호, 국제 특허 공개 제WO 2010/037836호, 제WO 2004/106381호 및 제WO 2011/121110호; 각각 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 포함됨).

[0107] 일부 실시형태에서, 결합 도메인은 관심 표적에 대해서 특이적인 V_H 영역 및 V_L 영역을 포함하는 단쇄 Fv 단편(scFv)이다. 특정 실시형태에서, V_H 영역 및 V_L 영역은 인간 또는 인간화된다. 일부 변형에서, 결합 도메인은 펩타이드 링커에 의해서 결합된 면역글로불린 V_L 영역 및 V_H 영역을 포함하는 단쇄 Fv(scFv)이다. V_L 영역 및 V_H 영역을 결합시키기 위한 펩타이드 링커의 사용은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 상당히 많은 수의 간행물이 이러한 특정 분야에 존재한다. 링커는 아미노산 서열 QRHNSSLNTGTQMAGHSPNS(서열번호 148)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 링커는 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser 아미노산 서열의 3개의 반복부((Gly₄Ser)₃)(서열번호 193)로 이루어진 15머이다. 다른 링커가 사용되어 왔고, 파지 디스플레이 기술, 뿐만 아니라 선택적인 감염성 파지 기술(infective phage technology)을 사용하여 적절한 링커 서열을 다각화하고 선택하였다(문헌 [Tang *et al.*, *J. Biol. Chem.* 271, 15682-15686, 1996; Hennecke *et al.*, *Protein Eng.* 11, 405-410, 1998]). 특정 실시형태에서, V_L 영역 및 V_H 영역은 화학식(Gly₄Ser)_n(식 중, n은 1 내지 5임)(서열번호 194)을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 펩타이드 링커에 의해서 결합된다. 일부 실시형태에서, Gly₄Ser 서열은 6회 내지 10회 반복될 수 있다. 다른 적합한 링커는 무작위 돌연변이유발을 통해서 단순한 링커(예를 들어, (Gly₄Ser)_n(서열번호 194))를 최적화함으로써 수득될 수 있다. 일부 실시형태에서, scFv의 중쇄 가변 영역은 scFv의 경쇄 가변 영역에 대해서 아미노-말단이다. 다른 실시형태에서, scFv의 경쇄 가변 영역은 scFv의 중쇄 가변 영역에 대해서 아미노-말단이다.

[0108] 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로의 순서로(또는 카복실-말단으로부터 아미노-말단으로의 순서로), (i) 제2 결합 도메인, (ii) 힌지 영역, (iii) 면역글로불린 불변 영역, (iv) 카복실-말단 링커(또는 아미노-말단 링커), 및 (v) CD3-결합 도메인을 포함한다. 제1 결합 도메인 및 제2 결합 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 작제물의 맥락에서 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "힌지 영역" 또는 "힌지"는 제1 결합 도메인과 Fc 영역 사이의 폴리펩타이드 영역을 지칭한다. "카복실-말단 링커" 또는 "아미노-말단 링커"는 Fc 영역과 제2 결합 도메인 사이의 폴리펩타이드 영역을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 카복실-말단(또는 아미노-말단 링커) 링커는 서열번호 196을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 힌지는 야생형 인간 면역글로불린 힌지 영역이다. 특정 다른 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는 융합 단백질 작제물 설계의 부분으로서 야생형 면역글로불린 힌지 영역의 아미노- 또는 카복실-말단에서 첨가될 수 있다. 예를 들어, 힌지 아미노-말단에서 추가적인 정션 아미노산 잔기는 "RT", "RSS", "TG", 또는 "T"일 수 있거나, 또는 힌지 카복실-말단에서는 "SG"일 수 있거나, 또는 힌지 결실은 첨가, 예컨대 ΔP ("SG"가 카복실-말단에서 첨가됨)와 조합될 수 있다.

[0109] 특정 실시형태에서, 힌지, 카복실-말단 링커, 또는 아미노-말단 링커는 변경된 면역글로불린 힌지이고, 여기서 야생형 면역글로불린 힌지 영역에서 하나 이상의 시스테인 잔기는 하나 이상의 다른 아미노산 잔기(예를 들어, 세린 또는 알라닌)로 치환된다.

[0110] 예시적인 변경된 면역글로불린 힌지, 카복실-말단 링커, 및 아미노-말단 링커는 1개, 2개, 또는 3개의 상이한 아미노산 잔기(예를 들어, 세린 또는 알라닌)에 의해서 치환된 야생형 인간 IgG1 힌지에서 발견되는 1개, 2개, 또는 3개의 시스테인 잔기를 갖는 면역글로불린 인간 IgG1 힌지 영역을 포함한다. 변경된 면역글로불린 힌지는 또 다른 아미노산(예를 들어, 세린 또는 알라닌)으로 치환된 프롤린을 임의로 가질 수 있다. 예를 들어, 상기에 기술된 변경된 인간 IgG1 힌지는 또 다른 아미노산 잔기(예를 들어, 세린, 알라닌)에 의해서 치환된 야생형 인간 IgG1 힌지 영역의 3개의 시스테인의 카복실-말단에 배치된 프롤린을 추가로 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 코어 힌지 영역의 프롤린은 치환되지 않는다.

- [0111] 특정 실시형태에서, 힌지, 카복실-말단 링커, 또는 아미노-말단 링커 폴리펩타이드는 야생형 면역글로불린 힌지 영역, 예컨대 야생형 인간 IgG1 힌지, 야생형 인간 IgG2 힌지, 또는 야생형 인간 IgG4 힌지와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함하거나 또는 그러한 서열이다.
- [0112] 추가 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드에 존재하는 힌지, 카복실-말단 링커, 또는 아미노-말단 링커는 면역글로불린 힌지를 기반으로 하지 않거나 그로부터 유래되지 않은(즉 야생형 면역글로불린 힌지 또는 변경된 면역글로불린 힌지가 아닌) 힌지일 수 있다. 이러한 힌지 및 카복실-말단 링커의 예는 막관통 단백질 또는 타입 II C-렉틴의 스톱 영역의 도메인간 영역으로부터 유래된 약 5개 내지 약 150개 아미노산의 펩타이드, 예를 들어, 약 8개 내지 25개 아미노산의 펩타이드 및 약 7개 18개 아미노산의 펩타이드를 포함한다.
- [0113] 특정 실시형태에서, 도메인간 또는 스톱 영역 힌지, 카복실-말단 링커, 및 아미노-말단 링커는 7개 내지 18개의 아미노산을 갖고, α -나선형 코일의 코일 구조를 형성할 수 있다. 특정 실시형태에서, 도메인간 또는 스톱 영역 힌지, 카복실-말단 링커, 또는 아미노-말단 링커는 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 시스테인을 함유한다. 예시적인 도메인간 또는 스톱 영역 힌지, 카복실-말단 링커, 및 아미노-말단 링커는 도메인간 또는 스톱 영역의 펩타이드 단편, 예컨대 CD69, CD72, CD94, NKG2A 및 NKG2D의 스톱 영역으로부터의 10 내지 150개 아미노산 단편이다. 힌지, 카복실-말단 링커, 또는 아미노-말단 링커는 또한 (Gly₄Ser) 반복부를 포함하는 가요성 링커 서열일 수 있다. 일부 실시형태에서, 힌지는 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser 아미노산 서열의 3개의 반복부((Gly₄Ser)₃)(서열번호 193)로 이루어진 15머이다. 특정 실시형태에서, 힌지는 화학식 (Gly₄Ser)_n(식 중, n은 1 내지 5임)(서열번호 194)을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, Gly₄Ser 서열은 6회 내지 10회 반복될 수 있다. 다른 적합한 힌지는 무작위 돌연변이유발을 통해서 단순한 링커(예를 들어, (Gly₄Ser)_n(서열번호 194))를 최적화함으로써 수득될 수 있다.
- [0114] 특정 실시형태에서, 힌지, 카복실-말단 링커, 및 아미노-말단 링커 서열은 약 5 내지 150개 아미노산, 5 내지 10개 아미노산, 10 내지 20개 아미노산, 20 내지 30개 아미노산, 30 내지 40개 아미노산, 40 내지 50개 아미노산, 50 내지 60개 아미노산, 5 내지 60개 아미노산, 5 내지 40개 아미노산, 8 내지 20개 아미노산, 또는 10 내지 15개 아미노산을 갖는다. 힌지 또는 링커는 주로 가요성일 수 있지만, 또한 보다 강성인 특징을 제공할 수 있거나, 또는 주로 최소 β -시트 구조를 갖는 α -나선형 구조를 함유할 수 있다. 힌지 및 링커의 길이 또는 서열은, 힌지가 직접적으로 또는 간접적으로(또 다른 영역 또는 도메인, 예컨대 이중이량체화 도메인을 통해서) 연결된 결합 도메인의 결합 친화도뿐만 아니라 힌지 또는 링커가 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 Fc 영역 부분의 하나 이상의 활성화에 영향을 줄 수 있다.
- [0115] 특정 실시형태에서, 힌지, 카복실-말단 링커, 및 아미노-말단 링커 서열은 혈장 및 혈청에서 안정하고, 단백질 분해 절단에 내성이다. IgG1 상부 힌지 영역에서 제1 라이신은 단백질 분해 절단을 최소화하도록 돌연변이화될 수 있고, 예를 들어, 라이신은 메싸이오닌, 트레오닌, 알라닌 또는 글리신으로 치환되거나, 또는 결실된다.
- [0116] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 이중이량체를 갖는 이중이량체를 형성할 수 있고, (a) 면역글로불린 불변 영역에 대한 바로 아미노-말단(예를 들어, CH2 도메인에 대한 아미노-말단(여기서, 면역글로불린 불변 영역은 CH2 및 CH3 도메인을 포함함) 또는 CH3 도메인에 대한 아미노 말단(여기서, 면역글로불린 하위-영역은 CH3 도메인 및 CH4 도메인을 포함함))에서, (b) 결합 도메인(예를 들어, scFv)과 면역글로불린 이중이량체화 도메인 사이에 개재되고, 이를 연결하면서, (c) 면역글로불린 이중이량체화 도메인과 면역글로불린 불변 영역 사이에 개재되고, 이를 연결하면서(예를 들어, 면역글로불린 불변 영역은 CH2 및 CH3 도메인 또는 CH3 및 CH4 도메인을 포함함), (d) 면역글로불린 불변 영역과 결합 도메인 사이에 개재되고, 이를 연결하면서, (e) 폴리펩타이드 쇄의 아미노 말단에서 또는 (f) 폴리펩타이드 쇄의 카복실-말단에서 힌지 영역을 포함한다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 힌지 영역을 포함하는 폴리펩타이드 쇄는 상이한 폴리펩타이드 쇄와 연관되어 본 명세서에 제공된 이중이량체 단백질을 형성할 수 있고, 형성된 이중이량체는 이의 표적 특이성 또는 이의 특이적 표적 결합 친화도를 보유하는 결합 도메인을 함유할 것이다.
- [0117] 특정 실시형태에서, 또 다른 폴리펩타이드 쇄와 이중이량체를 형성하는 폴리펩타이드 내에 존재하는 힌지는 면역글로불린 힌지, 예컨대 야생형 면역글로불린 힌지 영역 또는 이의 변경된 면역글로불린 힌지 영역일 수 있다. 특정 실시형태에서, 이중이량체 단백질의 폴리펩타이드 쇄의 힌지는 이중이량체의 다른 폴리펩타이드 쇄의 상응하는 힌지와 동일하다. 특정 다른 실시형태에서, 하나의 쇄의 힌지는 다른 쇄의 것과 상이하다(이의 길이 또는

서열에서). 상이한 쇠에서 상이한 힌지는 힌지가 연결된 결합 도메인의 결합 친화도의 상이한 조작을 허용하여, 이중이량체는 다른 결합 도메인의 표적에 걸쳐 하나의 결합 도메인의 표적에 우선적으로 결합 할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 이중이량체 단백질은 하나의 쇠에서 CD3-결합 도메인을 갖고, 또 다른 쇠에서 제2 결합 도메인을 갖는다. 2개의 쇠에서 2개의 상이한 힌지를 갖는 것은 이중이량체가 먼저 제2 표적에 결합하고, 그 다음 두번째로 CD3 성분에 결합하게 한다. 따라서, 이중이량체는 $CD3^+$ T-세포를 제2 표적-발현 세포(예를 들어, 종양 또는 암 세포)에 동원할 수 있고, 이것은 결국 제2 표적-발현 세포를 손상시키거나 파괴할 수 있다.

[0118] 본 개시 내용에 따라서 사용하기에 적합한 일부 예시적인 힌지, 카복실-말단 링커, 및 아미노-말단 링커 서열을 하기 표 1 및 표 2에 제시한다. 추가의 예시적인 힌지 및 링커 영역은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 241 내지 244, 601, 78, 763 내지 791, 228, 379 내지 434, 618 내지 749에 제시되어 있다(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨).

표 1

예시적인 힌지 및 링커

힌지 영역	아미노산 서열	서열번호
ess(a)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTSFPSS	서열번호 121
cec(s)-hIgG1 힌지	EPESCEDETHTSPPCS	서열번호 122
sec(a)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTSPPCS	서열번호 123
sec(s)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTCPPCS	서열번호 124
ces(a)-hIgG1 힌지	EPESCEDETHTSFPSS	서열번호 125
ces(s)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTCPPSS	서열번호 126
ccc(s)-hIgG1 힌지	EPESCEDETHTSPPCS	서열번호 127
ccc(p)-hIgG1 힌지	EPESCEDETHTSPPCP	서열번호 128
ess(p)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTSFPSP	서열번호 129
cec(p)-hIgG1 힌지	EPESCEDETHTSPPCP	서열번호 130
sec(p)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTSPPCP	서열번호 131
sec(p)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTCPPCP	서열번호 132
ces(p)-hIgG1 힌지	EPESCEDETHTSFPSP	서열번호 133
ces(p)-hIgG1 힌지	EPESSEDETHTCPPSP	서열번호 134
Scppcp	SCPPCP	서열번호 135
STD1	NYGGGSGGGSGGGSGNS	서열번호 136
STD2	NYGGGSGGGSGGGSGNYGGGSGGGSGGGSGNS	서열번호 137
H1	NS	서열번호 138
H2	GGGGSGNS	서열번호 139
H3	NYGGGSGNS	서열번호 140
H4	GGGGSGGGSGNS	서열번호 141
H5	NYGGGSGGGSGNS	서열번호 142
H6	GGGGSGGGSGGGSGNS	서열번호 143
H7	GCPPCPNS	서열번호 144
(G ₂ S) ₂	GGGGSGGGSGGGSG	서열번호 145
H105	SGGGSGGGSGGGSG	서열번호 146
(G ₂ S) ₂	GGGGSGGGSGGGSGGGSG	서열번호 147
H76(HEG2A 4 중 불연변이)	QRHDNSSLNTGTQMAGHSFNS	서열번호 148
H83(HEG2A 유래됨)	SSLNTGTQMAGHSFNS	서열번호 149
H106(HEG2A 유래됨)	QRHDNSSLNTGTQMAGHS	서열번호 150
H81(HEG2D 유래됨)	EVQIFLTESYSFNS	서열번호 151

[0119]

힌지 영역	아미노산 서열	서열번호
H91(HEG2D 유래됨)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS	서열번호 152
H94	SGGGSGGGSGGGSGPNS	서열번호 153
H111	SGGGSGGGSGGGSGPNS	서열번호 196

[0120]

표 2

(H7 힌지, 타입 II C-렉틴의 스록 영역, 또는 타입 I 막관통 단백질의 도메인간 영역으로부터 유래됨) 예시적인 힌지 및 링커

힌지 영역	아미노산 서열	유래된 분자 및/또는 힌지	서열번호
H16	LSVEADFLTPSIGN	CD80	서열번호 154
H17	LSVEADFLTPSICPPCPNS	CD80 + H7	서열번호 155
H18	LSVLNFSQPEIGN	CD86	서열번호 156
H19	LSVLNFSQPEISCPCPNS	CD86 + H7	서열번호 157
H20	LKIQERVSEPRISNS	CD2	서열번호 158
H21	LKIQERVSEPKISCPCPNS	CD2 + H7	서열번호 159
H22	LINSERFFPHIQNS	CD22	서열번호 160
H23	LDNSERFFPHIQSCPPCPNS	CD22 + H7	서열번호 161
H24	REQLAEVLSLEANS	CD80	서열번호 162
H25	REQLAEVLSLEACPPCPNS	CD80 + H7	서열번호 163
H26	RIHQMSLSVLANS	CD86	서열번호 164
H27	RIHQMSLSVLACPPCPNS	CD86 + H7	서열번호 165
H28	DTGGEVLEKIPNS	CD2	서열번호 166
H30	LPETQESQEVILNS	CD22	서열번호 167
H32	RIHLNVSERFFPPNS	CD22	서열번호 168
H33	RIHLNVSERFFPPCPCPNS	CD22 + H7	서열번호 169
H36	GCFFCPGGGGSNS	H7	서열번호 170
H40	GCFFCPANS	H7	서열번호 171
H41	GCFFCPANS	H7	서열번호 172
H42	GCFFCPNS	H7	서열번호 173
H44	GGGASCPCPGNS	H7	서열번호 174
H45	GGGASCPPCAGNS	H7	서열번호 175
H46	GGGASCPPCANS	H7	서열번호 176
H47	LSVEADFLTPSIGN	CD80	서열번호 177
H48	ADFLTPSIGN	CD80	서열번호 178
H50	LSVLNFSQPEIGN	CD86	서열번호 179
H51	LSVLNFSQPEIGN	CD86	서열번호 180
H52	SQPEIVPISNS	CD86	서열번호 181
H53	SQPEIVPISCPCPNS	CD86 + H7	서열번호 182
H54	SVLNFSQPEISCPCPNS	CD86 + H7	서열번호 183

[0121]

힌지 영역	아미노산 서열	유래된 분자 및/또는 힌지	서열번호
H55	RIHQMSLSVLANS	CD86	서열번호 184
H56	QMSLSVLANS	CD86	서열번호 185
H57	VSERFFPPNS	CD22	서열번호 186
H58	EPFFTCGSAATCPNS	CD72	서열번호 187
H59	EPFFTCGSAATCPNS	CD72	서열번호 188
H60	QINICPGQITSPNS	CD69	서열번호 189
H61	EPAPTGPNIQLQSDSCPNS	CD94	서열번호 190
H62	QKHHSLSLNTRIQEARKCPNS	HEG2A	서열번호 191
H63	NSLNVQEVQIPLTESYCPNS	HEG2D	서열번호 192

[0122]

[0123]

특정 실시형태에서, 본 개시내용의 CD3-결합 폴리펩타이드 또는 단백질은 "면역글로불린 이량체화 도메인" 또는 "면역글로불린 이중이량체화 도메인"을 포함할 수 있다.

- [0124] "면역글로불린 이량체화 도메인" 또는 "면역글로불린 이중이량체화 도메인"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 또 다른 폴리펩타이드의 상이한 면역글로불린 도메인과 우선적으로 상호작용하거나 연관되는 폴리펩타이드 쇄의 면역글로불린 도메인을 지칭하고, 여기서 상이한 면역글로불린 이중이량체화 도메인의 상호작용은 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 이중이량체화(즉, "이중이량체" 또는 "이중이량체 단백질"이라고도 지칭되는 2개의 폴리펩타이드 쇄 사이에서의 이량체의 형성)에 실질적으로 기여하거나 이를 촉진시킨다. 면역글로불린 이중이량체화 도메인들 사이의 상호작용은, 제1 폴리펩타이드 쇄의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 및/또는 제2 폴리펩타이드 쇄의 면역글로불린 이중이량체화 도메인의 부재 하에서 제1 폴리펩타이드 쇄와 제2 폴리펩타이드 쇄 사이의 이량체화에서 통계학적으로 유의한 감소가 존재하는 경우 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 이중이량체화에 "실질적으로 기여하거나 이를 효율적으로 촉진시킨다". 특정 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄가 공동-발현되는 경우, 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 적어도 60%, 적어도 약 60% 내지 약 70%, 적어도 약 70% 내지 약 80%, 적어도 80% 내지 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%는 서로와 이중이량체를 형성한다. 대표적인 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 본 명세서에서 제공된 바와 같은, 야생형 면역글로불린 CH1 도메인 및 CL 도메인 및 변경된 (또는 돌연변이된) 면역글로불린 CH1 도메인 및 CL 도메인을 비롯한, 면역글로불린 CH1 도메인, 면역글로불린 CL1 도메인(예를 들어, C_K 또는 C_L 아이소타입), 또는 이들의 유도체를 포함한다.
- [0125] 이량체화/이중이량체화 도메인이 사용될 수 있고, 여기서 2개의 동일하지 않은 폴리펩타이드 쇄로부터 이중이량체를 형성하는 것이 바람직하고, 여기서 폴리펩타이드 쇄 중 하나 또는 둘 모두는 결합 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 특정 이중이량체의 하나의 폴리펩타이드 쇄 구성원은 결합 도메인을 함유하지 않는다. 상기에 제시된 바와 같이, 본 개시 내용의 이중이량체 단백질은 각각의 폴리펩타이드 쇄 내에 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 포함한다. 이중이량체의 폴리펩타이드 쇄 내의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 서로와 상이하고, 따라서 두 쇄 모두의 이중이량체화를 가능하게 하고, 각각의 쇄의 동중이량체화를 최소화하도록 별도로 변형될 수 있다. 본 명세서에 제공된 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 상이한 폴리펩타이드들 간의 효율적인 이중이량체화를 허용하고, 생성된 이중이량체 단백질의 정제를 용이하게 한다.
- [0126] 본 명세서에 제공된 바와 같이, 본 개시 내용에 따른 2종의 상이한 단쇄 폴리펩타이드(예를 들어, 하나의 짧은 것 및 하나의 긴 것)의 이중이량체화를 촉진시키기에 유용한 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 면역글로불린 CH1 및 CL 도메인, 예를 들어, 인간 CH1 및 CL 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 야생형 CH1 도메인, 예컨대 야생형 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 도메인이다. 추가 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 각각 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 114, 186 내지 192 및 194(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시된 바와 같은 야생형 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 도메인이다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 각각 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 114에 제시된 바와 같은 야생형 인간 IgG1 CH1 도메인이다.
- [0127] 추가 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 변경된 면역글로불린 CH1 도메인, 예컨대 변경된 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 도메인이다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 변경된 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM CH1 도메인이다. 더 추가의 실시형태에서, 야생형 면역글로불린 CL 도메인(예를 들어, 인간 CL)과 다이설파이드 결합을 형성하는 데 관여되는 야생형 CH1 도메인(예를 들어, 인간 CH1)의 시스테인 잔기는 변경된 면역글로불린 CH1 도메인에서 결손되거나 치환되어 다이설파이드 결합은 변경된 CH1 도메인과 야생형 CL 도메인 사이에서 형성되지 않는다.
- [0128] 특정 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 야생형 CL 도메인, 예컨대 야생형 C_K 도메인 또는 야생형 C_L 도메인이다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 각각 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 112 및 113(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시된 바와 같은 야생형 인간 C_K 또는 인간 C_L 도메인이다. 추가 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 변경된 면역글로불린 CL 도메인, 예컨대 변경된 C_K 또는 C_L 도메인, 예를 들어 변경된 인간 C_K 또는 인간 C_L 도메인이다.
- [0129] 특정 실시형태에서, 야생형 면역글로불린 CH1 도메인(예를 들어, 인간 CH1)과 다이설파이드 결합을 형성하는 데 관여되는 야생형 CL 도메인(예를 들어, 인간 CL)의 시스테인 잔기는 변경된 면역글로불린 CL 도메인 내에서 결손되거나 치환된다. 이러한 변경된 CL 도메인은 이의 아미노-말단에서 아미노산 결실을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 C_K 도메인은 미국 특허 제US 2013/0129723호(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)의 서열번호 141에 제시되어 있고, 여기서, 야생형 인간 C_K 도메인의 제1 아르기닌 및 마지막 시스테인은 둘 모두 결실되어

있다. 특정 실시형태에서, 야생형 인간 C_K 도메인의 단지 마지막 시스테인은 변경된 C_K 도메인에서 결실되어 있는데, 그 이유는 야생형 인간 C_K 도메인으로부터 결실된 제1 아르기닌은 이의 카복실-말단에서 아르기닌을 갖고, 변경된 C_K 도메인의 아미노-말단을 또 다른 도메인(예를 들어, 면역글로불린 하위-영역, 예컨대 면역글로불린 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 하위-영역)과 연결하는 링커에 의해서 제공될 수 있기 때문이다. 예시적인 C_L 도메인은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 140(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있고, 여기서 야생형 인간 C_L 도메인의 제1 아르기닌은 결손되어 있고, CH1 도메인에서 시스테인과 다이설파이드 결합을 형성하는 데 관여되는 시스테인은 세린에 의해서 치환되어 있다.

[0130]

추가 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 야생형 C_K 도메인과 비교할 때, C_K-C_K 계면에서 쇠간-수소 결합 네트워크를 형성하는 데 관여될 수 있는 위치에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하는 변경된 C_K 도메인이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 상이한 아미노산으로 치환된 위치 N29, N30, Q52, V55, T56, S68 또는 T70에서 하나 이상의 아미노산을 갖는 변경된 인간 C_K 도메인이다. 아미노산의 넘버링은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 141(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시된 바와 같은 변경된 인간 C_K 서열에서의 이의 위치를 기반으로 한다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 위치 N29, N30, V55, 또는 T70에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 변경된 인간 C_K 도메인이다. 상기에 언급된 위치에서 치환기로서 사용되는 아미노산은 알라닌, 또는 벌크 측쇄 모이어티를 갖는 아미노산 잔기, 예컨대 아르기닌, 트립토판, 타이로신, 글루타메이트, 글루타민, 또는 라이신일 수 있다. 상기에 언급된 위치(예를 들어, N30)에서 야생형 인간 C_K 서열의 아미노산 잔기를 치환시키는 데 사용될 수 있는 추가적인 아미노산 잔기는 아스파테이트, 메싸이오닌, 세린 및 페닐알라닌을 포함한다. 예시적인 변경된 인간 C_K 도메인은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 142 내지 178(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있다. 변경된 인간 C_K 도메인은 CH1 도메인과의 이중이량체화를 가능하게 하지만, 또 다른 C_K 도메인과의 동종이량체화를 최소화하는 것이다. 대표적인 변경된 인간 C_K 도메인은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 160(N29W V55A T70A), 161(N29Y V55A T70A), 202(T70E N29A N30A V55A), 167(N30R V55A T70A), 168(N30K V55A T70A), 170(N30E V55A T70A), 172(V55R N29A N30A), 175(N29W N30Y V55A T70E), 176(N29Y N30Y V55A T70E), 177(N30E V55A T70E), 178(N30Y V55A T70E), 838(N30D V55A T70E), 839(N30M V55A T70E), 840(N30S V55A T70E), 및 841(N30F V55A T70E)(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있다.

[0131]

특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 C_K 도메인에서의 돌연변이에 더하여 또는 그것에 대한 대안에서, 폴리펩타이드 이중이량체의 면역글로불린 이중이량체화 도메인(즉, 면역글로불린 CH1 및 CL 도메인) 둘 모두는 생성된 면역글로불린 이중이량체화 도메인이 아미노산 잔기와 돌연변이된 부위 사이에서 염 브릿지(즉, 이온성 상호작용)를 형성하도록 돌연변이를 갖는다. 예를 들어, 폴리펩타이드 이중이량체의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 돌연변이된 C_K 도메인과 조합하여 돌연변이된 CH1 도메인일 수 있다. 돌연변이된 CH1 도메인에서, 야생형 인간 CH1 도메인의 위치 68에서의 발린(V68)은 음전하를 갖는 아미노산 잔기(예를 들어, 아스파테이트 또는 글루타메이트)에 의해 치환되는 반면, 제1 아르기닌 및 마지막 시스테인이 결실된 돌연변이된 인간 C_K 도메인의 위치 29위치에서의 루신(L29)은 양전하를 갖는 아미노산 잔기(예를 들어, 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘)에 의해 치환된다. 생성된 돌연변이된 CH1 도메인의 음전하를 갖는 아미노산 잔기와 생성된 돌연변이된 C_K 도메인의 양전하를 갖는 아미노산 잔기 사이의 전하-전하 상호작용은 염 브릿지를 형성하고, 이는 돌연변이된 CH1 도메인과 C_K 도메인 사이의 이중이량체 계면을 안정화시킨다. 대안적으로, 야생형 CH1의 V68은 양전하를 갖는 아미노산 잔기에 의해 치환될 수 있는 반면, 제1 아르기닌 및 마지막 시스테인이 결실된 돌연변이된 인간 C_K 도메인의 L29는 음전하를 갖는 아미노산 잔기에 의해 치환될 수 있다. V68이 음전하 또는 양전하를 갖는 아미노산에 의해 치환된 예시적인 돌연변이된 CH1 서열은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 844 및 845(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있다. L29가 음전하 또는 양전하를 갖는 아미노산에 의해 치환된 예시적인 돌연변이된 C_K 서열은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 842 및 843(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있다.

[0132]

인간 CH1 도메인의 V68 및 인간 C_K 도메인의 L29 이외의 위치는 CH1 도메인의 V68 및 C_K 도메인의 L29에서의 돌연변이에 더하여 또는 이에 대안적으로 아미노산들 사이의 이온 상호작용을 생성하기 위해 반대 전하를 갖는 아미노산으로 치환될 수 있다. 이러한 위치는 무작위 돌연변이유발, CH1-C_K 쌍의 결정 구조의 분석을 비롯한, 임의의 적합한 방법에 의해 확인될 수 있어서, CH1-C_K 계면에서의 아미노산 잔기를 식별하고, 일련의 기준(예를 들어, 이온 상호작용에 관여하는 성향, 잠재적 파트너 잔기에 대한 근접성 등)을 이용하여 CH1-C_K 계면에서 아미노산 잔기들 사이의 적합한 위치를 추가로 식별할 수 있다.

- [0133] 특정 실시형태에서, 본 개시 내용의 폴리펩타이드 이중이량체는 단지 1쌍의 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 함유한다. 예를 들어, 폴리펩타이드 이중이량체의 제1 쌍은 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서는 CH1도메인을 포함할 수 있는 반면, 제2 쌍은 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서는 CL 도메인(예를 들어, C_κ 또는 C_λ)을 포함할 수 있다. 대안적으로, 제1 쌍은 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서는 CL 도메인(예를 들어, C_κ 또는 C_λ)을 포함할 수 있는 반면, 제2 쌍은 면역글로불린 이중이량체화 도메인으로서는 CH1 도메인을 포함할 수 있다. 본 명세서에 제시된 바와 같이, 제1 쌍 및 제2 쌍의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 본 개시내용의 이중이량체 단백질을 형성하도록 연관될 수 있다.
- [0134] 특정 다른 실시형태에서, 본 개시 내용의 이중이량체 단백질은 2쌍의 면역글로불린 이중이량체화 도메인을 가질 수 있다. 예를 들어, 이중이량체의 제1 쌍은 2개의 CH1 도메인을 포함할 수 있는 반면, 제2 쌍은 제1 쌍에서 2개의 CH1 도메인과 연관된 2개의 CL 도메인을 가질 수 있다. 대안적으로, 제1 쌍은 2개의 CL 도메인을 포함할 수 있는 반면, 제2 쌍은 제1 쌍에서 2개의 CL 도메인과 연관된 2개의 CH1 도메인을 가질 수 있다. 특정 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 쌍은 CH1 도메인 및 CL 도메인을 포함하는 반면, 제2 폴리펩타이드 쌍은 제1 폴리펩타이드 쌍의 각각 CH1 도메인 및 CL 도메인과 연관된 CL 도메인 및 CH1 도메인을 포함한다.
- [0135] 이중이량체 단백질이 단지 하나의 이중이량체화 쌍(즉, 각각의 쌍에서의 하나의 면역글로불린 이중이량체화 도메인)을 포함하는 실시형태에서, 각각의 쌍의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 그 쌍의 면역글로불린 불변 영역에 대한 아미노 말단에 배치될 수 있다. 대안적으로, 각각의 쌍에서의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 그 쌍의 면역글로불린 불변 영역에 대한 카복실 말단에 배치될 수 있다.
- [0136] 이중이량체 단백질이 2개의 이중이량체화 쌍(즉, 각각의 쌍에서 2개의 면역글로불린 이중이량체화 도메인)을 포함하는 실시형태에서, 각각의 쌍에서의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 둘 모두는 그 쌍의 면역글로불린 불변 영역에 대한 아미노 말단에 배치될 수 있다. 대안적으로, 각각의 쌍에서의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 둘 모두는 그 쌍의 면역글로불린 불변 하위영역에 대한 카복시 말단에 배치될 수 있다. 추가 실시형태에서, 각각의 쌍에서의 하나의 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 그 쌍의 면역글로불린 불변 영역에 대한 아미노 말단에 배치될 수 있고, 각각의 쌍의 다른 면역글로불린 이중이량체화 도메인은 그 쌍의 면역글로불린 불변 영역에 대한 카복시 말단에 배치될 수 있다 즉, 이러한 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 각각의 쌍의 2개의 면역글로불린 이중이량체화 도메인 사이에 개재된다.
- [0137] 본 명세서에서 제시된 바와 같이, 특정 실시형태에서, 본 개시 내용의 CD3-결합 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 쌍에서 면역글로불린 불변 영역(또한 불변 영역이라 지칭됨)을 포함한다. 면역글로불린 불변 영역의 포함은 대상체에게 투여 후 순환으로부터 2개의 CD3-결합 폴리펩타이드 쌍으로부터 형성된 동중이량체 및 이중이량체 단백질의 제거를 느리게 한다. 돌연변이 또는 다른 변경에 의해, 면역글로불린 불변 영역은 이량체 폴리펩타이드 효과기 기능(예를 들어, ADCC, ADCP, CDC, 보체 고정 및 Fc 수용체에 대한 결합)의 비교적 쉬운 조절이 추가로 가능하게 하고, 이 기능은 관련 기술 분야에 공지되고 본 명세서에 기술된 치료하고자 하는 질환에 따라 증가하거나 감소할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리펩타이드 동중이량체 및 이중이량체의 폴리펩타이드 쌍 중 하나 또는 둘 모두의 면역글로불린 불변 영역은 하나 이상의 이 효과기 기능을 매개할 수 있다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 이 효과기 기능은 상응하는 야생형 면역글로불린 불변 영역과 비교할 때, 본 개시내용의 폴리펩타이드 동중이량체 및 이중이량체의 폴리펩타이드 쌍 중 하나 또는 둘 모두의 면역글로불린 불변 영역에서 감소하거나 존재하지 않는다. 예를 들어, 예컨대, 예를 들어 제2 결합 도메인의 혼입을 통해서, RTCC를 이끌어 내도록 설계된 이량체 CD3-결합 폴리펩타이드의 경우, 면역글로불린 불변 영역은 상응하는 야생형 면역글로불린 불변 영역에 비해서 효과기 성능이 감소되거나 없을 수 있다.
- [0138] 본 개시내용의 CD3-결합 폴리펩타이드에 존재하는 면역글로불린 불변 영역은 CH2 도메인, CH3 도메인, CH4 도메인 또는 이들의 임의의 조합의 부분 또는 전부로부터 유래하거나 이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 불변 영역은 CH2 도메인, CH3 도메인, CH2와 CH3 둘 모두, 도메인, CH3 도메인과 CH4 도메인 둘 모두, 2개의 CH3 도메인, CH4 도메인, 2개의 CH4 도메인, 및 CH2 도메인 및 CH3 도메인의 부분을 포함할 수 있다.
- [0139] 본 개시 내용의 CD3-결합 폴리펩타이드의 면역글로불린 불변 영역을 형성할 수 있는 CH2 도메인은 특정 면역글로불린 부류 또는 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 또는 IgD) 및 다양한 종(인간, 마우스, 래트 및 다른 포유동물 포함)로부터의 야생형 면역글로불린 CH2 도메인 또는 이의 변경된 면역글로불린 CH2 도메인일 수 있다.
- [0140] 특정 실시형태에서, CH2 도메인은 야생형 인간 면역글로불린 CH2 도메인, 예컨대 각각 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 115, 199 내지 201 및 195 내지 197(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제

시된 바와 같은, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, 또는 IgD의 야생형 CH2 도메인이다. 특정 실시형태에서, CH2 도메인은 각각 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 115에 제시된 바와 같은 야생형 인간 IgG1 CH2 도메인이다.

[0141] 특정 실시형태에서, CH2 도메인은 위치 297의 아스파라긴에서 아미노산 치환(예를 들어, 알라닌에 대한 아스파라긴)을 포함하는 변경된 면역글로불린 CH2 영역(예를 들어, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)이다. 이러한 아미노산 치환은 이 자리에서 글리코실화를 감소시키거나 제거하고 Fc γ R 및 C1q에 대한 효율적인 Fc 결합을 무효화한다. 위치 297에서의 Ala에 대한 Asn 치환을 갖는 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인의 서열은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 324(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있다.

[0142] 특정 실시형태에서, CH2 도메인은 위치 234 내지 238에서 적어도 하나의 치환 또는 결실을 포함하는 변경된 면역글로불린 CH2 영역(예를 들어, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)이다. 예를 들어, 면역글로불린 CH2 영역은 위치 234, 235, 236, 237 또는 238, 위치 234 및 235, 위치 234 및 236, 위치 234 및 237, 위치 234 및 238, 위치 234 내지 236, 위치 234, 235 및 237, 위치 234, 236 및 238, 위치 234, 235, 237, 및 238, 위치 236 내지 238에서의 치환, 또는 위치 234 내지 238에서의 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 임의의 다른 조합을 포함할 수 있다. 또한 또는 대안적으로, 변경된 CH2 영역은 위치 234 내지 238에서, 예를 들어 위치 236 또는 위치 237 중 하나에서 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 5개)의 아미노산 결실을 포함할 수 있는 반면, 나머지 위치는 치환된다. 상기에 주목된 돌연변이(들)는 변경된 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체의 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 활성 또는 Fc 수용체-결합 능력을 감소시키거나 제거한다. 특정 실시형태에서, 위치 234 내지 238 중 하나 이상에서 아미노산 잔기는 하나 이상의 알라닌 잔기로 대체되었다. 추가 실시형태에서, 위치 234 내지 238에서의 아미노산 잔기 중 단지 하나는 결실된 반면, 위치 234 내지 238에서의 나머지 아미노산 중 하나 이상은 또 다른 아미노산(예를 들어, 알라닌 또는 세린)으로 치환될 수 있다.

[0143] 특정 다른 실시형태에서, CH2 도메인은 위치 253, 310, 318, 320, 322, 및 331에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변경된 면역글로불린 CH2 영역(예를 들어, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)이다. 예를 들어, 면역글로불린 CH2 영역은 위치 253, 310, 318, 320, 322, 또는 331, 위치 318 및 320, 위치 318 및 322, 위치 318, 320 및 322에서의 치환, 또는 위치 253, 310, 318, 320, 322, 및 331에서의 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 아미노산의 임의의 다른 조합을 포함할 수 있다. 상기에 주목된 돌연변이(들)는 변경된 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체의 보체-의존성 세포독성(CDC)을 감소시키거나 제거한다.

[0144] 특정 다른 실시형태에서, 위치 297에서의 아미노산 치환에 더하여, 변경된 CH2 영역(예를 들어, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 위치 234 내지 238에서 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 5개)의 추가 치환을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 CH2 영역은 위치 234 및 297, 위치 234, 235, 및 297, 위치 234, 236 및 297, 위치 234 내지 236 및 297, 위치 234, 235, 237 및 297, 위치 234, 236, 238 및 297, 위치 234, 235, 237, 238 및 297, 위치 236 내지 238 및 297에서의 치환, 또는 위치 297에 더하여 위치 234 내지 238에서의 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 또한 또는 대안적으로, 변경된 CH2 영역은 위치 234 내지 238에서, 예컨대 위치 236 또는 위치 237에서 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 5개)의 아미노산 결실을 포함할 수 있다. 추가적인 돌연변이(들)는 변경된 CH2 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 이중이량체의 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 활성 또는 Fc 수용체-결합 능력을 감소시키거나 제거한다. 특정 실시형태에서, 위치 234 내지 238 중 하나 이상에서 아미노산 잔기는 하나 이상의 알라닌 잔기로 대체되었다. 추가 실시형태에서, 위치 234 내지 238에서의 아미노산 잔기 중 단지 하나는 결실된 반면, 위치 234 내지 238에서의 나머지 아미노산 중 하나 이상은 또 다른 아미노산(예를 들어, 알라닌 또는 세린)으로 치환될 수 있다.

[0145] 특정 실시형태에서, 위치 234 내지 238에서 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5)개의 아미노산 치환에 더하여, 본 개시 내용의 융합 단백질에서 돌연변이된 CH2 영역(예를 들어, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 보체 고정에 관여된 하나 이상의 위치에서(예를 들어, 위치 I253, H310, E318, K320, K322, 또는 P331에서) 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 또는 6개)의 추가 아미노산 치환(예를 들어, 알라닌으로 치환됨)을 함유할 수 있다. 돌연변이된 면역글로불린 CH2 영역의 예는 위치 234, 235, 237(존재하는 경우), 318, 320 및 322에서 알라닌 치환을 갖는 인간 IgG1, IgG2, IgG4 및 마우스 IgG2a CH2영역을 포함한다. 예시적인 돌연변이된 면역글로불린 CH2 영역은 L234, L235, G237, E318, K320, 및 K322에서 알라닌 치환을 갖는 마우스 IGHG2c CH2 영역이다.

[0146] 더 추가의 실시형태에서, 위치 297에서의 아미노산 치환 및 위치 234 내지 238에서의 추가적인 결실(들) 또는 치환(들)에 더하여, 변경된 CH2 영역(예를 들어, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 위치 253, 310, 318, 320,

322, 및 331에서 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)의 추가 치환을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 CH2 영역은 (1) 위치 297에서의 치환, (2) 위치 234 내지 238에서의 하나 이상의 치환 또는 결실 또는 이들의 조합, 및 위치 I253, H310, E318, K320, K322, and P331에서의 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 또는 6개)의 아미노산 치환, 예컨대 위치 E318, K320 및 K322에서의 1개, 2개, 3개의 치환을 포함할 수 있다. 상기에 주목된 위치에서의 아미노산은 알라닌 또는 세린에 의해서 치환될 수 있다.

[0147] 특정 실시형태에서, 면역글로불린 CH2 영역 폴리펩타이드는 (i) 위치 297의 아스파라진에서의 아미노산 치환 및 위치 234, 235, 236 또는 237에서의 하나의 아미노산 치환; (ii) 위치 297의 아스파라진에서의 아미노산 치환 및 위치 234 내지 237 중 2개에서의 아미노산 치환; (iii) 위치 297의 아스파라진에서의 아미노산 치환 및 위치 234 내지 237 중 3개에서의 아미노산 치환; (iv) 위치 297의 아스파라진에서의 아미노산 치환, 위치 234, 235 및 237에서의 아미노산 치환, 및 위치 236에서의 아미노산 결실; (v) 위치 234 내지 237 중 3개에서의 아미노산 치환 및 위치 318, 320 및 322에서의 아미노산 치환; 또는 (vi) 위치 234 내지 237 중 3개에서의 아미노산 치환, 위치 236에서의 아미노산 결실 및 위치 318, 320 및 322에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0148] 위치 297의 아스파라진에서 아미노산 치환을 갖는 예시적인 변경된 면역글로불린 CH2 영역은 하기를 포함한다: L234, L235, G237 및 N297에서의 알라닌 치환 및 G236에서의 결실을 갖는 인간 IgG1 CH2 영역(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열 번호 325, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨), V234, G236 및 N297에서의 알라닌 치환을 갖는 인간 IgG2 CH2 영역(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 326, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨), F234, L235, G237 및 N297에서의 알라닌 치환 및 G236의 결실을 갖는 인간 IgG4 CH2 영역(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열 번호 322, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨), F234 및 N297에서의 알라닌 치환을 갖는 인간 IgG4 CH2 영역(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 343, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨), L235 및 N297에서의 알라닌 치환을 갖는 인간 IgG4 CH2 영역(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 344, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨), G236 및 N297에서의 알라닌 치환을 갖는 인간 IgG4 CH2 영역(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열 번호 345, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨) 및 G237 및 N297에서의 알라닌 치환을 갖는 인간 IgG4 CH2 영역(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열 번호 346, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0149] 특정 실시형태에서, 상기에 기술된 아미노산 치환에 더하여, 변경된 CH2 영역(예를 들어, 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인)은 상기에 주목된 위치 이외의 하나 이상의 위치에서 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 함유할 수 있다. 이러한 아미노산 치환은 보존성 또는 비-보존성 아미노산 치환일 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, P233은 변경된 IgG2 CH2 영역에서 E233으로 변화될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 326 참고, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨). 또한 또는 대안적으로, 특정 실시형태에서, 변경된 CH2 영역은 하나 이상의 아미노산 삽입, 결실, 또는 둘 모두를 함유할 수 있다. 삽입(들), 결실(들) 또는 치환(들)은 면역글로불린 CH2 영역 내 어디든, 예컨대 힌지를 통해서 CH2 영역을 또 다른 영역(예를 들어, 결합 도메인 또는 면역글로불린 이중이량체화 도메인)과 연결하여 생성된 야생형 면역글로불린 CH2 영역의 N 또는 C 말단에 있을 수 있다.

[0150] 특정 실시형태에서, 본 개시 내용의 폴리펩타이드에서 변경된 CH2 영역은 야생형 면역글로불린 CH2 영역, 예컨대 야생형 인간 IgG1, IgG2, 또는 IgG4, 또는 마우스 IgG2a(예를 들어, IGHG2c)의 CH2 영역과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 서열이거나 이를 포함한다.

[0151] CD3-결합 본 개시 내용의 폴리펩타이드에서 변경된 면역글로불린 CH2 영역은 다양한 종(인간, 마우스, 래트 및 다른 포유동물 포함)으로부터의 다양한 면역글로불린 아이소타입, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 및 IgD의 CH2 영역으로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 융합 단백질에서 변경된 면역글로불린 CH2 영역은 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 또는 마우스 IgG2a(예를 들어, IGHG2c)의 CH2 영역으로부터 유래될 수 있고, 이의 서열은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 115, 199, 201 및 320에 제시되어 있다(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0152] 특정 실시형태에서, 변경된 CH2 도메인은 위치 235, 318, 320, 및 322에서 알라닌 치환(즉, L235A, E318A, K320A 및 K322A 치환을 갖는 인간 IgG1 CH2 도메인) 및 임의로 N297 돌연변이(예를 들어, 알라닌으로의)를 갖는 인간 IgG1 CH2 도메인이다(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 595, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨). 특정 다른 실시형태에서, 변경된 CH2 도메인은 위치 234, 235, 237, 318, 320 및 322에서 알라닌 치환(즉, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A 및 K322A 치환을 갖는 인간 IgG1 CH2 도메인) 및 임의로 N297 돌연변

이(예를 들어, 알라닌으로의)를 갖는 인간 IgG1 CH2 도메인이다(미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 596, 상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0153] 특정 실시형태에서, 변경된 CH2 도메인은 면역학적 활성, 예컨대 ADCC, ADCP, CDC, 보체 고정, Fc 수용체 결합 또는 이들의 임의의 조합을 증대시키는 관련 기술 분야에 공지된 돌연변이를 갖는 변경된 인간 IgG1 CH2 도메인이다.

[0154] 본 개시 내용의 CD3-결합 폴리펩타이드의 면역글로불린 불변 영역을 형성할 수 있는 CH3 도메인은 특정 면역글로불린 부류 또는 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM) 및 다양한 종(인간, 마우스, 래트 및 다른 포유동물 포함)의 야생형 면역글로불린 CH3 도메인 또는 이의 변경된 면역글로불린 CH3 도메인일 수 있다. 특정 실시형태에서, CH3 도메인은 야생형 인간 면역글로불린 CH3 도메인, 예컨대 각각 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 116, 208 내지 210, 204 내지 207, 및 212(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시된 바와 같은, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM의 야생형 CH3 도메인이다. 특정 실시형태에서, CH3 도메인은 각각 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 116에 제시된 바와 같은 야생형 인간 IgG1 CH3 도메인이다. 특정 실시형태에서, CH3 도메인은 변경된 인간 면역글로불린 CH3 도메인, 예컨대 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, 또는 IgM 항체의 야생형 CH3 도메인을 기반으로 하거나 그로부터 유래된 변경된 CH3 도메인이다. 예를 들어, 변경된 CH3 도메인은 위치 H433 및 N434(위치는 EU 넘버링에 따라 넘버링됨)에서 1개 또는 2개의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 CH3 도메인일 수 있다. 이러한 위치에서의 돌연변이는 보체 고정에 관여될 수 있다. 특정 다른 실시형태에서, 변경된 CH3 도메인은 F405 또는 Y407 위치에서의 1개 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 인간 IgG1 CH3 도메인일 수 있다. 이 위치에서의 아미노산은 또 다른 CH3 도메인과 상호작용하는 데 관여된다. 특정 실시형태에서, 변경된 CH3 도메인은 이의 마지막 라이신이 결실된 변경된 인간 IgG1 CH3 도메인일 수 있다. 이 변경된 CH3 도메인의 서열은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열 번호 761(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있다.

[0155] 특정 실시형태에서, 폴리펩타이드 이중이량체를 형성하는 CD3-결합 폴리펩타이드는 소위 "놉스-인투-홀즈(knobs-into-holes)" 돌연변이를 포함하는 CH3 쌍을 포함한다(문헌[Marvin and Zhu, Acta Pharmacologica Sinica 26:649-58, 2005; Ridgway *et al.*, Protein Engineering 9:617-21, 1966] 참고). 보다 구체적으로, 돌연변이는 각각의 폴리펩타이드 쌍의 2개의 CH3 도메인의 각각에 도입될 수 있어서, CH3/CH3 연관에 필요한 입체상보성은 이러한 2개의 CH3 도메인이 서로 쌍을 이루도록 강제한다. 예를 들어, 폴리펩타이드 이중이량체의 하나의 단쇄 폴리펩타이드에서의 CH3 도메인은 T366W 돌연변이(작은 아미노산을 더 큰 아미노산으로 치환하는 "놉" 돌연변이)를 포함할 수 있고, 폴리펩타이드 이중이량체의 다른 단쇄 폴리펩타이드에서의 CH3 도메인은 Y407A 돌연변이(큰 아미노산을 더 작은 아미노산으로 치환하는 "홀" 돌연변이)를 포함할 수 있다. 다른 예시적인 놉스-인투-홀즈 돌연변이는 (1) 하나의 CH3 도메인에서의 T366Y 돌연변이 및 다른 CH3 도메인에서의 Y407T 돌연변이 및 (2) 하나의 CH3 도메인에서의 T366W 돌연변이 및 다른 CH3 도메인에서의 T366S, L368A 및 Y407V 돌연변이를 포함한다.

[0156] 본 개시내용의 CD3-결합 폴리펩타이드의 면역글로불린 불변 영역을 형성할 수 있는 CH4 도메인은 IgE 또는 IgM 분자로부터의 야생형 면역글로불린 CH4 도메인 또는 이의 변경된 면역글로불린 CH4 도메인일 수 있다. 특정 실시형태에서, CH4 도메인은 야생형 인간 면역글로불린 CH4 도메인, 예컨대 미국 특허 제US 2013/0129723호의 각각 서열번호 213 및 214(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시된 바와 같은 인간 IgE 및 IgM 분자의 야생형 CH4 도메인이다. 특정 실시형태에서, CH4 도메인은 변경된 인간 면역글로불린 CH4 도메인, 예컨대 IgE 또는 IgM Fc 영역과 연관된 것으로 공지된 면역학적 활성을 증가시키거나 감소시키는 돌연변이를 갖는, 인간 IgE 또는 IgM 분자의 CH4 도메인을 기반으로 하거나 이로부터 유래된 변경된 CH4 도메인이다.

[0157] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 CD3-결합 폴리펩타이드의 면역글로불린 불변 영역은 CH2, CH3 또는 CH4 도메인의 조합(즉, CH2, CH3 및 CH4로부터 선택되는 1개 초과 불변 영역 도메인)을 포함한다. 예를 들어, 면역글로불린 불변 영역은 CH2 및 CH3 도메인 또는 CH3 도메인 및 CH4 도메인을 포함할 수 있다. 특정 다른 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 2개의 CH3 도메인을 포함할 수 있고, CH2 또는 CH4 도메인을 포함하지 않을 수 있다(즉, 단지 2개 이상의 CH3). 면역글로불린 불변 영역을 형성하는 다수의 불변 영역 도메인은 동일한 면역글로불린 분자 또는 동일한 부류 또는 하위부류 면역글로불린 분자를 기반으로 하거나 이로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 IgG CH2CH3(예를 들어, IgG1 CH2CH3, IgG2 CH2CH3, 및 IgG4 CH2CH3)이고, 인간(예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, 및 IgG4) CH2CH3일 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 (1) 야생형 인간 IgG1 CH2 및 CH3 도메인, (2) N297A 치환을 갖는 인간 IgG1 CH2(즉, CH2(N297A)) 및 야생형 인간 IgG1 CH3, 또는 (3) 인간 IgG1 CH2(N297A) 및 마지막 라이신이 결실된 변

경된 인간 IgG1 CH3을 포함한다.

- [0158] 대안적으로, 다수의 불변 영역 도메인은 상이한 면역글로불린 분자 또는 상이한 부류 또는 하위부류 면역글로불린 분자를 기반으로 하거나 이로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 면역글로불린 불변 영역은 인간 IgM CH3 도메인 및 인간 IgG1 CH3 도메인 둘 모두를 포함한다. 면역글로불린 불변 영역을 형성하는 다수의 불변 영역 도메인은 함께 직접적으로 연결되거나 하나 이상(예를 들어, 약 2 내지 10개)의 아미노산을 통해 서로 연결될 수 있다.
- [0159] 예시적인 면역글로불린 불변 영역은 미국 특허 제US 2013/0129723호의 서열번호 305 내지 309, 321, 323, 341, 342, 및 762(상기 서열은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 제시되어 있다.
- [0160] 특정 실시형태에서, 폴리펩타이드 동종이량체 또는 이종이량체의 CD3-결합 폴리펩타이드 둘 모두의 면역글로불린 불변 영역은 서로 동일하다. 특정 다른 실시형태에서, 이종이량체 단백질의 하나의 폴리펩타이드 쇠의 면역글로불린 불변 영역은 이종이량체의 다른 폴리펩타이드 쇠의 면역글로불린 불변 영역과 상이하다. 예를 들어, 이종이량체 단백질의 하나의 면역글로불린 불변 영역은 "늑" 돌연변이를 갖는 CH3 도메인을 함유할 수 있고, 이종이량체 단백질의 다른 면역글로불린 불변 영역은 "훈" 돌연변이를 갖는 CH3 도메인을 함유할 수 있다.
- [0161] 본 개시내용은 표 14에 제시된 서열 중 임의의 것을 포함할 수 있는 CD3-결합 단백질 및 폴리펩타이드에 관한 것이다. 폴리펩타이드 작제물에 대한 아미노산 서열은 신호 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. CD3-결합 단백질은 상기에 기술된 CD3-결합 도메인 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, CD3-결합 단백질은 인간화된 V_H 아미노산 서열 또는 V_L 아미노산 서열, 또는 둘 모두를 포함한다.
- [0162] 이종특이적 CD3-결합 폴리펩타이드의 예는 표 12 및 표 13에 제공되어 있다. 이러한 예는 항-PSMA x 항-CD3 결합 분자(서열번호 62, 64, 66, 및 68), 항-CD37 x 항-CD3 결합 분자(서열번호 72, 74, 76, 78, 80, 및 82), 항-ROR1 x 항-CD3 결합 분자(서열번호 100, 104, 108, 112, 116, 및 120), 및 항-CD123 x 항-CD3 결합 분자(서열번호 197 및 198)를 포함한다.
- [0163] CD3-결합 분자는 일반적으로 각각 전문이 참고로 본 명세서에 포함된 미국 특허 제US 2013/0129723호 및 제US 2013/0095097호에 개시된 바와 같이 스캐폴드를 사용하여 제조될 수 있다. CD3-결합 단백질은 각각 면역글로불린 이종이량체화 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 쇠인, 2개의 동일하지 않은 폴리펩타이드 쇠를 포함할 수 있다. 마주하는 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 상이하다. 일 실시형태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 CH1 도메인 또는 이의 유도체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 면역글로불린 이종이량체화 도메인은 CL 도메인 또는 이의 유도체를 포함한다. 일 실시형태에서, CL 도메인은 C_K 또는 C_L 아이소타입 또는 이의 유도체이다.
- [0164] 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 CD3-결합 도메인, 단백질 및 폴리펩타이드, 또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 동종이량체 또는 이종이량체 CD3-결합 단백질의 하나 이상의 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 포함한다. 본 개시내용의 핵산은 하기 표 14에 열거된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드에 실질적으로 동일한 영역을 갖는 핵산을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 핵산은 표 14에 열거된 바와 같은 폴리펩타이드-암호화 폴리뉴클레오타이드에 대해서 적어도 80%, 전형적으로 적어도 약 90%, 보다 전형적으로 적어도 약 95% 또는 적어도 약 98% 동일성을 갖는다. 본 개시내용의 핵산은 또한 상보성 핵산을 포함한다. 일부 예에서, 서열은 정렬되는 경우 완전히 상보성일 것이다(미스 매치 없음). 다른 예에서, 서열에서 약 20% 이하의 미스매치가 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서 본 개시내용에는 본 개시내용의 이종이량체 CD3-결합 단백질의 제1 폴리펩타이드 쇠 및 제2 폴리펩타이드 쇠 둘 모두를 암호화하는 핵산이 제공된다. 본 명세서에 제공된 핵산 서열은 코돈 최적화, 축퇴성 서열, 사일런트 돌연변이 및 특정한 숙주에서 발현을 최적화하기 위한 다른 DNA 기술을 사용하여 이용될 수 있고, 본 개시내용은 이러한 서열 변형을 포함한다.
- [0165] 본 개시내용은 본 명세서에 기술된 CD3-결합 도메인, 단백질 및 폴리펩타이드(또는 이의 부분)를 암호화하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이며, 여기서 상기 핵산 분자는 서열번호 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 또는 59에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0166] 목적하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자는 벡터에 분자를 위치시킴으로써 증식된다. 플라스미드를 비롯한, 바이러스 및 비-바이러스 벡터가 사용된다. 플라스미드의 선택은 증식이 바람직한 세포 유형 및 증식의 목적에 좌우될 것이다. 특정 벡터는 다량의 목적하는 DNA 서열을 증폭시키고, 제조하는 데 유용하다. 다른 벡터는 배양물 중에서의 세포에서의 발현에 적합하다. 여전히 다른 벡터는 전체 동물 또는 사람

에서 세포에서의 운반 및 발현에 적합하다. 적절한 벡터의 선택은 관련 기술 분야의 기술 내에 있다. 많은 이러한 벡터는 상업적으로 입수 가능하다. 전형적으로 벡터에서의 절단된 제한 효소 부위에 대한 DNA 리가제 부착에 의해 벡터로 부분 또는 전장 폴리뉴클레오타이드가 삽입된다. 대안적으로, 목적하는 뉴클레오타이드 서열은 생체내 상동성 제조합에 의해 삽입될 수 있다. 전형적으로, 목적하는 뉴클레오타이드 서열의 플랭크 상의 벡터에 대한 상동성의 영역을 부착함으로써 이를 성취한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드의 결합에 의해 또는 상동성의 영역 및 목적하는 뉴클레오타이드 서열의 일부 둘 모두를 포함하는 프라이머를 사용한 중합효소 연쇄 반응에 의해 상동성의 영역이 첨가된다.

[0167] 발현을 위해, 발현 카세트 또는 시스템을 이용할 수 있다. 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 발현시키기 위해, 발현 벡터에서 전사 발현을 제어하는 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자를 숙주 세포에 도입한다. 전사 조절 서열, 예컨대 프로모터 및 인핸서에 더하여, 발현 벡터는 번역 조절 서열 및 발현 벡터를 운반하는 세포의 선택에 적합한 마커 유전자를 포함할 수 있다. 본 개시 내용의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 유전자 산물은 예를 들어 박테리아, 효모, 곤충, 양서류 및 포유동물체를 포함하는 임의의 편리한 발현 시스템에서 발현된다. 발현 벡터에서, 폴리펩타이드-암호화 폴리뉴클레오타이드는 목적하는 발현 특성을 얻기 위해 적절한 바와 같이 조절 서열에 연결된다. 이는 프로모터, 인핸서, 종결인자, 오퍼레이터, 리프레서(repressor) 및 인듀서(inducer)를 포함할 수 있다. 프로모터는 조절될 수 있거나 (예를 들어, 스테로이드 유도성 pIND 벡터로부터의 프로모터(인비트로젠(Invitrogen))), 또는 구성적(예를 들어, CMV, SV40, 신장 인자 또는 LTR 서열로부터의 프로모터)일 수 있다. 이는 벡터에 대한 결찰을 위해 상기에 기술된 기술을 사용하여 목적하는 뉴클레오타이드 서열에 연결된다. 관련 기술 분야에 공지된 임의의 기술을 사용할 수 있다. 따라서, 발현 벡터는 일반적으로 유도성 또는 구성적일 수 있는 전사 및 번역 개시 영역을 제공할 것이고, 여기서 코딩 영역은 전사 개시 영역 및 전사 및 번역 종결 영역의 전사 제어 하에 작동 가능하게 연결된다.

[0168] 발현 카세트("발현 단위")는 다양한 벡터, 예를 들어, 플라스미드, BAC, YAC, 박테리오파지, 예컨대 람다, P1, M13, 등, 식물 또는 동물 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스-기반 벡터, 아데노바이러스 벡터) 등에 도입될 수 있고, 여기서 벡터는 보통 발현 벡터를 포함하는 세포의 선택을 제공하는 능력을 특징으로 한다. 벡터는 특히 플라스미드 또는 바이러스로서 염색체의 유지를 제공하거나 숙주 염색체로의 통합을 제공할 수 있다. 염색체의 유지가 바람직한 경우, 기원 서열은 저카피수 또는 고카피수일 수 있는 플라스미드의 복제에 제공된다. 매우 다양한 마커, 특히 독소, 더 특히 항생제에 대해 보호하는 것이 선택을 위해서 사용 가능하다. 선택된 특정 마커는 숙주의 본성에 따라 선택되고, 몇몇 경우에, 상보성이 영양요구성 숙주와 함께 사용될 수 있다. DNA 작제물의 도입은 예를 들어 접합, 박테리아 형질전환, 칼슘-침전된 DNA, 전기전공, 융합, 형질감염, 바이러스 벡터에 의한 감염, 유전자총법 등을 비롯한, 임의의 편리한 방법을 사용할 수 있다. 본 개시내용은 핵산 분절을 포함하는 발현 벡터에 관한 것이며, 여기서 상기 핵산 분절은 서열번호 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 또는 59에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.

[0169] 따라서, 본 개시 내용 내에서 사용하기 위한 단백질을 편리한 기술에 따라서 유전자 조작된 숙주 세포에서 제조할 수 있다. 적합한 숙주 세포는 외인성 DNA로 형질전환되거나 형질감염되고 배양물 중에서 성장할 수 있곤, 박테리아, 진균 세포 및 배양된 더 고차의 진핵생물 세포(다세포 유기체의 배양된 세포 포함), 특히 배양된 포유동물 세포를 포함하는 세포 유형이다. 클로닝된 DNA 분자를 조작하고 다양한 숙주 세포 내로 외인성 DNA를 도입하는 기술은 문헌[Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001)], 및 [Ausubel *et al.*, *Short Protocols in Molecular Biology* (4th ed., John Wiley & Sons, 1999)]에 개시되어 있다.

[0170] 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 2개의 동일한 CD3-결합 폴리펩타이드를 포함하는 동종이량체 CD3-결합 단백질의 제조합 발현을 위해, 발현 벡터는 일반적으로 프로모터에 작동 가능하게 연결된 CD3-결합 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분절을 포함한다. 상이한 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는, 이종이량체 CD3-결합 단백질의 제조합 발현을 위해, 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄는 전체 이종이량체 단백질의 발현을 위해 숙주 세포에서 별개의 벡터로부터 동시 발현될 수 있다. 대안적으로, 이종이량체 CD3-결합 단백질의 발현을 위해, 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄는 전체 이종이량체 단백질의 발현을 위해 숙주 세포에서 동일한 벡터에서의 별개의 발현 단위로부터 동시 발현된다. 발현 벡터(들)는 종래의 기술에 의해 숙주 세포로 전달되고, 형질감염된 세포는 그 다음 종래의 기술에 의해 배양되어 암호화된 폴리펩타이드(들)를 생성하여 상응하는 CD3-결합 단백질을 생성한다.

- [0171] 재조합 단백질을 숙주 세포의 분비 경로로 지향시키기 위해, 분비 신호 서열(리더 서열로도 공지됨)가 발현 벡터에 제공된다. 분비 신호 서열은 재조합 단백질의 네이티브 형태의 것일 수 있거나, 또 다른 분비된 단백질로부터 유래되거나 신생 합성될 수 있다. 분비 신호 서열은 폴리펩타이드-암호화 DNA 서열에 작동 가능하게 연결되고, 즉 2개의 서열은 정확한 리딩 프레임으로 연결되고 숙주 세포의 분비 경로로 새로 합성된 폴리펩타이드를 지향시키도록 위치한다. 분비 신호 서열은 관심 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 서열에 대한 5'에 보통 위치하지만, 특정한 신호 서열은 관심 DNA 서열 어디에도 위치할 수 있다(예를 들어, 웰치(Welch) 등의 미국 특허 제 5,037,743호; 홀란드(Holland) 등의 미국 특허 제 5,143,830호 참고). 특정 변형에서, 본 개시 내용에 사용하기 위한 분비 신호 서열은 아미노산 서열 meApaqlfllfllllwlpdttg(서열번호 195)을 갖는다.
- [0172] 배양된 포유동물 세포는 본 개시 내용 내의 사용을 위해 재조합 단백질의 생성에 적합한 숙주이다. 포유동물 숙주 세포에 외인성 DNA를 도입하는 방법은 인산칼슘-매개된 형질감염(문헌[Wigler *et al.*, *Cell* 14:725, 1978; Corsaro and Pearson, *Somatic Cell Genetics* 7:603, 1981; Graham and Van der Eb, *Virology* 52:456, 1973]), 전기천공(문헌[Neumann *et al.*, *EMBO J.* 1:841-845, 1982]), DEAE-텍스트란 매개된 형질감염(상기 아우수벨(Ausubel) 등의 문헌, 및 리포솜-매개된 형질감염(문헌[Hawley-Nelson *et al.*, *Focus* 15:73, 1993]; [Ciccarone *et al.*, *Focus* 15:80, 1993])을 포함한다. 배양된 포유동물 세포에서의 재조합 폴리펩타이드의 생산은 예를 들어, 레빈슨(Levinson) 등의 미국 특허 제 4,713,339호; 하겐(Hagen) 등의 미국 특허 제 4,784,950호; 팔미터(Palmiter) 등의 미국 특허 제 4,579,821호; 및 링골드(Ringold)의 미국 특허 제 4,656,134호에 개시되어 있다. 적합한 포유동물 숙주 세포의 예는 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(Vero; ATCC CRL 1587), 인간 배아 신장 세포(293-HEK; ATCC CRL 1573), 베이비 햄스터 신장 세포(BHK-21, BHK-570; ATCC CRL 8544, ATCC CRL 10314), 개 신장 세포(MDCK; ATCC CCL 34), 중국 햄스터 난소 세포(CHO-K1; ATCC CCL61; CHO DG44; CHO DXB11(Hyclone(유타주 로간))); 또한 예를 들어 문헌[Chasin *et al.*, *Som. Cell. Molec. Genet.* 12:555, 1986] 참조), 래트 뇌하수체 세포(GH1; ATCC CCL82), HeLa S3 세포(ATCC CCL2.2), 래트 간세포암 세포(H-4-II-E; ATCC CRL 1548) SV40 형질전환된 원숭이 신장 세포(COS-1; ATCC CRL 1650) 및 뮤린 배아 세포(NIH-3T3; ATCC CRL 1658)를 포함한다. 추가의 적합한 세포주는 관련 기술 분야에 공지되어 있고 공공 보관센터, 예컨대 미국 미생물 보존 기관(American Type Culture Collection)(미국 버지니아주 매너서스 소재)으로부터 사용 가능하다. SV-40 또는 거대세포 바이러스로부터의 프로모터와 같은 강한 전사 프로모터를 사용할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제 4,956,288호 참고). 다른 적합한 프로모터는 메탈로싸이오네인 유전자로부터의 것(미국 특허 제 4,579,821호 및 제 4,601,978호) 및 아데노바이러스 주요 후기 프로모터를 포함한다.
- [0173] 외래 DNA가 삽입된 배양된 포유동물 세포를 선택하기 위해 약물 선택이 일반적으로 사용된다. 이러한 세포는 보통 "형질감염체"라 칭한다. 선택적 작용제의 존재 하에 배양되고 관심 유전자를 이의 자손으로 전달할 수 있는 세포는 "안정한 형질감염체"라 칭한다. 예시적인 선택 가능한 마커는 네오마이신 유형 약물, 예컨대 G-418 등의 존재 하에 선택이 수행되는 항생제 네오마이신에 대한 내성을 암호화하는 유전자; 마이코페놀산/잔틴의 존재 하에 숙주 세포 성장을 허용하는 잔틴-구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제에 대한 gpt 유전자; 및 제오신, 블레오마이신, 블라스토시딘 및 하이그로마이신에 대한 내성을 제공하는 마커를 포함한다(예를 들어, 문헌[Gatignol *et al.*, *Mol. Gen. Genet.* 207:342, 1987]; [Drocourt *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 18:4009, 1990] 참고). "증폭"이라 불리는 과정인 관심 유전자의 발현 수준을 증가시키기 위해 선택 시스템을 또한 사용할 수 있다. 낮은 수준의 선택적 물질의 존재 하에 형질감염체를 배양하고 이후 도입된 유전자의 높은 수준의 산물을 생산하는 세포를 선택하는 선택적 작용제의 양을 증가시킴으로써 증폭을 수행한다. 예시적인 증폭 가능한 선택 가능한 마커는 메토티렉세이트에 대한 내성을 부여하는 다이하이드로엽산 환원효소이다. 다른 약물 내성 유전자 (예를 들어, 히그로마이신 내성, 다제 내성, 퓨로마이신, 아세틸트랜스퍼라제)를 또한 사용할 수 있다.
- [0174] 곤충 세포, 식물 세포 및 조류 세포를 비롯한, 숙주로서 다른 더 고차의 진핵생물 세포를 또한 사용할 수 있다. 식물 세포에서 유전자를 발현하기 위한 벡터로서의 아그로박테리움 리조젠스(*Agrobacterium rhizogenes*)의 사용은 문헌[Sinkar *et al.*, *J. Biosci. (Bangalore)* 11:47-58, 1987]에 검토되어 있다. 상기 문헌에서의 곤충 세포의 형질전환 및 외래 폴리펩타이드의 생성은 구아리노(Guarino) 등의, 미국 특허 제 5,162,222호 및 국제 특허 공개 제 WO 94/06463호에 개시되어 있다.
- [0175] 곤충 세포는 아우토그라파 칼리포니카 핵 다면체 바이러스(*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus: AcNPV)로부터 보통 유래되는 재조합 바큇로바이러스로 감염될 수 있다(문헌[King and Possee, *The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide* (Chapman & Hall, London)]; [O'Reilly *et al.*, *Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual* (Oxford University Press., New York 1994)]; 및 [Baculovirus Expression Protocols. *Methods in Molecular Biology* (Richardson ed., Humana Press, Totowa,

NJ, 1995] 참고). 재조합 바콜로바이러스는 또한 문헌[Luckow et al. (*J. Virol.* 67:4566-4579, 1993)]에 기술된 트랜스포존-기반 시스템의 사용을 통해 제조될 수 있다. 운반 벡터를 사용하는 이 시스템은 키트 형태(BAC-TO-BAC 키트; 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)(미국 메릴랜드주 게이더스버그 소재))로 상업적으로 입수 가능하다. 운반 벡터(예를 들어, PFASTBAC1; 라이프 테크놀로지스)는 "바크미드(bacmid)"라 칭하는 큰 플라스미드로서 이. 콜라이에서 유지되는 바콜로바이러스 게놈으로 관심 대상의 단백질을 암호화하는 DNA를 이동시키기 위해 Tn7 트랜스포존을 포함한다(문헌[Hill-Perkins and Possee, *J. Gen. Virol.* 71:971-976, 1990; Bonning et al., *J. Gen. Virol.* 75:1551-1556, 1994]; 및 [Chazenbalk and Rapoport, *J. Biol. Chem.* 270:1543-1549, 1995] 참고). 또한, 운반 벡터는 상기에 개시된 바와 같은 친화도 태그 또는 폴리펩타이드 연장을 암호화하는 DNA와의 인프레임 융합을 포함할 수 있다. 관련 기술 분야에 공지된 기술을 사용하여, 단백질-암호화 DNA 서열을 포함하는 운반 벡터는 이. 콜라이 숙주 세포로 형질전환되고, 세포는 재조합 바콜로바이러스를 나타내는 간접된 lacZ 유전자를 함유하는 바크미드에 대해 스크리닝된다. 재조합 바콜로바이러스 게놈을 함유하는 바크미드 DNA를 일반 기술을 사용하여 단리하고, 스포도테라 프루지페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포, 예컨대 Sf9 세포를 형질감염시키도록 사용한다. 그 다음, 관심 단백질을 발현하는 재조합 바이러스를 생산한다. 관련 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 방법에 의해 재조합 바이러스 스톱을 만든다.

[0176] 단백질 생성을 위해, 재조합 바이러스는 숙주 세포, 전형적으로 가을 멸강충(fall armyworm), 스포도테라 프루지페르다(예를 들어, Sf9 또는 Sf21 세포) 또는 트라이코플루시아니(*Trichoplusia ni*)(예를 들어, HIGH FIVE 세포; 인비트로젠(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재))로부터 유래된 세포주를 감염시키도록 사용된다(일반적으로 문헌[Glick and Pasternak, *Molecular Biotechnology, Principles & Applications of Recombinant DNA* (ASM Press, Washington, D.C., 1994)] 참고). 또한 미국 특허 제5,300,435호를 참고하기 바란다. 세포를 성장시키고 유지시키기 위해 혈청-무함유 배지를 사용한다. 적합한 배지 제형은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 상업용 공급원으로부터 얻을 수 있다. 재조합 바이러스 스톱이 0.1 내지 10, 더 전형적으로 3 근처의 감염다중도(multiplicity of infection: MOI)로 첨가되는 때에 거의 2 내지 5×10^5 개 세포의 접종 밀도로부터 1 내지 2×10^6 개 세포의 밀도로 세포를 성장시킨다. 사용된 절차는 일반적으로 구입 가능한 실험실 매뉴얼(예를 들어, 상기 킹 및 포세(King and Possee)의 문헌; 상기 오레일리(O'Reilly) 등의 문헌; 상기 리차드슨(Richardson)의 문헌 참조)에 기재되어 있다.

[0177] 효모 세포를 비롯한 진균 세포를 본 개시 내용 내에서 또한 사용할 수 있다. 이와 관련된 효모 종은 사카로마이세스 세레비시아에(*Saccharomyces cerevisiae*), 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 및 피치아 메타놀리카(*Pichia methanolica*)를 포함한다. 에스. 세레비시아에 세포를 외인성 DNA로 형질전환시키고 이로부터 재조합 폴리펩타이드를 제조하는 방법은 예를 들어 가와사키(Kawasaki)의 미국 특허 제4,599,311호; 가와사키 등의 미국 특허 제4,931,373호; 브레이크(Brake)의 미국 특허 제4,870,008호; 웰치 등의 미국 특허 제5,037,743호; 및 머레이(Murray) 등의 미국 특허 제4,845,075호에 개시되어 있다. 선택 가능한 마커, 보통 약물 내성 또는 특별한 영양소(예를 들어, 루신)의 부재 하에 성장하는 능력에 의해 결정된 표현형에 의해 형질전환된 세포를 선택한다. 사카로마이세스 세레비시아에에서 사용하기 위한 예시적인 벡터 시스템은 가와사키 등(미국 특허 제4,931,373호)에 의해 개시된 *POT1* 벡터 시스템이고, 이는 형질전환된 세포가 글루코스 포함 배지에서의 성장에 의해 선택되게 한다. 효모에서 사용하기에 적합한 프로모터 및 종결인자는 당분해 효소 유전자(예를 들어, 가와사키의 미국 특허 제4,599,311호; 킹스만(Kingsman) 등의 미국 특허 제4,615,974호; 및 비터(Bitter)의 미국 특허 제4,977,092호 참고) 및 알코올 탈수소효소 유전자로부터 유래된 것을 포함한다(예를 들어 미국 특허 제4,990,446호; 제5,063,154호; 제5,139,936호; 및 제4,661,454호 참고). 한세놀라 폴리모르파(*Hansenula Polymorpha*), 치조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*), 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 클루이베로마이세스 프라질리스(*Kluyveromyces fragilis*), 우스틸라고 마이디스(*Ustilago maydis*), 피치아 파스토리스, 피치아 메타놀리카, 피치아 구일레르몽디(*Pichia guilliermondii*) 및 칸디다 말토사(*Candida maltosa*)를 포함하는 다른 효모에 대한 형질전환 시스템은 관련 기술 분야에 공지되어 있다(문헌[Gleeson et al., *J. Gen. Microbiol.* 132:3459-3465, 1986]; 크레그(Cregg)의 미국 특허 제4,882,279호; 및 문헌[Raymond et al., *Yeast* 14:11-23, 1998] 참고). 맥나이트(McKnight) 등의 미국 특허 제4,935,349호의 방법에 따라 아스퍼질루스 세포를 사용할 수 있다. 아크레모니움 크리조게눔(*Acremonium chrysogenum*)을 형질전환시키는 방법은 수미노(Sumino) 등의 미국 특허 제5,162,228호에 개시되어 있다. 뉴로스 포라(*Neurospora*)를 형질전환시키는 방법은 람보위치(Lambowitz)의 미국 특허 제4,486,533호에 개시되어 있다. 피치아 메타놀리카에서의 재조합 단백질의 생산은 미국 특허 제5,716,808호; 제5,736,383호; 제5,854,039호; 및 제5,888,768호에 개시되어 있다.

- [0178] 박테리아 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 바실러스(*Bacillus*) 및 다른 속의 균주를 포함하는 원핵생물 숙주 세포는 또한 본 개시 내용 내에서 유용한 숙주 세포이다. 이 숙주를 형질전환하고 그 내에 클로닝된 외래 DNA 서열을 발현시키는 기술은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 상기 샘브룩 및 러셀(Sambrook and Russell)의 문헌 참조). 박테리아, 예컨대 이. 콜라이에서 제조한 단백질을 발현시킬 때, 단백질은 전형적으로 불용성 과립으로서 세포질에 보유되거나 박테리아 분비 서열에 의해 주변세포질 공간으로 지향될 수 있다. 전자의 경우에, 세포를 용해시키고, 과립을 회수하고, 예를 들어 구아니딘 아이소싸이오사이아네이트 또는 우레아를 사용하여 변성시킨다. 이후, 변성된 단백질을 재폴딩하고, 변성제를 희석함으로써, 예컨대 우레아의 용액 및 환원된 및 산화된 글루타싸이온의 조합에 대한 투석, 이어서 완충 식염수 용액에 대한 투석에 의해 이량체화할 수 있다. 대안에서, 단백질을 가용성 형태의 세포질로부터 회수하고, 변성제의 사용 없이 단리할 수 있다. 단백질은 예를 들어 인산염 완충 염수 중의 수성 추출물로서 세포로부터 회수된다. 관심 단백질을 포획하기 위해, 추출물을 크로마토그래피 배지, 예컨대 부동화 항체 또는 헤파린-세파로스 칼럼에 직접 적용한다. (예를 들어, 초음파 처리 또는 삼투 쇼크에 의해) 세포를 파괴하여 주변세포질 공간의 내용물을 방출하고 단백질을 회수하여, 변성 및 재폴딩에 대한 필요성을 제거함으로써 가용성 및 기능성 형태로 분비된 단백질을 주변세포질 공간으로부터 회수할 수 있다. 공지된 방법에 따라 박테리아 숙주 세포에서 단쇄 항체를 비롯한 항체를 생산할 수 있다(예를 들어, 문헌[Bird *et al.*, *Science* 242:423-426, 1988]; [Huston *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988]; 및 [Pantoliano *et al.*, *Biochem.* 30:10117-10125, 1991] 참고).
- [0179] 종래의 절차에 따라 선택된 숙주 세포의 성장에 필요한 영양소 및 다른 성분을 함유하는 배양 배지 중에서 형질전환된 또는 형질감염된 숙주 세포를 배양한다. 제한 배지 및 복합 배지를 비롯한, 다양한 적합한 배지가 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 일반적으로 탄소원, 질소원, 필수 아미노산, 비타민 및 미네랄을 포함한다. 배지는 필요에 따라서 성장 인자 또는 혈청으로서 이러한 성분을 또한 함유할 수 있다. 성장 배지는 일반적으로 예를 들어, 발현 벡터 상에 보유되거나 숙주 세포로 동시 형질감염된 선택 가능한 마커에 의해 보충되는 필수 영양소 결핍 또는 약물 선택에 의해 외인성으로 첨가된 DNA를 함유하는 세포에 대해 선택될 것이다.
- [0180] 종래의 단백질 정제 방법, 전형적으로 크로마토그래피 기술의 조합에 의해 CD3-결합 단백질을 정제할 수 있다 (일반적으로, 문헌[*Affinity Chromatography: Principles & Methods* (Pharmacia LKB Biotechnology, Uppsala, Sweden, 1988)]; [Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice* (Springer-Verlag, New York 1994)] 참고). 부동화 단백질 A 또는 단백질 G 상에서 친화도 크로마토그래피에 의해 면역글로불린 Fc 영역을 포함하는 단백질을 정제할 수 있다. 추가의 정제 단계, 예컨대 겔 여과를 사용하여 목적하는 수준의 순도를 얻거나 탈염, 완충제 교환 등을 제공할 수 있다.
- [0181] 본 명세서에 개시된 CD3-결합 분자는 대상체(예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류)의 치료 방법 또는 대상체의 치료를 위한 의약의 제조 방법에서 사용될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 본 명세서에 기술된 CD3-결합 단백질을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0182] 본 명세서에 개시된 CD3-결합 분자는 대상체(예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류)의 치료 방법 또는 대상체의 치료를 위한 의약의 제조 방법에서 사용될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 본 명세서에 기술된 CD3-결합 단백질을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3-결합 단백질은 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC) 및 보체-의존성 세포독성(CDC)으로부터 선택된 적어도 하나의 효과기 기능을 포함하여, CD3-결합 단백질은 대상체에서 CD3-발현 세포에 대해서 ADCC 및/또는 CDC를 유도한다.
- [0183] 일부 양상에서, 본 개시 내용은 CD3의 과-발현을 특징으로 하는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 경우에서, 단일특이적 CD3 결합 폴리펩타이드는 자가면역 질환(예를 들어, 류마티스 관절염)을 앓고 있는 환자에게 투여된다. 특정 변형에서, 본 명세서에 제공된 CD3-결합 단백질은 T-세포 기능 및 운명의 조절을 위해서 사용되어, T-세포가 유의한 기여인자인 자가면역 또는 염증 질환을 비롯한, T 세포 매개된 질환의 치료적 치료를 제공할 수 있다. 본 개시 내용의 일부 CD3-결합 단백질은 T-세포를 활성화시키지 않고/않거나 사이토카인 방출을 유도하지 않기 때문에, 이들은 부작용, 예컨대 사이토카인 방출 증후군 및 급성 독성이 없거나 감소된다는 것이 TCR 복합체(예를 들어, 항-CD3 항체)에 대해서 지향된 다른 분자보다 이롭다. 또 다른 경우에서, CD3-결합 폴리펩타이드는 장기 이식을 하려고 하는 대상체에게 투여된다.
- [0184] 또 다른 양상에서, 본 개시 내용은 종양 항원, 예컨대 암의 과발현을 특징으로 하는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이중특이적 CD3-결합 단백질에 의해서 인식될 수 있는 종양 항원의 예는 PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, 당단백질 A33 항원(gpA33) 및 CEA를 포함한다. 일반적으로, 이러한 방법은 본 명세서에 기술된 바와 같은 종양 항원에 결합하는 제2 결합 도메인을 포함하는 CD3-결합 단백질의 치료적 유효

량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 결합 단백질은 대상체에서 종양 항원-발현 세포에 대해서 제지항원 T-세포 세포독성(RTCC)을 유도한다. 본 개시 내용에 따라서 치료될 수 있는 예시적인 암은 예를 들어, 전립선암, 결장직장암, 신장 세포 암종, 방광암, 타액선암, 췌장암, 난소암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 부신암, 외투 세포 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병(AML), B-림프구 백혈병, 플라스모사이토이드 수지상 신생물(BPDCN), 및 모발 세포 백혈병을 포함한다.

[0185] 본 개시내용은, 또한 치료적 유효량의 본 명세서에 기술된 조성물 또는 CD3-결합 폴리펩타이드를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0186] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 CD3에 특이적으로 결합하고, 면역글로불린 경쇄 가변 영역 및 면역글로불린 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD3-결합 도메인을 포함하는 CD3-결합 폴리펩타이드를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공하며; 여기서 면역글로불린 경쇄 가변 영역은 (a) 서열번호 88에서의 아미노산 서열과 적어도 약 93% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일하거나; 또는 (b) 서열번호 89에서의 아미노산 서열과 적어도 약 94% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 가변 영역은 서열번호 86에서의 아미노산 서열과 적어도 약 82% 동일하거나, 적어도 약 85% 동일하거나, 적어도 약 87% 동일하거나, 적어도 약 90% 동일하거나, 적어도 약 92% 동일하거나, 적어도 약 95% 동일하거나, 적어도 약 97% 동일하거나, 적어도 약 98% 동일하거나, 적어도 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0187] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 치료 방법 및 용도를 위해서, CD3-결합 단백질은 치료가 요구되는 질환 또는 장애의 관리와 연관된 종래의 방법과 일치하는 방식으로 전달된다. 본 개시내용에 따라서, 치료적 유효량의 CD3-결합 단백질은 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기에 충분한 조건 하에서 시간 동안 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0188] 본 명세서에 기술된 바와 같은 CD3-결합 단백질의 투여를 위한 대상체는 특정 장애가 발명될 위험이 높은 환자 뿐만 아니라 기존의 이러한 장애를 나타내는 환자를 포함한다. 전형적으로, 대상체는 치료가 요구되는 장애를 갖는다고 진단되었다. 추가로, 대상체는 장애에서의 임의의 변화에 대해서(예를 들어, 그 장애의 임상 증상의 증가 또는 감소에 대해서) 치료 기간 동안 모니터링될 수 있다. 또한, 일부 변형에서, 대상체는 CD3-발현 세포를 표적으로 하는 것을 포함하는 치료를 요구하는 또 다른 장애를 앓고 있지 않다.

[0189] 예방적 적용에서, 약제학적 조성물 또는 약물은 그 장애의 위험을 제거 또는 감소시키거나 그 장애의 발병을 지연시키기에 충분한 양으로 특정 장애에 민감하거나 또는 달리 위험이 있는 환자에게 투여된다. 치료적 응용에서, 조성물 또는 약물은 그 장애 및 그의 합병증의 증상을 치유 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 그러한 장애가 의심되거나 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다. 이를 달성하기에 적절한 양을 치료적 유효 용량 및 양이라 칭한다. 예방적 요법 및 치료적 요법 둘 모두에서, 작용제는 통상적으로 충분한 반응이 달성될 때까지 수회의 투여량으로 투여된다. 전형적으로, 목적하는 반응이 사라지기 시작하는지에 대해서 반응을 모니터링하고, 반복 투여량이 제공된다.

[0190] 본 개시 내용의 방법에 따른 치료를 위한 대상 환자를 식별하기 위해서, 허용되는 스크리닝 방법을 사용하여 구체적인 장애와 연관된 위험 인자를 결정하거나 또는 대상체에서 식별된 기존의 장애의 상태를 결정할 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어, 특정 장애를 갖는다고 진단된 개인이 상대적인지를 결정하는 단계를 포함한다. 스크리닝 방법은 또한 유전 성분을 갖는다고 알려진 특정 장애를 위해서 가족 상태를 결정하기 위해서, 예를 들어, 종래의 후처리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 다양한 암은 또한 비유전 성분을 갖는다고 알려져 있다. 암의 비유전적 성분은 예를 들어, 형질전환하는 다수의 유전자 내의 돌연변이(예를 들어, Ras, Raf, EGFR, cMet 등), 특정 HLA 및 살해 저해 수용체(KIR) 분자의 유무, 또는 암 세포가 세포, 예컨대 NK 세포 및 T-세포의 면역 억제를 직접적으로 또는 간접적으로 조절할 수 있는 메커니즘을 포함한다(예를 들어, 문헌[Ljunggren and Malmberg, *Nature Rev. Immunol.* 7:329-339, 2007; Boyton and Altmann, *Clin. Exp. Immunol.* 149:1-8, 2007] 참고). 이러한 목적으로, 특정 관심 장애와 연관된 유전 마커를 보유한 개인을 식별하기 위해서 뉴클레오타이드 프로브가 일상적으로 사용될 수 있다. 또한, 구체적인 장애를 위한 마커를 식별하는 데 유용한 매우 다양한 면역학적 방법이 관련 기술 분야에서 공지되어 있다. 예를 들어, 구체적인 종양과 연관된 항원을 검출하기 위해서 단클론성 항체 프로브를 사용하는 다양한 ELISA 면역검정 방법이 입수 가능하고, 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 스크리닝은 알려진 환자 증상, 연령 인자, 관련된 위험 인자 등에 의해서 제시된 바와 같이 실시될 수 있다. 이

방법은 임상 의가 치료를 위해서 본 명세서에 기술된 방법을 필요로 하는 환자를 일상적으로 선택하는 것을 허용한다. 이 방법에 따라서, 병리학 적, 중앙 항원-발현 세포를 표적으로 하는 것은 독립 치료 프로그램 또는 다른 치료법에 대한 후속 치료, 보조 치료 또는 조정 치료 요법으로 실현될 수 있다.

[0191] 투여를 위해서, CD3-결합 단백질은 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 (i) CD3-결합 폴리펩타이드; 및 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다. CD3-결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물은 약제학적으로 유용한 조성물을 제조하는 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있고, 이에 의해 치료적 분자는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로 배합된다. 이의 투여가 수용자 환자에 의해 관용될 수 있는 경우 담체는 "약제학적으로 허용되는 담체"라 칭해진다. 무균 인산염 완충 염수가 약제학적으로 허용되는 담체의 일례이다. 다른 적합한 담체, 희석제 또는 부형제는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company, 19th ed. 1995] 참고). 제형은 바이러스 표면 상의 단백질 손실 등을 방지하기 위해 하나 이상의 부형제, 보존제, 가용화제, 완충제, 알부민을 추가로 포함할 수 있다.

[0192] 약제학적 조성물은 경구 단위 투여형, 정맥내, 비강내 단위 투여형, 좌약 단위 투여형, 피내 단위 투여형, 근육내 단위 투여형, 복강내 단위 투여형, 피하 단위 투여형, 경막의 단위 투여형, 설하 단위 투여형, 및 대뇌 단위 투여형으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여형으로 제형화될 수 있다. 경구 단위 투여형은 정제, 혼제, 펠렛, 캡슐, 분말, 로젠지, 과립, 용액, 현탁액, 시럽, 엘릭시르, 지속-방출형 제형, 에어로졸 및 스프레이로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0193] CD3-결합 단백질 치료제를 포함하는 약제학적 조성물은 대상체에게 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 본 개시 내용의 방법에 따라서, CD3-결합 단백질은 예를 들어, 근육내, 피하, 정맥내, 심방내, 관절내, 비경구, 비강내, 폐내, 경피, 흉막내, 척추강내, 및 경구 투여 경로를 비롯한, 다양한 투여 모드에 의해서 대상체에게 투여될 수 있다. 예방 및 치료 목적을 위해서, 길항제는 단일 볼러스(bolus) 전달로, 연속적인 전달(예를 들어, 연속적인 경피 전달)을 통해서, 연장된 시간 기간에 걸쳐서 또는 반복적인 투여 프로토콜로(예를 들어, 시간, 일, 주, 또는 월 기준으로) 대상체에게 투여될 수 있다.

[0194] 이러한 맥락에서 유효 투여량의 결정은 전형적으로 동물 모델 연구 이후의 인간 임상 시험을 기반으로 하고, 모델 대상체에서 대상 장애의 발생 또는 중증도를 현저히 감소시키는 유효 투여량 및 투여 프로토콜을 결정함으로써 안내된다. 본 개시 내용의 조성물의 유효 용량은, 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학 적 상태, 환자가 인간인지 동물인지의 여부, 투여되는 다른 의약, 치료가 예방적인지 치료적인지의 여부, 뿐만 아니라 조성물 자체의 특정 활성 및 개인에서 목적하는 반응을 발휘하는 이의 능력을 비롯한, 다수의 상이한 인자에 따라서 달라진다. 통상적으로, 환자는 인간이지만, 일부 질환에서, 환자는 비인간 포유동물일 수 있다. 전형적으로, 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록, 즉 안전성 및 효능을 최적화하도록 조정된다. 따라서, 치료적 유효량은 또한 임의의 목적하는 부차적인 효과가 본 명세서에 기술된 바와 같은 CD3-결합 단백질을 투여하는 이로인한 효과에 의해서 초과되는 것이다. CD3-결합 단백질의 투여를 위해서, 투여량은 약 0.1 μ g 내지 100mg/kg 또는 1 μ g/kg 내지 약 50mg/kg 범위, 보다 통상적으로는 10 μ g 내지 5mg/kg(대상체의 체중) 범위일 수 있다. 보다 구체적인 실시형태에서, 작용제의 유효량은 약 1 μ g/kg 내지 약 20mg/kg, 약 10 μ g/kg 내지 약 10mg/kg, 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 5mg/kg 범위이다. 이러한 범위 내의 투여량은 예를 들어, 하루당 단일 다회의 투여, 매일, 주마다, 격주마다, 또는 매달 투여에 의해서 성취될 수 있다. 예를 들어, 특정 변형에서, 요법은 초기 투여, 그 다음 주마다 또는 격주 간격의 다수의 후속 투여로 이루어진다. 또 다른 요법은 초기 투여, 그 다음 매달마다 또는 격월 간격의 다수의 후속 투여로 이루어진다. 대안적으로, 투여는 장애의 임상 증상을 모니터링함으로써 제시된 바와 같은 불규칙적인 기반일 수 있다.

[0195] 약제학적 조성물의 투여량은 표적 부위에서 목적하는 농도를 유지시키기 위해서 임상 의에 의해서 변화될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 전달 모드가 선택되는 경우, 표적 조직에서 혈류에서 작용제의 국지 농도는 대상체의 상태 및 투여된 측정된 반응에 따라서 리터당 조성물 약 0.01 내지 50나노몰, 때때로 리터당 약 1.0나노몰 내지 리터당 10, 15, 또는 25나노몰일 수 있다. 전달 모드, 예를 들어, 경피 전달 대 점막 표면에 대한 전달을 기반으로 더 많거나 더 적은 농도가 선택될 수 있다. 투여량은 또한 투여된 제형, 예를 들어 비강 분무 대 분말, 지속 방출형 경구 또는 주사 입자, 경피 제형 등의 투여 속도를 기반으로 조정되어야 한다. 동일한 혈청 농도 수준을 달성하기 위해서, 예를 들어, 5나노몰(표준 조건 하에서)의 방출 속도를 갖는 서방형 입자는 10나노몰의 방출 속도를 갖는 입자의 투여량의 약 2배로 투여될 것이다.

[0196] 항-CD3 치료제(예를 들어, CD3-결합 단백질)는 또한 약 0.001 내지 약 10밀리그램(mg)/체중 킬로그램(mpk)의 1

일 투여량으로, 바람직하게는 단일 1일 용량으로서 또는 1일에 약 2 내지 6회의 분할된 용량으로 주어진다. 인간 성인 환자에 대한 투여를 위해서, 치료적 유효량은 0.2mg/용량, 0.5mg/용량, 1mg/용량, 5mg/용량, 10mg/용량, 25mg/용량, 100mg/용량, 200mg/용량, 및 400mg/용량을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 0.2mg/용량 내지 800mg/용량 범위의 용량으로 투여될 수 있고, 다수의, 통상적으로는 연속적인 1일 용량이 치료 동안 투여될 수 있다. 항-CD3 치료제는 하루 중 상이한 시간에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서 최적의 치료 용량은 저녁에 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서 최적의 치료 용량은 아침에 투여될 수 있다. 따라서 항-CD3 치료제의 총 1일 투여량은 일 실시형태에서 약 1mg 내지 약 2g 범위일 수 있고, 자주 약 100mg 내지 약 1.5g, 가장 자주 약 200mg 내지 약 1200mg 범위이다. 전형적인 70kg 성인 인간의 경우에서, 항-CD3 치료제의 총 1일 용량은 약 2mg 내지 약 1200mg 범위일 수 있고, 자주는 상기에 주목되는 바와 같이 약 0.2mg 내지 약 800mg 범위일 것이다.

[0197] 고형 종양의 치료에 특별하게 관련하여, 종점 및 항-종양 활성을 평가하기 위한 프로토콜은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 각각의 프로토콜이 종양 반응 평가를 상이하게 한정할 수 있지만, RECIST(고형 종양에서의 반응 평가 기준) 기준이 현재 국제 암 연구소에 의한 종양 반응의 평가에 대한 제안된 가이드라인이라고 고려된다(문헌[Therasse *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 92:205-216, 2000] 참고). RECIST 기준에 따라서, 종양 반응은 모든 측정 가능한 병변 또는 전이의 감소 또는 제거를 의미한다. 질환은 일반적으로, 그것이 종래의 기술을 사용하여 적어도 하나의 치수에서 20mm 이상 또는 의학적 사진 또는 X-선, 컴퓨터 단층 촬영(computerized axial tomography: CT), 자기 공명 영상화(MRI), 또는 임상 검사(병변이 피상적인 경우)에 의해서 명확하게 정의된 마진을 갖는 나선형 CT 스캔을 사용하여 10mm 이상으로서 정확하게 측정될 수 있는 병변을 포함하는 경우, 측정 가능하다고 고려된다. 측정 가능하지 않은 질환은 질환이 종래의 기술을 사용하여 20mm 미만 또는 나선형 CT 스캔을 사용하여 10mm 미만 그리고 실제로 측정 가능하지 않은 병변(너무 작아서 정확하게 측정할 수 없음)을 포함하는 것을 의미한다. 측정 가능하지 않은 질환은 흉막 삼출액, 복수 및 간접 증거에 의해 문서화된 질환을 포함한다.

[0198] 객관적인 상태에 대한 기준은 고형 종양 반응을 평가하기 위한 프로토콜에 필요하다. 대표적인 기준은 다음을 포함한다: (1) 모든 측정 가능한 질환의 완전한 제거; 새로운 병변 없음; 질환 관련 증상 없음; 측정 가능하지 않은 질환의 증거 없음으로서 정의되는, 완전한 반응(CR); (2) 표적 병변의 최장 직경의 합의 30% 감소로서 정의되는 부분적인 반응(PR) (3) 표적 병변의 최장 직경의 합의 20% 증가 또는 임의의 새로운 병변의 출현에 의해서 정의되는, 진행성 질환(PD); (4) CR, PR, 또는 진행성 질환에 대한 자격 없음으로서 정의되는 안정함 또는 반응 없음(상기 테라세(Therasse) 등의 문헌 참고).

[0199] 종양학 분야에서 허용되는 추가 종점은 전체 생존율(OS), 무-질환 생존율(DFS), 객관적인 반응률(ORR), 진행까지의 시간(TTP), 및 무-진행 생존율(PFS)을 포함한다(문헌[Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, April 2005, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, Rockville, MD] 참고).

[0200] 약제학적 조성물은 본 명세서에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물을 포함하는 용기를 포함하는 키트로서 공급될 수 있다. 약제학적 조성물은 예를 들어, 단일 또는 다회 용량을 위한 주사 가능한 용액의 형태로 또는 주사 전에 재구성될 무균 분말로서 제공될 수 있다. 대안적으로, 이러한 키트는 약제학적 조성물의 투여를 위한 무수-분말 디스펜서, 액체 에어로졸 발생기, 또는 네블라이저를 포함할 수 있다. 이러한 키트는 약제학적 조성물의 적응증 및 사용에 대해서 기록된 정보를 추가로 포함할 수 있다.

[0201] 본 개시내용은 본 개시 내용의 순수한 예시이며, 제한의 방식이 아님이 의도되는, 하기 실시예에 의해서 추가로 명백해질 것이다.

[0202] 실시예

[0203] 실시예 1. 안정화된 CD3-결합 분자의 생성

[0204] CD3-결합 분자 DRA222인, 인간화된 Cris7 항체의 조각된 변이체의 열 안정성을 개선시키기 위해서, Cris7 가변 도메인을 대안의 인간 생식세포 프레임워크 서열을 사용하여 재-인간화시켰다. DRA222 가변 중쇄 도메인은 서열 번호 87이고, DRA222 가변 경쇄 도메인은 서열번호 90이다. Fc DRA222는 때로는 TSC311 또는 TSC312(아미노산 서열은 서열번호 2이고; 핵산 서열은 서열번호 1임)라 칭한다. 모 Cris7 항체의 설명에 대해서는 문헌[Reinherz, E. L. *et al.* (eds.), *Leukocyte typing II.*, Springer Verlag, New York, (1986)]을 참고하기 바란다. 추가 변화는 또한 친화도 및 열 안정성을 개선시켰다.

- [0205] **방법**
- [0206] 하기 방법을 사용하여 본 실시예에 나타난 결과를 얻었다:
- [0207] **시차 주사 열량측정법(DSC).** 표준 정제 기술에 의해서 정제된 재조합 단백질에 대한 온도 기록도를 오토샘플러가 구비된 GE VP-모세관 DSC 장비 상에서 얻었다. PBS 중의 대략 550 μ l의 각각의 샘플(전형적으로 0.5mg/ml)을 제2 모세관에서의 대조군으로서 PBS를 사용하여, 샘플 모세관에 주사하였다. 분당 1 $^{\circ}$ C의 가열 속도로, 25 $^{\circ}$ C에서 130 $^{\circ}$ C에서 분석을 수행하였다. 피드백을 낮게 설정하였고, 8ms의 샘플링 시간을 사용하였다. 오리진(Origin)을 사용하여 데이터 분석을 수행하였다. 제형 비히클을 사용하여 이전 완충제/완충제 스캔을 뺄셈하고, 샘플 농도 및 보정된 기준선을 기초로 정규화함으로써 완충제의 열용량에 대해서 샘플 온도 기록도를 보정하였다.
- [0208] **시차 주사 형광측정법(DSF).** 고 처리량 포맷에서, 표준 정제 기술에 의해서 정제된 재조합 단백질에 대한 열 기록도를 또한 실시간 PCR 기계(바이오-라드 아이사이클러 아이큐5(Bio-Rad iCycler iQ5) 상에서 수행되는 DSF 검정법에 의해서 얻었다. PBS 중의 0.8mg/ml의 농도의 각각의 샘플 대략 40 μ l를 5 μ l의 미리-희석된 SYPRO 오렌지 염료(Orange Dye)(카탈로그 번호 S-6650, 라이프 테크놀로지스)와 혼합하였다. 25 $^{\circ}$ C에서 90 $^{\circ}$ C로, 단계당 0.2 $^{\circ}$ C로 온도를 상승시킴으로써 용융 곡선 프로토콜을 설정하였다. 575/30X 여기 필터 및 620/30M 방출 필터인 텍사스레드 형광 염료 필터 세트(TexasRed Fluorescent Dye filter set)를 통해서 형광 신호를 수집하였다. 수집된 형광 강도 데이터를 데이터 분석 소프트웨어인 프리즘(Prism)6(그래프패드 소프트웨어, 인크.(GraphPad Software, Inc.))로 엑스포팅하였다. 온도에 대한 형광 강도의 제2 유도체가 $-d(RUF)/dT=0$ 인 경우의 온도로서 단백질 열 T_m 값을 계산하였다.
- [0209] **인간 주르카트 T-세포에 대한 유세포 분석법.** CD3⁺ 주르카트 T-세포주를 사용하는 표준 유세포 분석법-기반 염색 절차에 의해서 결합 연구를 수행하였다. 모든 표지 및 세척은 3% BSA 및 2mM EDTA를 함유한 염수 완충제 중에서 U-바닥 96-웰 플레이트에서 수행하였다. 주르카트 세포를 웰당 200,000개 세포로 플레이팅하고, 0.1nM 내지 200nM 농도 범위의 시험 분자와 함께 50 μ l 체적/웰로, 30분 동안 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 3회 세척하고, 이어서 형광-표지된 최소 교차 반응성 제2 다클론성 항체, F(ab')₂ 염소 항-인간 IgG(잭슨 면역노리서치 래보러토리즈(Jackson ImmunoResearch Laboratories)) 및 생존성 염료(viability dye) 7-AAD와 함께 얼음 상에서 추가로 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 세포를 2회 세척하고, 샘플을 BD LSRII 유세포 분석기에서 획득하였다. 샘플 파일을 플로우조(FlowJo) 소프트웨어를 사용하여 분석하였고; 살아있는 세포 상에서의 게이팅 후 각각의 웰에서 주르카트 세포의 살아있는 집단의 평균 형광 강도(MFI)를 계산하였다(전면 대 측면 스캐터, 그 다음 7-AAD⁻ 세포).
- [0210] **상동성 모델링, 공간 응집 성향 분석.** 상동성 모델을 애노에이트 앤티바디 시퀀스(Annotate Antibody Sequence), 아이덴티파이 프레임워크 템플레이츠(Identify Framework Templates), 모델 앤티바디 프레임워크(Model Antibody Framework), 및 모델 앤티바디 루프 프로토콜(Model Antibody Loops protocols)를 사용하여 가변 도메인에 대해서 악셀리스 디스커버리 스튜디오(Accelrys Discovery Studio) 4.0 내에서 작제하였다. 공간 응집 성향 분석을 칼콜레이트 어그리게이션 스코어스 프로토콜(Calculate Aggregation Scores protocol)을 사용하여 악셀리스 디스커버리 스튜디오 4.0 내에서 수행하였다.
- [0211] **인간 T-세포로의 크롬 방출 검정법.** 표적 양성 종양 세포주(MDA-MB-231, 카수미(Kasumi)-2, C4-2B 및 라모스 세포주)를 모두 제공된 프로토콜에 따라서 배양하였다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 표준 피콜 구배를 사용하여 인간 혈액으로부터 분리하였다. 분리된 세포를 염수 완충제 중에서 세척하였다. T-세포를 제조사의 프로토콜을 사용하여 판 T-세포 분리 키트(Pan T-cell Isolation Kit)(카탈로그 번호 130-096-535, 밀테니이 바이오테크(Miltenyi Biotec)(독일 버기쉬 글래드바흐 소재)를 사용하여 추가로 분리하였다. 분리된 T-세포를 분취하고, 액체 질소 중에서 장기간 저장하였다. 미리-제조된 T-세포를 분석 하루 전에 10% 인간 혈청을 함유한 따뜻한 RPMI 매질 중에서 해동시켰다. 분석 동안, 200pM 내지 0.01pM 범위의 최종 농도를 갖는 이중특이적 분자의 농축물을 미리-제조된 T-세포(웰당 대략 100,000개)에 첨가하였다. 처리군으로서 0.04% NP-40을 포함시킴으로써 총 용해 대조군을 생성시켰다.
- [0212] 대략 2.5×10^6 개의 표적 세포를 0.125mCi의 ⁵¹Cr으로 처리하고, 90분 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 가습 인큐베이터에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 세포를 희석된 검정 매질(1% 인간 혈청을 함유한 RPMI)로 4회 세척하고, 완전 검정 매질(10% 인간 혈청을 함유한 RPMI) 12.5ml 중에 재현탁시켰다. 이 현탁액으로부터, 50 μ l를 96웰 U-바닥 플레이트 내에서 웰당 분배하여(대략 웰당 10,000개 세포) 웰당 200ml의 총 체적 및 T-세포 대 표적 세포비

10:1이 되었다. T-세포를 제거한, 표적 세포 단독 의해서 세포 용해 대조군을 생성하였다.

[0213] 플레이트를 4시간 동안(그리고 또한 가끔 24시간 동안) 가습 인큐베이터 내에서 37℃, 5% CO₂에서 인큐베이션시키고, 그 후 이것을 1000rpm에서 3분 동안 원심분리하고, 25μl의 상청액을 각각의 웰로부터 96-웰 루마 샘플 플레이트의 상응하는 웰로 옮겼다. 샘플 플레이트를 표준 프로토콜을 사용하여 화학물질 안전 후드에서 18시간 동안 공기 건조시키고, 이어서 탑카운트 마이크로플레이트 신틸레이션 카운터(TopCount microplate scintillation counter)(퍼킨 엘머(PerkinElmer)) 상에서 방사능을 판독하였다.

[0214] 특이적 용해 백분율을 다음 수학적식을 사용하여 계산하였다: ((약물 처리된 샘플에서의 신호 - 표적 T 세포 만을 갖는 샘플로부터의 배경 신호)/(총 용해 웰에서의 신호 - 표적 T 세포 만을 갖는 샘플로부터의 배경 신호)X 100.

[0215] **시노물거스 T-세포에 대한 유세포 분석법.** 헤파린 튜브에서 수집된 시노물거스 마카크 말초 혈액을 밤새 판매사(샤를레스 리버 래보로토리즈(Charles River laboratories))로부터 운반하였다. 제공된 경우, 말초 혈액 세포(PBMC)를 밀도 분리 튜브(CPT 튜브, 벡톤 디킨슨(Beckton Dickinson))를 사용하여 분리하였다. CPT로의 전달 이전에 혈액을 염수 완충제 중에서 1 내지 1.5로 희석하였다. CPT 튜브를 원심분리하고, 분리된 PBMC 집단을 수집하고, 0.2% BSA 및 5mM EDTA를 함유하는 염수 완충제로 세척하였다. 제제 중의 잔류하는 적혈 세포를 암모늄-클로라이드-칼륨 적혈 용해 완충제를 사용하여 용해시켰다. 세포를 추가 헷수로 세척하여 잔류하는 혈소판을 제거하였다.

[0216] PBMC 표지 및 세척 단계는 0.2% BSA 및 2mM EDTA를 함유한 염수 완충제 중에서 U-바닥 96-웰 플레이트에서 수행하였다. PBMC를 웰당 200,000개 세포로 플레이팅하고, 0.1nM 내지 300nM 농도 범위의 시험 분자와 함께 50μl 체적/웰로, 30분 동안 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 3회 세척하고, 이어서 비-인간 영장류 CD2 및 CD16 (바이오레전드(Biolegend))에 대해서는 형광-표지된 항체, 항-PSMA 또는 항-CD37 결합 도메인에 대해서는 항-이디오타입 항체, 및 생존성 염료 7-AAD를 사용하여 추가로 30분 동안 인큐베이션시켰다. 샘플을 2회 세척하고, 20분 동안 얼음 상에서 염수 중의 1% 폼알데하이드 용액을 사용하여 고정시키고, 다시 세척하고, BD LSRII 유세포 분석계에서 획득하였다. 샘플 파일을 플로우조 소프트웨어를 사용하여 분석하였고; 살아있는 T-세포 상에서의 게이팅 후 각각의 웰에서 T-세포 상에 결합한 시험 분자의 평균 형광 강도(MFI)를 계산하였다(전면 대 측면 스캐터, 7-AAD⁻, CD2⁺ CD16⁻ 세포).

[0217] **시노물거스 PBMC로의 크롬 방출 검정법.** C4-2B 및 라모스 세포주 둘 모두를 제공된 프로토콜에 따라서 배양하였다. 소듐 헤파린을 함유한 BD VACUTAINER(등록상표) CPT(상표명) 세포 제조 튜브(카탈로그 번호 362753)를 사용하여 시노물거스 마카크 말초 혈액으로부터 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 분리하였다. 분리된 세포를 염수 완충제 중에서 세척하였다. 10000pM 내지 0.0128pM 범위의 최종 농도를 갖는 이중특이적 분자의 농축물을 분리된 PBMC(대략 100,000개)에 첨가하였다. 처리군로서 0.04% NP-40을 포함시킴으로써 총 용해 대조군을 생성시켰다.

[0218] 대략 5×10^6 개의 표적 C4-2B 또는 라모스 세포를 0.25mCi의 ⁵¹Cr으로 처리하고, 75분 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 세포를 세포 배양 매질(10% FBS, 1% NEAA, 1% 소듐 피루베이트, Na 글루타민 및 20mM HEPES를 함유하는 RPMI)로 4회 세척하고, 25ml의 매질 중에 재현탁시켰다. 이 현탁액으로부터, 50μl를 96-웰 U-바닥 플레이트 내에서 웰당 분배하여(대략 10,000개 세포/웰) T-세포 대 표적 세포비 10:1이 되었다.

[0219] 플레이트를 4시간 동안 가습 인큐베이터 내에서 37℃, 5% CO₂에서 인큐베이션시키고, 그 후 이것을 225 X G에서 3분 동안 원심분리하고, 25μl의 상청액을 각각의 웰로부터 96-웰 루마 샘플 플레이트의 상응하는 웰로 옮겼다. 샘플 플레이트를 표준 프로토콜을 사용하여 화학물질 안전 후드에서 18시간 동안 공기 건조시키고, 이어서 탑카운트 신틸레이션 카운터 상에서 방사능을 판독하였다.

[0220] **결과**

[0221] **단계 1: 초기 인간화된 CD3-결합 작제물의 생성**

[0222] Cris7 가변 도메인을 서열 상동성을 기반으로 4개의 인간 가변 중쇄 생식세포 서열(IGHV1-2*02(H7), IGHV1-46*02(H8), IGHV1-3*01(H9) 및 IGHV1-69*02(H10)) 및 2개의 인간 가변 경쇄 생식세포 서열(IGKV3-11*01(L4) 및 IGKV1-33*01(L5))을 사용하여 재인간화시켰다. 총 12개의 단계 가변 단편(scFv) 작제물을 H75 링커를 사용하여 Fc 항-CD3 scFv 포맷으로 생성하였다(QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS; 서열번호 148)(표 3). 12개의 작제물 및 대조군 분자 Fc DRA222(TSC311 또는 TSC312)의 서열을 표 14에 제공한다.

표 3

초기 작제물의 가변 도메인 조성물

중쇄	경쇄		
	L1(본래 경쇄)	L4	L5
H7	H7L1 (TSC313)	H7L4 (TSC314)	H7L5 (TSC315)
H8	H8L1 (TSC316)	H8L4 (TSC317)	H8L5 (TSC318)
H9	H9L1 (TSC319)	H9L4 (TSC320)	H9L5 (TSC321)
H10	H10L1 (TSC322)	H10L4 (TSC323)	H10L5 (TSC324)

[0223]

[0224]

12개의 작제물 모두를 HEK293 세포에서 일시적으로 발현시키고, 정제하고, 주르카트 T-세포에 대한 결합에 대해서 시험하고, 열 안정성에 대해서 평가하였다. L4 경쇄 또는 H9 중쇄를 함유하는 작제물은 더 낮은 수준의 단백질 발현(표 4의 최종 수율 열 참고) 및/또는 더 높은 수준의 고분자량 응집물(표 4의 분석 SEC 열 참고)을 가졌고, 후속 최적화 단계에서 제거되었다. 다른 작제물 대부분은 시차 주사 열량측정법(DSC)을 사용하여 열 변성의 중간점(T_m)에 의해서 측정되는 경우 본래 인간화된 도메인(TSC312)보다 scFv의 열 안정성이 일부 개선되었지만(표 5), 주르카트 T-세포 상에서 관찰된 결합 포화의 수준은 다양한 수준에 의해서 감소되었다(도 1). 대부분의 안정한 작제물, TSC324은 본래 인간화된 작제물(TSC312, DRA222라고도 알려짐)과 비교하는 경우, 포화 시에 중간 형광 강도 관찰치가 거의 50% 감소하였고, 결합의 EC₅₀(3.6nM)는 2배 증가하였다.

표 4

일시적으로 발현된 물질의 발현 및 순도

분자	데이터베이스 명칭	제 1 단계 역가(μg/ml)	최종 수율(mg)	분석 SEC - 주피크(%)	분석 SEC - 회수율%
Fc DRA222	TSC312	43.8	4.12	92.6	100.3
Fc H7L1	TSC313	35.2	2.66	95.3	90.2
Fc H7L4	TSC314	57.8	5.78	58.8	96.0
Fc H7L5	TSC315	52.6	6.99	90.6	93.3
Fc H8L1	TSC316	39.9	3.73	93.4	99.5
Fc H8L4	TSC317	52.9	4.95	66.5	97.6
Fc H8L5	TSC318	48.1	4.83	92.1	96.2
Fc DRA222	TSC312	16.1	1.41	95.4	97.8
Fc H9L1	TSC319	8.0	0.71	80.0	85.8
Fc H9L4	TSC320	43.1	3.60	69.3	102.5
Fc H9L5	TSC321	31.1	2.66	92.6	98.6
Fc H10L1	TSC322	45.6	3.94	73.2	56.7
Fc H10L4	TSC323	50.6	4.58	67.3	106.7
Fc H10L5	TSC324	33.1	2.85	90.7	104.0

[0225]

표 5

시차 주사 열량측정법에 의해서 측정된 바와 같은 열 안정성

분자	T _m 의 개선	
	항-CD3 scFv 의 T _m (°C)	(DRA222 와의 비교)
TSC312 (DRA222)	53.02	
TSC313 (H7L1)	54.47	1.45
TSC315 (H7L5)	54.99	1.97
TSC316 (H8L1)	53.70	0.68
TSC318 (H8L5)	55.16	2.14
TSC312 (H7L1)	52.88	-0.14
TSC321 (H9L5)	53.10	0.08
TSC324 (H10L5)	55.83	2.81

[0226]

[0227]

단계 2: CD3에 대한 결합을 회복시키기 위한 초기 최적화

[0228]

다음 단계의 목표는 DRA222 보다 개선된 열 안정성을 유지시키면서 CD3에 대한 결합을 개선시키는 것이었다. 3개의 추가 경쇄 서열을 이 단계에서 도입하였다. 제1 경쇄는 위치 52 및 53에서 모 류린 잔기에 리버팅된 2개의 아미노산을 함유하는 L5 서열(LL 내지 RW)을 기반으로 하였고, 이 경쇄를 L6이라 명명하였다. 2개의 추가적인 생식세포 경쇄를 또한 사용하였다(위치 52 및 53에서 리버팅된 2개의 아미노산을 함유하는 IGKV1-39*01(L7) 및 IGKV3D-20*1(L8)). 3개의 새로운 경쇄(L6, L7 및 L8)를 3개의 중쇄(H7, H8 및 H10)와 Fc 항-CD3 scFv 포맷으로 조합하여 하기 scFv 조합물을 제공하였다(표 6):

표 6

제2 라운드 작제물의 가변 도메인 조성물

중쇄	경쇄		
	L6	L7	L8
H7	H7L6 (TSC334)	H7L7 (TSC335)	H7L8 (TSC336)
H8	H8L6 (TSC337)	H8L7 (TSC338)	H8L8 (TSC339)
H10	H10L6 (TSC340)	H10L7 (TSC341)	H10L8 (TSC342)

[0229]

[0230]

이들 9개의 작제물을 HEK293 세포에서 일시적으로 발현시키고, 단백질 품질, 발현, 결합 및 열 안정성에 대해서 관찰하였다. 이들 9개의 작제물의 서열은 또한 표 14에서 발견된다. H10 시리즈의 분자(TSC340, TSC341, TSC342)는 모든 새로운 작제물 중에서 최상의 결합을 가졌고(도 2), TSC312와 대등한 주르카트 T-세포 상의 결합 포화 수준을 달성하였다. 그러나, 결합에 대해서 측정된 EC50은 여전히 본래 분자, TSC312보다 2배 더 높았다. H10 시리즈의 분자는 또한 시차 주사 형광측정법(DSF)을 사용하여 TSC312에 대한 T_m의 증가에 의해서 측정되는 경우 열 안정성에서 상당한 개선을 가졌다(도 3). 이들 3개의 분자 중에서, 열 안정성의 개선으로 인해서 TSC342를 추가 최적화를 위한 리드 분자로서 취하였다.

[0231]

이어서, 모 류린 서열을 결합을 개선시키기 위한 돌연변이를 위한 잠재적인 핫스팟에 대해서 관찰하였다. 3개의 잔기를 독립적으로 리버전 및 백-돌연변이를 위해서 선택하였다: G27Y(TSC370), M53I(TSC371) 및 I21M(TSC372). 주르카트 T-세포에 대한 이들 3개의 작제물의 결합 연구는, 중쇄에 대한 G27Y 돌연변이가 본래 작제물 TSC312와 대등한 수준으로 CD3에 대한 결합을 복귀시켰다는 것은 나타내었다(도 4). 이들 3개의 작제물의 안정성을 또한 DSC에 의해서 평가하였다. G27Y 돌연변이는 T_m을 개선시키지 않았지만, 놀랍게도, 나머지 돌

연변이, 중쇄 상의 M53I 및 경쇄 상의 I21M 둘 모두는 독립적으로 T_m을 3 내지 4℃ 개선시켰다(표 7).

표 7

결합을 개선시키도록 설계된 돌연변이의 열 안정성

돌연변이	작제물	T _m (°C)	ΔT _m (°C)
돌연변이 없음	TSC312	52.8	-
TSC342 G27Y	TSC370	53.6	0.8
TSC342 M53I	TSC371	55.97	3.17
TSC342 I21M	TSC372	56.55	3.75

단계 3: 열 안정성을 개선시키기 위한 최종 최적화 단계

TSC370의 상동성 모델을 공간 응집 성향을 사용하여 조사하여 잠재적인 응집 핫스팟을 식별하였다. 하나의 돌연변이, 즉, 중쇄 상의 A9P는 상동성 모델에서 잠재적인 응집 핫스팟을 감소시키는 것으로 식별되었다. 이러한 돌연변이를 TSC370 골격에 도입하여 TSC390을 생산하였다. 이러한 돌연변이 단독은 T_m의 개선(0.25℃)에 약간의 효과를 가졌다. A9P 돌연변이를 상기에 기술된 M53I 돌연변이 및 I21M 돌연변이와 조합하여 하기 Fc 항-CD3 작제물(표 8)을 생성하였다:

표 8

제 4 라운드 작제물의 돌연변이 세트에 대한 이론적 근거

작제물	G27Y (개선된 친화도)	A9P (개선된 안정성)	M53I (개선된 안정성)	I21M (개선된 안정성)
TSC390	X	X		
TSC391	X	X	X	
TSC392	X	X		X
TSC393	X		X	X
TSC394	X	X	X	X

표 9

DSC 에 의해서 평가된 제 4 라운드 작제물의 열 안정성

돌연변이	명칭	T _m	ΔT _m
돌연변이 없음	TSC312	52.8	-
TSC370_A9P	TSC390	53.05	0.25
TSC370_A9P_ M53I	TSC391	56.57	3.77
TSC370_A9P_ I21M	TSC392	59.15	6.35
TSC370_ M53I_ I21M	TSC393	58.29	5.49
TSC370_A9P_ M53I_ I21M	TSC394	59.3	6.5

이들 돌연변이 중 2개 이상을 조합하면 DSC 분석으로부터의 T_m의 실질적인 증가에 의해서 나타난 바와 같이 열 안정성에서 이로운 효과를 갖는 것으로 보였다(표9). 놀랍게도, A9P 돌연변이는 또한 다른 돌연변이와 상승작용성이었고, 이는 A9P 돌연변이를 특징으로 하지 않는 매칭된 작제물과 비교할 때 어디에서든 안정성에서 1 내지

2.6 C 증가를 제공하였다. 보다 중요하게는, 안정화 돌연변이는 CD3에 대한 결합에 영향을 주지 않았다(도 5).

[0238] PSMA 및 CD3을 표적화하는 이중특이적 분자를 또한 이러한 새로운 항-CD3 scFv 분자를 사용하여 제조하여 존재하는 경우, 재지향된 T-세포 세포독성(RTCC) 활성에 대한 항-CD3 scFv에 대한 변화의 효과를 연구하였다. 본래 인간화된 작제물(DRA222)은 재지향된 T-세포 세포독성에서 매우 효율적이다(예를 들어, 미국 특허 제US 2014/0161800호 참고). 새로운 작제물을 유사한 활성을 나타내는 그의 능력에 대해서 시험하였다. 4종의 상이한 항-PSMA x 항-CD3 작제물을 TSC391, TSC392, TSC393 및 TSC394를 사용하여 제조하였고, 이들을 각각 TSC408, TSC409, TSC410 및 TSC411이라 명명하였다. 모든 4종의 작제물은 모 DRA222 scFv(TSC249)로 제조된 분자와 유사한 RTCC 활성을 가졌고(도 6), 이는 세포독성 활성뿐만 아니라 결합이 인간 T-세포와 대등하였음을 입증하였다.

[0239] **단계 4: 시노물거스 교차-반응성 및 활성을 회복시키기 위한 최적화 단계**

[0240] 본래 인간화된 작제물(DRA222)은 이중특이적 포맷으로서 사용되는 경우 시노물거스 원숭이 T-세포에 또한 결합하고, 표적 세포에 대해서 이의 세포독성 활성을 재지향시킨다고 이미 나타나 있다. TSC408, TSC409, TSC410 및 TSC411 모두를 시노물거스 T-세포를 사용하여 결합 및 세포독성 활성에 대해서 평가하였다. 예상치 못하게, TSC408, TSC409, TSC410 및 TSC411 모두는 시노물거스 원숭이 T-세포에 대해서 감소된 결합을 가졌고(도 7A 및 도 7B), DRA222를 함유하는 항-PSMA x 항-CD3 이중특이적 분자와 비교하는 경우 효과기 세포로서 시노물거스 T-세포를 사용하는 것은 RTCC 활성에서 상당한 감소를 가졌다(도 8A 및 도 8B). 이는 인간 T-세포와의 결합 및 활성이 DRA222를 함유하는 작제물과 직접 대등하기 때문에 예상되지 않았다.

[0241] 두 접근법을 사용하여 시노물거스 CD3에 대한 결합을 회복시켰다. 하나의 프레임워크에 특이적인 프레임워크 잔기가 결합에 대한 원인인지를 확인하기 위해서 하나의 접근법은 TSC394로부터의 경쇄를 DRA222로부터의 중쇄와 조합하는 것이었고, TSC394로부터의 중쇄를 DRA222로부터의 경쇄와 조합하는 것이었다. 제2 접근법은 TSC394의 경쇄 상의 위치 86 및 87에서 돌연변이 잔기를 복귀 돌연변이시키는 것이었다. 이들 두 위치에서의 잔기는 시노물거스 CD3에 대한 결합에 영향을 줄 수 있는 경쇄 CDR과 상호작용한다. 이들 변이체를 항-CD37 x 항-CD3 이중특이적 분자 내에 혼입하였다(표 10). 변이체, 특히 TSC455, TSC456 및 TSC452 중 일부는 포화 농도에서의 더 높은 수준의 결합에 의해서 반영되는 바와 같이, 항-CD37 x TSC394(TSC445)와 비교하는 경우 시노물거스 T-세포에 대해서 개선된 결합을 나타내었다(도 9). 시노물거스 RTCC 검정법을 또한 수행하였고, TSC456 및 TSC452는 CAS105에 대등한 활성을 가졌음을 나타내었다(도 10). 또한, 이들 분자는 DSC에 의해서 분석되는 경우 더 높은 Tm1에 의해서 나타난 바와 같이 CAS105와 비교할 때 우수한 열 안정성을 가졌다(표 11). DRA222 scFv, TSC455 scFv, 및 TSC456 scFv의 정렬을 도 13에 나타낸다.

표 10

최적화된 작제물의 제 5 라운드

항-CD3 작제물	항-CD37 X 항-CD3 이중특이적 분자의 설명
CAS105	항-CD37 x DRA222
TSC445	항-CD37 x TSC394
TSC452	항-CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)
TSC453	항-CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)
TSC454	항-CD37 x TSC394 E86D
TSC455	항-CD37 x TSC394 F87Y
TSC456	항-CD37 x TSC394 E86D F87Y

[0242]

표 11

이중특이적 작제물의 안정성

항-CD3 작제물	항-CD37 X 항-CD3 이중특이적 분자의 설명	T _m 1
CAS105	항-CD37 x DRA222	53.04
TSC445	항-CD37 x TSC394	55.45
TSC452	항-CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)	55.37
TSC453	항-CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)	56.54
TSC454	항-CD37 x TSC394 E86D	57.94
TSC455	항-CD37 x TSC394 F87Y	56.73
TSC456	항-CD37x TSC394 E86D F87Y	55.45

[0243]

[0244]

실시예 2. 저장 안정성에 대한 개선된 열 안정성의 영향

[0245]

원칙적으로, 개선된 열역학적 안전성을 갖는 단백질은 또한 저장 시에 응집에 대해서 더 저항성을 가질 것이고, 덜 안정한 단백질과 비교되는 향상된 저장 안정성을 가질 것이다. T_m에서의 인지되는 증가가 개선된 저장 안정성과 상관관계에 있는지를 결정하기 위해서, 표 10에 열거된 단백질을 2주에 걸쳐서 25℃에서 PBS 중에서 저장 안정성에 대해서 평가하였다.

[0246]

각각의 단백질을 분취용 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 PBS 중에서 완충제 교환하였고, 단백질 농도를 1 mg/ml로 조정하였다. 평가하고자 하는 모든 단백질에 대해서, 각각 대략 120μl를 함유하는 4개의 바이알을 제조하였다. 각각의 안정성 시간 지점에서 하나의 바이알을 사용하였다. PBS로 평형화되고, 280nm에서 흡광도를 측정하는 분석용 크기 배제 HPLC 칼럼 상에서 25μl(또는 25μg)를 분석함으로써 순도를 결정하였다. 각각의 작제물에 대해서 각각의 시간 지점에서 3회 주입을 수행하였다. SEC 방법의 완결 이후에, 애질런트 켐스테이션(Agilent ChemStation) 소프트웨어를 사용하여 크로마토그래프를 적분하였다. 무손상 분자의 피크 면적을 총 피크 면적으로 나누고, 그 다음 100을 곱함으로써 각각의 단백질의 백분율 순도를 계산하였다.

[0247]

(무손상 분자의 피크 면적) / (총 피크 면적) x 100 = %순도

[0248]

기록된 순도는 동일한 바이알로부터의 3회의 주입으로부터 얻은 값의 평균이었다. 전형적으로 T=0, 3, 7 및 14 일에 순도를 결정하였다. 순도 값을 시간의 함수로서 그래프 상에 플롯팅하고, 선형 회귀 분석을 수행하였다. 순도의 비율을 나타낸 회귀 선의 기울기는 각각의 단백질에 대해서 감소하였다. 순도 감소 비율을 사용하여 순도의 2% 감소를 유발할 저장 일수를 추정하였다. 2% 감소를 유발한다고 추정된 날짜의 최대일에서 최소일까지 그것을 순위매김으로써 상이한 변이체의 안정성을 비교하였다. 분석간 변동성을 줄이기 위해서, 저장 안정성 값을 상이한 실험에서 비교하지 않았고, 동일한 실험군 내의 작제물을 서로에 대해서만 순위매겼다.

[0249]

모든 새로운 분자는 CAS105와 비교할 때 25℃에서 PBS 중에서 우수한 용액 안정성을 나타내었다(도 11). 응집물의 형성까지의 시간을 각각의 작제물에 대해서 계산하였다(표 12).

표 12

25 °C에서의 상대적인 저장 안정성

항-CD3 작제물	항-CD37 x 항-CD3 이중특이적 분자의 설명	2% 감소까지의 일수
CAS105	항-CD37 x DRA222	4
TSC445	항-CD37 x TSC394	8
TSC450	항-CD37 x TSC313	12
TSC451	항-CD37 x TSC316	12
TSC452	항-CD37 x (TSC394VL+H4)	7
TSC453	항-CD37 x (TSC394VH+L1)	8
TSC454	항-CD37 x TSC394 E462D	7
TSC455	항-CD37 x TSC394 F463Y	10
TSC456	항-CD37 x TSC394 DY	10

[0250]

[0251] 이 데이터는 거의 모든 작제물이 본래 항-CD3 scFv를 함유하는 작제물(DRA222)과 비교하는 경우 25°C에서 2배 이상의 저장 안정성 증가를 가졌음을 나타내었다.

[0252] 실시예 3. 혈청 안정성에 대한 개선된 열 안정성의 영향

[0253] 저장 안정성과 유사하게, 더 높은 열역학적 안정성을 갖는 분자는 또한 단백질 가수분해에 빈번하게 더 저항성이었고, 이는 인간 혈청에서 안정성을 개선시킬 수 있다. 이는 결국 전체 혈청 약동학 및 치료제의 전체 노출을 개선시킬 수 있다.

[0254] 열역학적 안정성의 개선이 모든 혈청 안정성에 영향을 주는지를 시험하기 위해서, 안정화된 항-CD3 scFv 분자 중 하나(TSC394 F463Y)를 항-ROR1 x 항-CD3 이중특이적 분자(ROR193)와 관련하여 혈청 안정성에 대해서 평가하였다. 본래 항-CD3 scFv, DRA222를 함유한 유사한 이중특이적 분자(ROR133)를 또한 유사하게 평가하였다. ROR1-결합 도메인을 생성하는 데 사용된 모 토끼 항-ROR1 항체 R11은 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2013/0251642호 및 문헌[Yang et al., PLoS ONE 6(6): e21018 (2011)]에 기술되어 있다.

[0255] 무작위 건강한 기증자에 의해서 기증된 인간 혈청을 레드/그레이 바큐타너(Red/Grey Vacutanor)(BD# 367988)에 수집하였고, 공급원 제안된 프로토콜에 따라서 제조하였다. 시험 물품을 무균 PCR 튜브 내에서 1 μM의 농도로 50 μl 혈청 중에 스파이킹시키고, 최대 21일 동안 가습 37°C 조직 배양 인큐베이터 내에서 인큐베이션시켰다. 구체적인 시간 지점은 21, 14, 7, 3 및 0일이었다. 샘플을 "검정 21일"로 시작하는 역 시계 순서로 인큐베이션시키고, 모든 샘플을 실시예 1에 상기에 열거된 프로토콜에 따라서 "실험 0일"에서 인큐베이션 종료 시에 크롬 방출 RTCC 검정법을 사용하여 동시에 평가하였다. EC50 값을 각각의 시간 지점에서 샘플을 사용하여 수행된 적정 곡선으로부터 피팅하고, 0일에 각각의 작제물에 대해서 측정된 EC50 값에 대해서 정규화하였다.

[0256] 시간에 따른 EC50 값은 ROR133 대 ROR193의 혈청 안정성 관측치에 대해서 극적인 차이를 나타내었는데(도 12), ROR133의 경우 21일 걸친 EC50 관측치는 2.5배 감소하였지만, ROR193의 경우 EC50는 약간 변화되었다. 이는 열역학적 안정성의 약간의 변화가 혈청 안정성에 대해서 뚜렷한 영향을 가질 수 있음을 나타낸다.

[0257] 실시예 4. 단백질 발현 및 품질에 대한 개선된 열역학적 안정성의 영향

[0258] 이전에, 단백질 생산 동안 고분자량 응집물의 생산에 의해서 측정된 바와 같이, 열역학적 안정성의 개선이 단백질 발현 및 전체 단백질 품질의 개선을 유발할 수 있다는 것을 또한 발견하였다.

[0259] 항-CD3 scFv 영역의 개선된 열역학적 안정성이 개선된 단백질 발현 또는 단백질 품질로 번역되었는지를 시험하기 위해서, 항-CD3 도메인 중 하나(TSC394DY)를 각각 동일한 항-ROR1 scFv임을 특징으로 하는, 항-ROR1 x 항-CD3 이중특이적 분자의 5종의 상이한 쌍과 관련하여 DRA222와 비교하였다(표 13).

표 13

상대적인 발현 및 단백질 품질

BD 쌍	작제물 ID	CD3 결합 도메인	발현 (ug/mL)	%개선	SEC (사후- Prod)	% HMW 응집물	% 감소 응집물
A	ROR134	DRA222	26		78	22	
	ROR189	TSC394DY	37	42%	89	11	50%
B	ROR154	DRA222	16		91	9	
	ROR185	TSC394DY	26	63%	94	6	33%
C	ROR179	DRA222	14		83	17	
	ROR186	TSC394DY	27	93%	88	12	29%
D	ROR181	DRA222	25		81	19	
	ROR191	TSC394DY	33	32%	90	10	47%
E	ROR182	DRA222	16		90	10	
	ROR192	TSC394DY	21	31%	92	8	20%

[0260]

[0261]

각각의 분자 쌍을 사용한 경우, 안정화된 항-CD3 scFv(TSC394DY)를 특징으로 하는 작제물을 사용하여 전체 단백질 발현의 더 높은 역가 - 31% 내지 93% 증가 -가 인지되었다. 또한, 각각의 분자 쌍 내에서, 안정화된 항-CD3 scFv를 특징으로 하는 작제물은 단백질 A 정제 이후에 더 낮은 수준의 고분자량 응집물을 가졌다(여기에서든 응집물 수준이 20% 내지 50% 감소됨). 이는 안정화된 항-CD3 scFv의 포함이 본래 항-CD3 scFv와 비교하는 경우 개선된 단백질 발현 및 개선된 단백질 품질을 초래할 수 있음을 확인해 준다.

[0262]

실시예 5. 항-PSMA X 항-CD3 결합 분자의 안정성 및 약동학에 대한 안정화된 항-CD3 결합 도메인의 효과

[0263]

이중특이적 결합 분자의 안정성 및 약동학에 대한 안정화된 항-CD3 scFv의 효과를 시험하기 위해서, TSC266의 PSMA-결합 도메인(DRA222 CD3 결합 도메인을 포함하는 항-PSMA X 항-CD3 이중특이적 분자)을 TSC456 항-CD3 scFv를 사용하여 이중특이적 분자 내에 전달하였다. 이러한 이중특이적 분자를 TSC471이라 지칭한다. BALB/c 마우스에게 TSC266 및 TSC471를 대략 10mg/kg으로 정맥내 투여하였다. TSC266을 PBS 중에 희석시키고, TSC471을 모든 희석물에 대해서 사용된 제형 완충제(5mM 석시네이트, 6.5% 수크로스, 0.02% 트윈(Tween)80, pH 4.8) 중에 희석시켰다. 혈청을 3마리의 동물로부터 10개의 시간 지점(n = 총 30)에서 수집하였다. 시간 지점은 이중특이적 분자의 투여 후 15분, 및 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336, 및 504시간이었다. 말단 블리드(terminal bleed)를 사용하여 더 큰 체적을 수집하였다. 항-PSMA 결합 도메인을 포획하고, 항-CD3 결합 도메인을 검출하는 ELISA 방법을 사용하여 혈청 농도를 결정하였다. 시간에 따른 혈청 농도를 사용하여 비-구획 분석(NCA) 및 구획 분석에 의해서 약동학적 (PK) 파라미터 추정치를 결정하였다. 후반 시간 지점으로부터의 혈청 샘플을 또한 각각의 이중특이적 분자 +/- 바이오틴을 사용하는 표준 브릿징 ELISA를 사용하여 항-약물 항체에 대해서 시험하였다.

[0264]

보다 구체적으로, 하기 ELISA 방법을 사용하였다. 각각의 작제물의 항-PSMA 부분을 포획하기 위해서 마우스 단클론성 항체(mAb 1H5)로 코팅된 96-웰 플레이트를 사용하여 항-PSMA X 항-CD3 이중특이체의 농도를 결정하였다. 항-CD3-결합 도메인(mAb 5H5)을 표적으로 하는 바이오틴 접합된 마우스 단클론성 항체를 사용하여 작제물의 나머지 단부를 검출하였고, 따라서 무손상 단백질 만이 이러한 ELISA 방법을 사용하여 측정되었다. 혈청 샘플 및 검정 대조군으로부터의 결합된 면역 복합체를 정량분석하기 위해서, 중합된 호스래디쉬 퍼옥시다제(폴리 HRP) 및 플루오로제닉 퍼옥시다제 기질을 사용하였고, 결과를 형광 플레이트 판독기 상에서 측정하였다. 표준 곡선을 사용하여 ELISA 희석제 중에 스파이킹된 적절한 PSMA 이중특이적 작제물의 다양한 알려진 농도로 이루어진 혈청 농도를 계산하였다. 소프맥스(SOFTMAX)^(등록상표) 프로 소프트웨어를 사용하여 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 표준품 및 시험 샘플에 대한 혈청 농도, 뿐만 아니라 정밀도(precision) 및 정확도(accuracy)를 계산하였다.

[0265]

이 연구의 결과를 도 14 및 도 15에 나타낸다. 포에닉스(Phoenix)-64 윈논린(WinNonLin) 소프트웨어를 사용한 비구획 분석(NCA)에 의해서, TSC471은 TSC266보다, 반감기가 약 2배 향상되었고, 클리어런스 파라미터가 3 내지 4배 감소하였다. TSC471의 Fc는 개선된 안정성을 가지면서 TSC266의 기능적 특징(ADCC 또는 CDC 활성 없음, 동등한 FcRn 결합)을 유지하였다. TSC471의 Fc는 CH2 도메인의 안정성 개선된 버전을 포함한다. 이 돌연변이는 분자의 '234-236' 영역이 TSC266 Fc에서와 동일하지만, TSC471 Fc는 CDC 영역에서 감소된 수의 돌연변이를 갖고,

널) Fc CH2에서 발견되는 3종이 모두 아닌, K322A 돌연변이 만을 유지한다. TSC471의 항-CD3 scFv는 인간 T-세포 및 시노물거스 T-세포에 대한 결합 및 활성을 유지하였다. TSC471에서 사용된 링커는 CHO 프로테아제에 대해서 향상된 내성을 가졌고, 다른 PTM은 N-연결된 글리코실화 부위를 함유하지 않는다.

실시예 6. 항-ROR1 X 항-CD3 결합 분자의 약동학에 대한 안정화된 항-CD3 결합 도메인의 효과

덜 안정한 DRA222 CD3 결합 도메인 또는 더 안정한 TSC456 CD3 결합 도메인을 함유하는 항-ROR1 x 항-CD3 이중특이적 분자의 약동학을 비교하였다. 하기 작제물을 평가하였다 작제물의 서열을 표 14에 제공한다.

작제물	항-ROR1	항-CD3
ROR206 (CHO 주: ROR206a)	결합 도메인 A	DRA222
ROR207 (CHO 주: ROR207a)	결합 도메인 A	TSC456
ROR208 (CHO 주: ROR208a)	결합 도메인 B	DRA222
ROR209 (CHO 주: ROR209a)	결합 도메인 B	TSC456

NSG 마우스에게 항-ROR1 X 항-CD3 이중특이체를 대략 10mg/kg으로 정맥내 투여하였다. 모든 이중특이체를 PBS 중에 희석시켰다. 투여-후 10개의 시간 지점뿐만 아니라 투여-전 하나의 시간 지점(n = 각각의 작제물에 대해서 30)에서 혈청을 3마리의 동물로부터 수집하였다. 시간 지점은 이중특이적 분자의 투여 후 15분, 및 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336, 및 504시간이었다. 말단 블리드를 사용하여 더 큰 체적을 수집하였다. 무손상 분자를 검출하기 위해서 ELISA 방법을 사용하여 혈청 농도를 결정하였다. 시간에 따른 혈청 농도를 사용하여 비-구획 분석(NCA) 및 구획 분석에 의해서 PK 파라미터 추정치를 결정하였다.

보다 구체적으로, 하기 ELISA 방법을 사용하였다. 각각의 작제물의 항-ROR1 부분을 포획하기 위해서 ROR1 ECD-AFH(ROR177)로 코팅된 96-웰 플레이트를 사용하여 항-ROR1 X 항-CD3 이중특이체의 농도를 결정하였다. 항-CD3-결합-도메인(mAb 5H5)을 표적으로 하는 바이오틴 접합된 마우스 단클론성 항체를 사용하여 ROR 작제물의 나머지 단부를 검출하였고, 따라서 무손상 단백질 만이 이러한 ELISA 방법을 사용하여 측정되었다. 혈청 샘플 및 검정 대조군으로부터의 결합된 면역 복합체를 정량분석하기 위해서, 중합된 호스래디쉬 퍼옥시다제(폴리 HRP) 및 플루오로제닉 퍼옥시다제 기질을 사용하였고, 결과를 형광 플레이트 판독기 상에서 측정하였다. 표준 곡선을 사용하여 ELISA 희석제 중에 스카이킹된 적절한 ROR작제물의 다양한 알려진 농도로 이루어진 혈청 농도를 계산하였다. 소프맥스^(등록상표) 프로 소프트웨어를 사용하여 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 표준품 및 시험 샘플에 대한 혈청 농도, 뿐만 아니라 정밀도 및 정확도를 계산하였다.

이 연구의 결과를 도 16, 17A 및 17B에 나타낸다. NCA 및 구획 분석에 의하면, ROR209a는 가장 긴 반감기를 가졌다. ROR207a는 두 분석 방법에 의해서 가장 낮은 클리어런스 및 체적 추정치를 가졌다. DRA222 CD3 결합 도메인을 갖는 항-ROR1 이중특이체 둘 모두는 더 짧은 반감기 및 더 신속한 클리어런스 파라미터를 가졌다. 특히, 개선된 항-CD3 결합 도메인을 갖는 작제물(TSC456)은 덜 안정한 항-CD3 결합 도메인을 갖는 것(DRA222)보다 더 우수한 약동학을 가졌다.

실시예 7. 항-ROR1 X 항-CD3 결합 분자의 생체내 효능에 대한 안정화된 항-CD3 결합 도메인의 효과

MDA-MB-231 세포를 기증자 T-세포 및 마트리겔과 함께 혼합하고, 연구 0일에 NOD/SCID 마우스의 옆구리에 이식하였다. 각각의 군은 N=5마리 동물을 함유하였고, 하나의 기증자로부터의 T-세포를 가졌다. 도 18은 실시예 그 래프를 나타내는데, 이것은 기증자 T-세포에 의한 종양 성장에 대한 T-세포의 최소 영향을 나타낸다. 동물을 PBS 또는 30 μ g 또는 3 μ g의 ROR208(DRA222 항-CD3 결합 도메인) 또는 ROR209(TSC456 항-CD3 결합 도메인)로 처리하였다. 그 용량을 0, 4, 및 8일에 투여하였다. 종양 성장을 연구 시간에 걸쳐서 캘리퍼로 측정하였다.

ROR 이중특이체 둘 모두로의 처리 후에 종양 성장의 상당한 저해가 인지되었다. 종양 만을 비교할 때 기증자로부터의 T-세포를 사용한 경우 종양 성장의 어떤 상당한 변화도 인지되지 않았다(도 18). 어떤 용량 수준에서도 ROR209와 비교할 때 ROR208로 처리된 동물들 사이에서 어떤 상당한 변화도 없었으며, 이는 안정성 개선된 항-CD3 결합 도메인이 비-안정성 항-CD3 결합 도메인과 동일한 효력을 가졌음을 나타낸다.

[0275] 실시예 8. 항-ROR1 X 항-CD3 결합 분자의 생체내 효능에 대한 안정화된 항-CD3 결합 도메인의 효과

[0276] 카수미-2 세포를 기증자 T-세포 및 마트리겔과 함께 혼합하고, 연구 0일에 NOD/SCID 마우스의 옆구리에 이식하였다. 각각의 군은 N=10마리 동물을 함유하였고, 하나의 기증자로부터의 T-세포를 가졌다. 동물을 도 19에 나타낸 바와 같이 PBS 또는 30 μ g, 3 μ g 또는 0.3 μ g의 ROR243(TSC456 항-CD3 결합 도메인)으로 처리하였다. 그 용량을 0, 4, 및 8일에 투여하였다. 투여 경로는, 하나의 군(여기서 투여는 피하(SC)임)을 제외하고는 정맥내(IV)였다. 도 19는 검정의 결과를 나타낸다. 종양 성장을 연구 시간에 걸쳐서 캘리퍼로 측정하였다.

[0277] ROR243의 부재 하에서 T-세포의 존재, 또는 T-세포의 부재 하에서 ROR243으로의 치료에서는 종양 성장의 저해가 인지되지 않았다. 종양 성장의 상당한 저해는 0.3 μ g/용량에서 인지되었으며, 이는 용량 의존적인 적정을 가졌다. 투여 경로에서의 차이는 인지되지 않았다.

표 14

결합 도메인 및 폴리펩타이드 서열 및 성분

Fc DRA222(TSC311 또는 TSC312)의 DNA 서열:

```
atgggaagcac cagcgacgct tctcttctc ctgctactct ggctccagga taccaccggg 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcacacgt gccagcacc tgaagccgcg 120
gggtgcaccgt cagttctctt cttccccca aaacccaagg acacctcat gatctcccg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactgtgtag tggacggcgt ggagggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggagggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgctgcgcg ggtcttccaa aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaacc 420
atctccaaag ccaaggggca gccccagaga ccacagggtg acacctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaagctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
ccctgtctgg actccgacgg ctccttctc cttctacaga agctcacgt ggacaagagc 660
agggtggcagc agggggaagc cttctcagc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctcgc aattctcagg tccagctggt ggagctctgg 840
ggcggagtggt tgcagcctgg ggcgtcactg agcgtgtctt gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ctgggttaagg caggccctct gacaaggctt ggaatggatt 960
ggatcacatta atcctagcag tgccttactt aattacaatc agaaattcaa ggacaggctc 1020
acaatcagcg cagacaaatc caaggagcaca gcccttctgc agatggacag cctgaggccc 1080
gaggacacgg gcgtctattt ctgtgcacgg ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggac tccgtcact gtctctagcg gtggcgaggc gtcgtggggg 1200
ggcggatccg gaggtgggtgg cttctgcaca gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc 1260
ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgtaat 1320
tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggcccca aaagatggat ttatgactca 1380
tccaaactgg cttctggagt cctgtctgc ttcagtgcca gtgggtctgg gaccgactat 1440
acctcacaa tcagacgct gcagccgaa gatcttccca cttattactg ccagcagttg 1500
agtcgtaacc caccacggt cggagggggg accaagctac aaattacatc ctcacgctaa 1560
```

(서열번호 1)

신호 서열은 잔기 1 내지 60이다. Fc 영역은 잔기 61 내지 763이다. 링커는 754 내지 816이다. 항-CD3 scFv는 817 내지 1560이다.

Fc DRA222(TSC311 또는 TSC312)의 성숙 단백질 서열

```
EPKSSDKHTH CPFCFAPEAA GAPSVFLFFP HPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NMYVDGVEVH NAKTHFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAEQGPFE PQVYTLFPSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNVKITT 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSQ SVMHEALHNH YTQESLSLSP GQRHNSSSLN 240
TGTQMAGHSF NSQVQLVESG GGVVQPGKSL RLSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300
GYINPSSAIT NYNQKFKDRF TISADKSEST AFLQMDSLRP EDTGVYFCAR PQVHYDYNMF 360
PYWGQGITPV TSSGGGGSGG GSGGGGSAQ DIQMTQSPFS LSASVGDRTV MTCASSSSVS 420
YMQWYQQKFG KAPKRWIYDS SKLASGVPAR FSGSGSGTDY TLTISSLQPE DFATYYCQQW 480
SRNPFTFGGG TKLQITSSS 499
```

(서열번호 2)

Fc H7L1(TSC313)의 DNA 서열:

```
atgggaagcac cagcgacgct tctcttctc ctgctactct ggctccagga taccaccggg 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcacacgt gccagcacc tgaagccgcg 120
gggtgcaccgt cagttctctt cttccccca aaacccaagg acacctcat gatctcccg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactgtgtag tggacggcgt ggagggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggagggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
```

[0278]


```

ggcCaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacagggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgccctg tcaaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccggtgctgg actccgacgg ctccctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttccctgaat 780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagctctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggctctct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tggatggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgct catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtc actatgata caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggac cctggtcacc gtctctctag gtggaggcgg ttccaggcggg 1200
tatggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctc 1260
ccaagcagcc ggtctgcaag cgtgggggac aggttcacca tgacctgag tggcagctca 1320
agtgaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaaactgc tctggagtc cctgctcgt tcaaggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccttcacaa cagcagcctg cagcccgagg atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgttaacc acccagcttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tcagctaa

```

(서열번호 3)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다. Fc 영역은 잔기 61 내지 763 이다. 링커는 764 내지 816 이다. 항-CD3 scFv 는 817 내지 1569 이다.

Fc H7L1(TSC313)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKIHT CPPCPAPEAA GAFSVLFFP KFKDTLMISR TPEVTCVVD VSHEDFEVKF 60
NWVVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP 180
PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNV YTQKSLSLSP GQRHWNSSLN 240
TGTQMAHASP NSQVQLVQSG AEVEKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGGGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTSDTSIST AYMELSLRLS DDAVYVCAR PQVHYDINGF 360
PYWGGTLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSDDIQMQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPTTF GGGTKLQITS SS 502

```

(서열번호 4)

Fc H7L4 의 DNA 서열(TSC314):

```

atggaaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctccagga taccaccggt 60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
gggtgcaccgt cagttctctc ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 180
acccttgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaagtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgttc tgcaccagga ctggtgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacagggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgccctg tcaaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccggtgctgg actccgacgg ctccctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttccctgaat 780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagctctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggctctct gcaaggcttc tggatacacc 900

```

```

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtc tggatggatg 960
ggatataatta atcttagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagttcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctgggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggga 1200
ggatggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggctggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tggcagctca 1320
agtgttaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggtctccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggcctc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacttic ggcggaggga ccaagtgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1572

```

(서열번호 5)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

Fc H7L4(TSC314)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKIHT CFFCPAPEAA GAPSVFLFFP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GRAYACAVSN KALPAIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTQNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHMH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMGHSP NSQVQLVQSG AEVKKFGASV KVSCKASGT FTRSTMHWVR QAPGGGLEWM 300
GYINPSSAYT NINQKFKDRV TMTDTSIST AINELSLRLS DDAVYYCAR PQVHYDINGF 360
FYWGGTLVT VSSGGGSGSG GSGGGGSGSG GSGEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYMDWYQQ KFGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFLTITSSL EPEDFAVYYC 480
QQWGRNPFTF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 6)

Fc H7L5(TSC315)의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tggccaccgt gccacgcacc tgaagccgcg 120
ggatgcaccgt cagttctctc ctctccccc aaccccaagg acaccctcat gatctcccg 180
acccttgagg tcacatgcgt ggtgggtggc gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctgctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatecccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgccctg tcaaaagctt ctatccaagc 540
gacatgcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
ccgtgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcacctg gacaaagagc 660
aggtggcagc aggggaaact ctctcatgct tccgtgatgc atgaggtctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagttctgg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctctt gcaaggtctc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtc tggatggatg 960
ggatataatta atcttagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagttcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctgggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggga 1200
ggatggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggctggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatctctcc tgtctgcctc ttagggagac agagtcacca tcaattgcag tggcagctca 1320
agtgttaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctcaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagctctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

```


caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggccggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(서열번호 7)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

Fc H7L5(TSC316)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKHT CFPAPAFAA GAPSVFLFFP KFKDTLMISR TFEVICVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTNPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDLNL GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTP 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQGGNVFSC SVMHEALHWH YTKSLSLSP QRHNHNSLN 240
TGTQMAHSHF NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCHASGHT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NINQKFKDRV TMTDTSIST AVMELSRRLS DDTAVYYCAR PQVHYDINGF 360
PYWQGTILVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDQMTQS FSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMDWVQQ KPGELPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFLTITSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(서열번호 8)

Fc H8L1(TSC316)의 DNA 서열:

atgggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggg 60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccacgt gccacgacc tgaagccgcg 120
ggctgcacgt cagcttctct ctccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 180
accctcagg tcacatcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt gtaggtgcat aatgccaa caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaac 540
gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctctctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
agggtggcagc aggggaactc ctctctatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgacga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttccctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctcg gacaaggctt tgagtggatg 960
ggatatacta atcctagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gcccaaggaa cctgggtcacc gtctctctcag gtggaggcgg ttcaggcggga 1200
ggtggatccg gcgggtggcg atcgggtggc ggcgggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtgaagt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgaactcat ccaaaactggc ttctggagtc cctgtctcgt tcagtgccag tgggtctggg 1440
accgactata ccttcacaat cagcagcctg cagcccggaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagctgga gtcgtaaccc acccaggttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1560

(서열번호 9)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

Fc H8L1(TSC316)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKHT CFPAPAFAA GAPSVFLFFP KFKDTLMISR TFEVICVVVD VSHEDPEVKF 60

```

NWVVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GHAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLFPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFTPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVESC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKFGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTDRTSTST VMELSSLSRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNF 360
PYWGQGLTIVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYNNWYQQ KFGKAFKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPTTF GGGTKLQITS SS 502

```

(서열번호 10)

Fc H8L4(TSC317)의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctct ctgctactct ggcctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcacaccgt gccacgacc tgaagccgcg 120
gggtgcaccgt cagctttctt ctccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg 180
acccttgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg ggagggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcgaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc ccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
cccgctgctg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
agggtggcagc aggggaacgt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaaact agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagctctgg 840
gctgaggtga agaagccgg ggcctcagtg aaggtttctt gcaaggcatc tggataacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcttagcag tgccttatac aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca ggagacacgt cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtec actatgatta caacggggtt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctggtcacc gtctctctcag tggagggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcgggtggcg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagctc 1260
ccagccacc cgtctttgtc tccaggggaa agagccacc cttctcgag tccagctca 1320
agtgaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggtctccag gctctcacc 1380
tatgactcat ccaactggc tcttggcacc ccagccaggt tcagtgagcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtctgaacc acccacttcc ggcggagggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1572

```

(서열번호 11)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

Fc H8L4(TSC317)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CFPCEPFEAA GAPSVFLFFP KFKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWVVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GHAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLFPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFTPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVESC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKFGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTDRTSTST VMELSSLSRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNF 360
PYWGQGLTIVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420
SVSYNNWYQQ KFGQAFRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFLTITSSL EPEDFAVYYC 480

```


QQWSRNPTTF GGGTIVEIKR SSS
(서열번호 12)

503

Fc H8L5(TSC318)의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgacagct tctcttctct ctgtactctt ggctcccgaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcaccacgt gccagcacc tgaagccgcg	120
gggtgcaccgt cagctctctt ctctcccca aaacccaagg acacctcat gatctcccg	180
acccctgagg tcacatgctt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt gggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg gggagagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgctgtgct ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaaaggcca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaagctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtgagg gaggcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgctt	600
ccctgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc aigagctctt gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagcg acaacaattc tctctgaat	780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg	840
gctgaggtga agaaagcctgg ggcctcagtg aagggttctt gcaaggcctc tggataacc	900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcca cagcccccct gacaaggcgt tgagtgatg	960
ggatacatta atcctagcag tgccttatac aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtctaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt	1140
ctttactggg gccaaaggaa cctggtcacc gtctctcagc gtggagcggg ttcaggcggg	1200
gggtggatcc gcgggtggcg atcgggtggc ggcggtatct acatccagat gaccacgtct	1260
ccatctctcc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcaattgcag tggcagctca	1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gctcctgac	1380
tatgaactcat ccaaaactgc ttctgggtgc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg	1440
acagatttca ctctcaccat cagcagctct caacctgaag attttgcaac ttactactgt	1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaagtgga gatcaaacgg	1560
tctccagct aa	1572

(서열번호 13)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

Fc H8L5(TSC318)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT CFFCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVEF	60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT	120
ISKARGQPRE PQVYTLFPSR DELTKNQVSL TCLVKGFTPS DIAVEWESNG QFENNYKTFP	180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SIVMHEALHNH VTQKSLSLSP GQRHNNSSLN	240
TGTQMAGHSF NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM	300
GYINPSSAYT MYNQKFKDRV TMTSDTSTST VMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNQF	360
PIWGQGLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS	420
SVSYMNYVQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFILTISSL QPEDFATYYC	480
QQWSRNPTTF GGGTIVEIKR SSS	503

(서열번호 14)

Fc H9L1(TSC319)의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgacagct tctcttctct ctgtactctt ggctcccgaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcaccacgt gccagcacc tgaagccgcg	120
gggtgcaccgt cagctctctt ctctcccca aaacccaagg acacctcat gatctcccg	180

```

acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgctgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaagctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgctgctg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc agggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagggc acaacaattc ttcctgaat 780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aatctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggccctcagt aaggcttctt gcaagccttc tggctacac 900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc cagcccccgc gacaaaagct tgagtggatg 960
ggatatacta atctatgacg tcttataact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accattacca ggagacacatc cgcgagcaca gcttataagg agctgagcag cctgagatct 1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gcccaaggaa cctggtcacc gtctctcag gtggagcggg ttcaggcggc 1200
gggtggatccg ggcgtggcgg atcgggtggc ggccggtctg acatccagat gaccagctc 1260
ccaagcagcc gtctgcaag cgtggggggc aggggtcacc tgcctgcag tgcagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccacgag aagccgggca agcccccac aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggagtc cctgctcgtc tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata cctcacaat cagcagcctg cagcccgaa atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccagttc ggaggggggg ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1580

```

(서열번호 15)

전체 서열은 장기 1 내지 60 이다.

Fc H9L1(TSC319)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CFFCPAFEEA GAPSVLFFP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREQK YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIKT 120
ISKARGQPRE PQVYTLFPPR DELTKNQVSL TCVLKGFITP DIAVEWESNG QFENNYKTTT 180
FVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQGGNVFSC SVMHEALHNH VTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSF NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300
GYINPSSAYT MNQKFKDRV TITRDTAST AYMELSSLRS EDTAVVYCAR PQVHYDINGF 360
FTWQGTLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QFEDFATYYC 480
QQWSNRNPITF GGGTKLQITS SS 502

```

(서열번호 16)

Fc H9L4(TSC320)의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggg 60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcaccacgt gccccagacc tgaagccgcg 120
ggctcaccgt cagttctctc ctctcccaca aaacccaagg acacctcat gatctcccg 180
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgctgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaagctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgctgctg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc agggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

```


tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat	780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagctcggg	840
gctgaggtga agaaagcctgg ggccctcagtg aaggtttctt gcaaggcttc tggctacacc	900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct ttagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc	1020
accattacca gggaacacatc cgcgagcaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaaggaa cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggga	1200
gggggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggccgatctg aaattgtgtt gacacagctt	1260
ccagccacc cttctttgtc tccaggggaa agagccacc tctcctgcag tggcagctca	1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggcctccag gctcctcctc	1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggcacc ccagccaggt tcagtgagcag tgggtctggg	1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgagcag ttattactgt	1500
cagcagtgga gtcgttaacc acccacttcc ggccggaggga ccaagggtgga gatcaaacgg	1560
tcctccagct aa	1572

(서열번호 17)

신호 서열은 상기 1 내지 60 이다.

Fc H9L4(TSC320)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVLFPP KFKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKE	60
INWVVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GLAYACAVSN KALPAPIEKT	120
ISKAKGQPRE PQVYTLPTSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP	180
PVLDSGDSFF LYSLETVDSK RWQKGNVFSC SVMHEALHNN YTKSLSLSP GQRHNSSLN	240
TGTQMAHSP NSQVQLVQSG AEVEKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM	300
GYINPSSAYT NYNKFKDRV TITRDTAST AYNELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDINGF	360
PYWQGLTVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS	420
SVSYNMYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI FARFSGSGSG TDFLTISL EPEDFAVYYC	480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS	503

(서열번호 18)

Fc H9L5(TSC321)의 DNA 서열:

atgggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggg	60
gagcccaaat cttctgacaa aactcaacac tgcctaccgt gccacgaccc tgaagccgcg	120
gggtcacccgt cagctcttctt cttcccccca aaacccaagg acacccctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aaactggtagc tggacggcgt ggagggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cagagaaaacc	420
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acacccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcttgg tcaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgcgg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	600
ccgtgtctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc agggggaact cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat	780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagctcggg	840
gctgaggtga agaaagcctgg ggccctcagtg aaggtttctt gcaaggcttc tggctacacc	900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct ttagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc	1020
accattacca gggaacacatc cgcgagcaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaaggaa cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggga	1200

```

ggcggatccg ggcgtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccatccctccc tgtctgcatc ttagggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gctcctgctc 1380
tatgactcat ccaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaacct cagcagcttg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtggg gtcgtaaccc acccaacttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

```

(서열번호 19)

상호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

Fc H9L5(TSC321)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CPFCPAPEAA GAFSVFLTFP KFKDILMISR TFEVTCVVVD VSHEDPEVEK 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDLN GKAYACAVSN KALPAIEKT 120
ISKAKGQFRE PQVTLPFSR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QFENNYKTTP 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQGNVFSQ SVMHEALHWH YTKSLSLSP QQRHNVSSLN 240
GTQMGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGIT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300
GVINPSSAYT NVNQKFKDRV TITRDTAST AYMLSSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDINGF 360
PIWGQGITLVY VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYNWNVQQ KFGKAPKLLI YDSKSLASGV PSRFSGSGSG TDFLTITSSL QFEDFATYYC 480
QQWSRNPTTF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 20)

Fc H10L1(TSC322)의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggcctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tggccaccgt gccccagcacc tgaagcccg 120
ggcgcaccgt cagctctctc ctctccccc aaacccaagg acaccctcat gatctcccg 180
acccttgagg tcacatgctg ggtgggtggc gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtagc tggacggcgt gtaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg gtagggagcag 300
tacaaacgca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgctg ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaagctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
cccgctctgg actccgacgg ctctctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaaagc 660
aggtggcagc agggggaact ctctctatgc tccgtgatgc atgaggtctc gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtctctgggt aaggtctctc gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga cagcccccgt gacaaggctc tgagtggatg 960
ggatacatta atcttagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gccctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctgggtcac gtctctctcag gtggagggcgg ttccaggcgg 1200
ggcggatccg ggcgtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagt acatgaactg gfacccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaactggc ttctggagtc cctgctcgtc tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccttcacaat cagcagcctg cagcccggaag atttgcacac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccaacttc gtagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

```

(서열번호 21)

상호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

Fc H10L1(TSC322)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT	CFPCPAFEAA	GAPSVFLFFP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	60
NWVVDGVEVH	NAKTKFREEQ	YNSTRVVS	LTVLHQDWLN	GKAYACAVSN	KALPAPIEKT	120
ISKAKGQFRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL	TCLVKGFTPS	DIAVEWESNG	QFENNVKITYP	180
PVLDSGGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFS	SVNHEALHNH	YTQESLSLSP	GQRHNNSSLN	240
TGTQMAHSP	NSQVQLVQSG	AEVKKFGSSV	KVSKASGGT	FSRSTMHWVR	QAPGQGLEWM	300
GYINPSSAYT	NYNQKFKDRV	TITADKSTST	AYMELSSLR	EDTAVYYCAR	PQVHYDINGF	360
PYWGQGLT	VSSGGGGSGG	GGSGGGSGG	GGSDIQMTQS	PSSLSASVGD	RVTMTCSASS	420
SVSYNMYQQ	KPKHAPKRWI	YDSSKLASGV	PARFSGSGSG	TDNLTITSS	QPEDFATYYC	480
QQWSRNPFTF	GGGTLQITS	SS				502

(서열번호 22)

Fc H10L4(TSC323)의 DNA 서열:

atggaagcac	cagcgcagct	tctcttcctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt	60
gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tgccaccagt	gcccagcacc	tgaagccgcg	120
gggtgcacgt	cagcttctct	cttcccccca	aaacccaagg	acacccctcat	gatctcccgg	180
acccctgagg	tcacatgcgt	ggtagtgac	gtgagccacg	aagaccctga	gggtcaagttc	240
aactgttacg	tgagcggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaaga	caaagccgcg	ggagggagcag	300
tacaacacga	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccaggga	ctggctgaat	360
ggcaaggcat	acgcgtgcgc	ggctctccaa	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaaacc	420
atctccaaag	ccaaaggcca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acacccctgcc	cccatcccgg	480
gatgagctga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgccctg	tcaaaggctt	ctatccaagc	540
gacatcgccg	tggagtgagg	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	600
cccgtgctgg	actccgacgg	ctctctcttc	ctctacagca	agctcaccgt	ggacaagagc	660
aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	720
tacacgcaga	agagcctctc	ccgtctctcc	ggtcagaggg	acaacaattc	tccccgaat	780
acagggaactc	agatggcagg	tcattctccg	aattctcagg	tcagctgggt	gcaatctggg	840
gctgaggtga	agaagcctgg	gtctcgggtg	aaggctctct	gcaaggcttc	tggaggcacc	900
ttcagcagat	ctacgatgca	ctgggtgcga	caggccctctg	gacaaggctc	tgagtgagtg	960
ggatacatta	atctcagcag	tgtttatact	aattacaatc	agaaattcaa	ggacagagtc	1020
acgattaccg	cggacaaatc	cacgagcaca	gcctacatgg	agctgagcag	cctgagatct	1080
gaggacacgg	ccgtgtatta	ctgtgcgaga	ccccaaagtc	actatgatta	caacgggttt	1140
cttactctgg	gccaaggaa	ccgtgtcacc	gtctctctcag	gtggaggcgg	ttcaggcggga	1200
ggtaggatccg	gggtggcgg	atcgggtggc	ggcggatctg	aaattgtgtt	gacacagtct	1260
ccagccaccc	tgtctttgtc	tccaggggaa	agagccaccc	tctctctcag	tgccagctca	1320
agtgtaaagt	acatgaactg	gtaccaacag	aaacctggcc	aggctcccag	gctctctc	1380
tatgactcat	ccaaactggc	ttctggcacc	ccagccaggt	tcagtggcag	tgggtctggg	1440
acagacttca	ctctcaccat	cagcagccta	gagcctgaag	attttgcagt	ttattactgt	1500
cagcagtgga	gtcgtaaacc	acccacittc	ggcggaggga	ccaagtgga	gatcaaacgg	1560
tcttcagct	aa					1572

(서열번호 23)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

Fc H10L4(TSC323)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT	CFPCPAFEAA	GAPSVFLFFP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	60
NWVVDGVEVH	NAKTKFREEQ	YNSTRVVS	LTVLHQDWLN	GKAYACAVSN	KALPAPIEKT	120

```

ISKAKGQPRE PQVYTLFPSR DELTKNQVSL TCLVKGFIYS DIAVEWESNG QFENNYKTI 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNVSSLN 240
TGTQMGHSP NSQVLVQSG AEVKKFGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GVINPSSAIT NYNQKFEDRV TITADKSTST AVNELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDINGF 360
PFWGQGLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RAILSCSASS 420
SVSYNMYQQ KFGKAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGGSGG TDFTLTISSL EPEDFAVYVC 480
QQWSRNPTTF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 24)

Fc H10L5(TSC324)의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctcgtactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcaccacgt gccagcacc tgaagcccg 120
ggcgcaccgt cagctcttct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg 180
acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt gtaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg ggagggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgttc tgcaccaggga ctggtcgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgt ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgaagaaacc 420
atctccaaag ccaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcgtg acctgccctg tcaagagctt ctatccaaac 540
gacatcgccg tggagtgga gagaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
ccgctgctgg actccgacgg ctccttctc cttacagca agctcacctg ggacaagagc 660
aggtggcagc agggggaact cttctcagc tccgtgaic atgagctct gcacaaccac 720
tacacgaga agagcctct cctgtctcc ggtcagaggc acaacaatic ttccctgaat 780
acaggaaact agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatcggg 840
gtcaggtga agaagcctgg gtcctcgggt aaggtctct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatga ctgggtgcga cagccctctg gacaaggctc tgaagtggatg 960
ggatcacatta atcttagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaatat cagcagcaca gccatcatgt agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgatta ctgtgcgaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctgggtcac gtctcctcag gtggagggcg ttcaggcggg 1200
gggtggtccg ggggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccatctccc tgtctgcac tgtaggagac agagtcacca tcacttgtag tgcagctca 1320
agtgtagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gctcctgac 1380
tatgactcat ccaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtgccag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagctct caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtggg gtcgtaaccc acccaatttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1572

```

(서열번호 25)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

Fc H10L5(TSC324)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CFFCPAPEAA GAPSVLFPP KFKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVSV LTVLHQDWLN GRAYACAVSN KALPAIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLFPSR DELTKNQVSL TCLVKGFIYS DIAVEWESNG QFENNYKTI 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNVSSLN 240
TGTQMGHSP NSQVLVQSG AEVKKFGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GVINPSSAIT NYNQKFEDRV TITADKSTST AVNELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDINGF 360
PFWGQGLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYNMYQQ KFGKAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGGSGG TDFTLTISSL QPEDFATYVC 480
QQWSRNPTTF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 26)

Fc H7L6(TSC334)의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctcgacaa aactcacaca tgcaccctgt gccacgaccc tgaagccgcg	120
gggtgaccct cagttcttct ctctcccaca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaaac	420
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaaggctt ctatccaagc	540
gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgctt	600
ccgtgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
agggtggcagc aggggaacgt ctctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagccctcc cctgtctccg ggtcagagggc acaacaattc ttcctgaat	780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagcttggg	840
cttgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctctt gcaaggcttc tggataacc	900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcca caggccctct gacaagggct tgagtggatg	960
ggatacatta atcttagcag tgccttatac aattacaatc agaatttcaa ggacagggtc	1020
accatgacca gggaacagtc catcagcaca gccctacatg agctgagcag gctgagatct	1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagttc actatgatta caacgggttt	1140
ccctactggg gccaaaggaa cctgggtcac gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcggga	1200
gggtggatcc ggggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagttct	1260
ccatctctcc tgtctgcac tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgcagctca	1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt	1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg	1440
acagatttca ctctcacat cagcagttct caacctgaag attttgcac ttactactgt	1500
caacagtggg gtcgttaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg	1560
tcctccagct aa	1572

(서열번호 27)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

Fc H7L6(TSC334)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKHTH CPFCFAPEAA GAPSVFLFFP KFKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF	60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT	120
ISKARGQFRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFTPS DIAVEVESNG QPENNYKTFP	180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSQ SVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNSSSLN	240
TGTQMAGHSF NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM	300
GYINPSSAYT NINQKFKDRV TMTSDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF	360
FWGQGTLYT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS	420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFLTITSSL QPEDFATYYC	480
QQWNRNPPTF GGGTRVEIKR SSS*	504

(서열번호 28)

Fc H7L7(TSC335)의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctcgacaa aactcacaca tgcaccctgt gccacgaccc tgaagccgcg	120
gggtgaccct cagttcttct ctctcccaca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaaggagcag	300


```

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgctt 600
ccgtgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
agggtgacgc agggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagggc acaacaattc ttcctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagctctggg 840
gctgaggtag agaaagcctgg ggcctcagtg aaggctctct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtt tggatggatg 960
ggatataatta atcctagcag tgccttactt aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagctcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctggctcac gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtagatccg ggcgtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagctt 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgcagctca 1320
agtgtaaagt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccgag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaaactgg tctcgcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaaccat cagcagactg gaggcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgttaacc acccactttc ggcggaggga ccaagtgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1572

```

(서열번호 29)

전체 서열은 장기 1 내지 60 이다.

Fc H7L7(TSC336)의 연속 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CFFCPAPEAA GAPSVFLFPF KPHDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEYH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHODWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKARGQFRE PQWYTLFPFR DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTFP 180
FVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQGGNVFSC SVMHEALHNH VTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAHGSF NSQVQLVQSG AEVKKFGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GVINPSSAIT NNNKRFDRV TMTSDTSIST AYMELSLRLS DDTAVVYCAR PQVHYDINGF 360
FVWGGTLVTI VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GSGEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSGSASS 420
SVSYNNWYQQ KFLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFLTITSLR EPEDFAVYYC 480
QQWSRNPFTF GGGTRVEIKR SSS 504

```

(서열번호 30)

Fc H7L8(TSC336)의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcagcgtt tctcttcttc ctgctactct ggtctccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcaccacgt gccccagcac tgaagccgcg 120
gggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaacccaagg acacctcat gatctcccgg 180
acccttgagg tcacatgcgt ggtgggtggc gtgagccacg aagacctga ggtcaagtgc 240
aactggtacg tggcagggctt ggaagtgcat aatgccaaag caaagccgcg ggagagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgctt 600
ccgtgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
agggtgacgc agggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagggc acaacaattc ttcctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagctctggg 840

```

[0290]


```

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggctctct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaaggctc tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg cctgtatfta ctgtgcgaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctgggtcacc gtctctctcag gtggaggcggg ttcaggcggga 1200
ggatggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggccggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttcacccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtaccca tcaattgcag tgcagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtctgaaccc acccacttfc ggccggaggga ccaagggtgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1672

```

(서열번호 31)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

Fc H7L8(TSC336)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CFPCEAPEAA GAFSVFLFFP KFKDILMISR TFEVTCVVVD VSHEDFEVKF 60
NWVVDGVVEH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVITLPPSR DELTKNQVSL TCVKGFIYS DIAVEWESNG QPENNYKTFP 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDEK RWQGGVWFSC SVMHEALHSH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NINQKFKDRV TMTSDTSIST AYVELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHVDYNGF 360
FIWGQGLVLT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SYSDMWVQQ KFGKAPKRWI YDSKSLASGV PSRFSGSGSG TEFLITISL QPDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504

```

(서열번호 32)

Fc H8L6(TSC337)의 DNA 서열:

```

atgggaagcac cagcgcagct tetcttcttc ctgctactct ggcctccaga taccaccggt 60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccccagcac tgaagccgcg 120
gggtcaccgt cagttctctt ctteccccc aaacccaagg acaacctcat gatctccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggc gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt gtaggtgcat aatgccaa gaagccgcg gtaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgaagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccagaga ccacagggtg acacctgcc ccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaa 540
gacatgcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct 600
ccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcacgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctcc ggtcagaggc acaacaatt ttccctgaat 780
acaggaaact agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggcttctt gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaaggctc tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggatc 1020
acatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg cctgtatfta ctgtgctaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctgggtcacc gtctctctcag gtggaggcggg ttcaggcggga 1200
ggatggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggccggatctg acatccagat gaccagctct 1260

```

```
ccatccctccc tgtctgcatc tgfaggagac agagtcacca tcaacttgagc tggcagctca 1320
agtgttaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcaagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagctcg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtggga gtcgtaaccc accacatttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
```

(서열번호 33)

신호 서열은 전기 1 내지 60 이다.

Fc H8L6(TSC337)의 성숙 단백질 서열:

```
EFKSSDKTHT CFFCPAPEAA GAPSVLFFFP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKFREERQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTPP 180
FVLDSGDGSHF LYSKLTVDKS RWQGGNVFSC SVMHEALHNN YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSF NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT MYNQKFKDRV TMTTRDTSTT VMELSSLRSS EDTAVIYCAR PQVHYDINGF 360
PYWQQGTLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GSGDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYIMWYQQ KPGKAFKRWI YDSSKLSAGV PSKFSGSGSG TDFLTITSSL QPEDFATYYC 480
QQPSRNFPTF GGGTKVEIKR SSS* 504
```

(서열번호 34)

Fc H8L7(TSC338)의 DNA 서열:

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggcctccaga taccaccggc 60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tggccaccgt gccccagcacc tgaagccgcg 120
gggtgcaccgt cagttcttct ctctccccc aaacccaagg acacctcat gatctcccg 180
accctgagg tcacatgctg ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtagc tggacggcgt gggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg gggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccacgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgctc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaaag ccaaaaggga gcccccagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaagctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggg acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggg gcagctctggg 840
gctgagggtga agaaagcctgg ggcctcagtg aagggttctt gcaaggcacc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctcg gacaagggtc tgaatggatg 960
ggatacatta atcctagcag tggctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cagagacaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacggc cgtgtatta ctgtgctaga ccccaagttc actatgatta caacgggttt 1140
cttactggg gccaaaggaa cctgggtcacc gtctctcag gtggagggcg ttcaggcgga 1200
ggtagatccg ggggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagttc 1260
ccagccaccc tggctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcttgagc tggcagctca 1320
agtgttaagt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcggccag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaactggc ttctggcate ccagacaggt tcaagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gaggctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc accacatttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
```

(서열번호 35)

번호 서열은 판기 1 내지 60 이다.

Fc H8L7(TSC338)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT	CPFCFAPEAA	GAPSVFLFPF	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	60
NWYVDGVEVH	NARKPREEQ	YNSTRVVS	LTVLHQDWLN	GLAYACAVSN	KALPAPIEKT	120
ISKARGQFRE	PQVYTLFPR	DELTKNQVSL	TCLVIGFYPS	DIAVEWESNG	QFENNIKTTP	180
PVLDSGGSFF	LYSKLTVDK	RWQOGNVFSC	SVMHEALHNV	YTQESLSLSP	GQRHNNSLN	240
TGTQAGHSP	NSQVQLVQSG	AEVKKPGASV	KVSKKASGYT	FTRSTMHWVR	QAPGQGLEWM	300
GYINPSSAYT	MINQKFKDRV	TMTQDTSTST	VIMELSSSLRS	EDTAVYYCAR	PQVHYDINGF	360
PIWGQGLT	VSSGGGGSGG	GGSGGGGGSG	GGSEIVLTQS	PATLSLSPGE	RATLSCSASS	420
SVSINWYQQ	KPGLAPRRWI	YDSSKLAGSI	PDRFSGSGSG	TDFLTISR	EPEDFAVYYC	480
QQWSRNPFTF	GGGTIVKIR	SSS				503

(서열번호 36)

Fc H8L8(TSC339)의 DNA 서열:

atggaagcac	cagcgacgt	tctcttctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt	60
gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tgccaccgt	gcccagcacc	tgaagccgcg	120
gggtgacccgt	cagttcttct	cttccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccg	180
acccctgagg	tcacatcggt	gggtggggac	gtgagccacg	aagaccctga	ggatcaagttc	240
aactgggtacg	tggagggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	300
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcacgtcc	tgcaccaggga	ctgctgaat	360
ggcaaggcat	acgcatgccc	gggtctccaa	aaagccctcc	cagcccccac	cgagaaaacc	420
atctccaaag	ccaaaggcca	gccccagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccg	480
gatgagctga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccaagc	540
gacatcgccg	tggagtgga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	600
cccgctgctgg	actccgacgg	ctctctctc	ctctacagca	agctcaccgt	ggacaagagc	660
aggtggcagc	aggggaaagt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgagctctc	gcacaaccac	720
tacacgcaga	agagcccttc	cctgtctccg	ggtcagaggc	acaacaattc	ttccctgaat	780
acagggaact	agatggcagg	tcattctccg	aattctcagg	tgcagctggg	gcagcttggg	840
gctgaggtga	agaagcctgg	ggcctcagtg	aaggtttctc	gcaaggccac	tggataccac	900
ttaccagat	ctacgatgca	ctgggtgcga	caggcccttg	gacaagggct	tgagtgagtg	960
ggatacatta	atcctagcag	tgccttact	aattacaatc	agaaattcaa	ggacagagtc	1020
accatgacca	gggacagctc	cacgagcaca	gtctacatgg	agctgagcag	cctgagatct	1080
gaggacacgg	ccgtgtatta	ctgtgctaga	ccccaaagtc	actatgatta	caacgggttt	1140
ccttactggg	gccaagggaac	cctgggtcac	gtctctcag	gtggagggcg	ttcagggcga	1200
gggtggatcc	gggggtggcg	atcgggtggc	ggcggatctg	acatccagat	gaccagctct	1260
ccttcacccc	tgtctgcatc	tgtaggagac	agagtcacca	tcacttgcag	tgcagctca	1320
agtgtaagtt	acatgaactg	gtatcagcag	aaaccaggga	aagccctcaa	gagatggatt	1380
tatgactcat	ccaaactggc	ttctggggtc	ccatcaaggt	tcagcggcag	ggatctggg	1440
acagaattca	ctctcaccat	cagcagcctg	cagcctgatg	attttgcaac	ttattactgc	1500
caacagtgga	gtcgtaaccc	accacattc	ggcggaggga	ccaagggtgga	gatcaaacgg	1560
tcctccagct	aa					1572

(서열번호 37)

번호 서열은 판기 1 내지 60 이다.

Fc H8L8(TSC339)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT	CPFCFAPEAA	GAPSVFLFPF	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	60
NWYVDGVEVH	NARKPREEQ	YNSTRVVS	LTVLHQDWLN	GLAYACAVSN	KALPAPIEKT	120


```

ISKAQGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFIPT DIAVEWESNG QPENNVKITTP 180
FVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFS SVMEALHNH VTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT MYNQKFEDRV TMTSDTSTST VMELSSSLRS EDTAVIYCAR PQVHYDINGF 360
PYWGGTILVT VSSGGGSGSG GSGGGGSGSG GSGDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYNMYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISL QPDDFATYYC 480
QQWNRNFTTF GGGTKVEIKR SSS 504

```

(서열번호 38)

Fc H10L6(TSC340)의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggcctccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccccagcacc tgaagccgcg 120
gggtgcacgt cagttctctt ctcccccca aaacccaagg acacctcat gatctcccg 180
acccctgagg teacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt gggaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg gggagagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtggaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cggagaaaacc 420
atctcaaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacagggt acacctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaagctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct 600
cccgctgctg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaacct ggacaaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttccctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtctcgggtg aaggtctctt gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctgt gacaaggctt tgagtggatg 960
ggatataatta atcctagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gagagacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaagaaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttccaggcggg 1200
gggtggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaaccagttt 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcaattgcag tggcagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaacctgg ttctggggtc ccatcaaggt tcaatggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctaccat cagcagctct caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtggg atcgttaacc accactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1572

```

(서열번호 39)

신호 서열은 상기 1 내지 60 이다.

Fc H10L6(TSC340)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKIHT CFFCPAPEAA GAPSVFLFPF KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVEF 60
NWYVDGVEVH NAKTKFREERQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAQGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFIPT DIAVEWESNG QPENNVKITTP 180
FVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFS SVMEALHNH VTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT MYNQKFEDRV TITADKSTST VMELSSSLRS EDTAVIYCAR PQVHYDINGF 360
PYWGGTILVT VSSGGGSGSG GSGGGGSGSG GSGDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYNMYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFLTISL QPDDFATYYC 480
QQWNRNFTTF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 40)

Fc H10L7(TSC341)의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcaccctgt gccccagcacc tgaagccgcg	120
gggtgcaccgt cagttcttct ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactgggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggagggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtc tgcaccaggga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaaac	420
atctccaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaaggctt ctatccaagc	540
gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc agggggaact cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat	780
acaggaaact agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg	840
gctgaggtga agaaagctgg gtctcgggtg aaggctctct gcaaggcttc tggaggcacc	900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtc tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tctttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
acgattaccg cggacaatat cagagcaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
cttactctgg gccaaggaae cctggtcacc gtctctctcag gtggaggcgg ttccaggcgg	1200
gggtgattcc gctgtggcgg atcgggtggc ggccgagctg aaattgtgtt gacgcagctc	1260
ccagccaacc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tcccagctca	1320
agtgtgaagt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcggccag gagatggatt	1380
tatgactcat ccaactggc ttctggcatic ccagacaggt tcagtgagcag tgggtctggg	1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt	1500
cagcagtgga gtctgaaccc acccaatttc ggccggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg	1560
tcctccagct aa	1572

(서열번호 41)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

Fc H10L7(TSC341)의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT CPFCPAPEAA GAPSVFLFPF KFKDTLMISR TFEVTCVVVD VSHEDPEVKF	60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAIEKT	120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTP	180
PVLDSGSGFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHWH YTKQSLSLSP GQRHNNSSLN	240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKEPGSSV KVSCHASGGT FSRSTMHWVR QAPGGGLEWM	300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AIMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDINGF	360
PTWGGGLTVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS	420
SVSYNHWYQQ KFLGLAFRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFLTISRL EPEDFAVYYC	480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS	503

(서열번호 42)

Fc H10L8(TSC342)의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcaccctgt gccccagcacc tgaagccgcg	120

```

gggtgaccgt cagttcttct cttccccca aaacccaagg acacctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt gtaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 360
ggcaaggcat acgcatgctc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc
gacatgcctg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgctt 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc cttctacaga agctcaccgt ggacaagagc
agggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgagctctc gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctcgg ggtcagaggg acaacaattc ttcctgaat
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgagggtga agaagcctgg gtcctcgggt aaggctctct gcaaggcttc tggaggcacc
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga cagcccccgt gacaaggctt tgagtggatg 960
ggatcacatta atcctagcag tgccttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaatac cagcagcaca gccctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg cctgtgatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggac cctggtcacc gtctcctcag gtggagggcg ttcaggccgga
gggtggtaccg gcgggtggcg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttcacacc tgtctgcacg ttagggagac agagtcacca tcacttgcag tgcagctca
agtgtgaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaactggc tctcggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca cttcaccatc cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtctgaacc acccaatttc ggcggaggga ccaaggaggat gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa
1572

```

(서열번호 43)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

Fe H10L8(TSC342)의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CFFCPAPEAA GAPSVLFPPF KPKDTLMISR TFEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRNVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP 180
FVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHSH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMGHSP NSQVQLVQSG AEVKKFGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAFQGLEWM 300
GIYINFSAYT NINQKFKDRV TITADKSTST AIMELSSLRS EDTAVYICAR PQVHIDYNGF 360
PYWQGQTLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDQMTQS PSTLSASVGD RVIITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPFTF GGGTKVEIKR SSS
503

```

(서열번호 44)

TSC370의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aaetacaca tgcccaccgt gccacgacc tgaagccgcg 120
gggtgaccgt cagttcttct cttccccca aaacccaagg acacctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt gtaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 360
ggcaaggcat acgcatgctc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

```

```

gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
ccgtgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcacctt ggacaagaggc 660
agggtggcagc agggggaacgt ctctctcatgc tccgtgatgc atgaggctctt gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcccttc cctgtctccg ggtagagggc acaacaattc ttccctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggg gcaatctggg 840
gctgagggtga agaagccctgg gtccctgggtg aagggtctctt gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggctt tgagtggatg 960
ggatataatta atcctagcag tgccttatact aattacaatc agaatttcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaatc caccagcaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttaactggg gccaaaggaa cctggtcacc gtctctcag gtggaggcggg ttcaggcggga 1200
gggtggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggccggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttccaccc tgtctgcac tgtaggagac agagtcacca tcacttgccag tgcagctca 1320
agtgttaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccttaa gagatggatt 1380
tatgaactcat ccaaaaggc ttctggggtc ccatcaagg tccagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgttaacc acccaacttc ggccggaggga ccaagggtgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1572

```

(서열번호 45)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

TSC370 의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKHTH CFFCPAPEAA GAPSVFLFFP KFKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NMYVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTIRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGPFE PQVYTLFPSSR DELTKNQVSL TCLVKGFTPS DIAVEWESNG QFENNYKTFP 180
PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SIVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSF NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGVT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GVINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PIWQQGTLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYIMWYQQ KFKGAFKRWI YDSSKLAGSV PSRFSGSGSG TEFILTISSL QPDDFATYYC 480
QQWRSRNPFTF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 46)

TSC371 의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgtactctt ggctcccgga taccaccggt 60
gagcccaaat ctctcgacaa aactcacaca tgcccacgtt gccacgcacc tgaagccgcg 120
ggtagcaccgt cagttctctt ctctcccca aaacccaagg acacctcat gatctccggg 180
acccttgagg tcacatgcgt ggtagtgagg gtgagccacg aagacctga ggtcaaagttc 240
aactggtacg tggcggcggt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtagcgcgt ctacccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc gggtctcaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaacc 420
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtagccttg acctgcctgg tcaaaagcct ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
ccgtgtctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcacctt ggacaagaggc 660
agggtggcagc agggggaacgt ctctctcatgc tccgtgatgc atgaggctctt gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcccttc cctgtctccg ggtagagggc acaacaattc ttccctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggg gcaatctggg 840
gctgagggtga agaagccctgg gtccctgggtg aagggtctctt gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggctt tgagtggata 960

```



```

ggatcacatta atcctagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagagacaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct 1080
ggggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaac cctgggtcacc gtctctctcag gtggaggcggg ttccaggcggg 1200
gggtggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggccggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttcacccc tgtctgcate tgtaggagac agagtcacca tcaettgcag tgcagctca 1320
agtgttaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaactggc ttctggggtc ccatcaaggc tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ccttcacatc cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtctgaacct acccactttc ggccggaggga ccaaggctgga gatcaaacgg 1560
tctccagct aa 1572

```

(서열번호 47)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

TSC371의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKHTH CPFCFAPEAA GAPSVFLFFP KFKDTLMISR TFEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISEKAKQPRE PQVTLFPFR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP 180
PVLSDSGSFF LYSKLTVDKS RWQGNVFSO SVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNVSSLN 240
TGTQMGHSP NSQVLQVSG AEVKKFGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAFQGQLEWI 300
GYINPSSAYT NNQKFFDRV TITADKSTST AYMLSSLSRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNFG 360
PFWGQGLTLYT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNVYQQ KFGKAPKRWI YDSSHLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNFPITF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 48)

TSC372의 DNA 서열:

```

atgggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggg 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccacgt gccagcacc tgaagcccg 120
gggtcaccgt cagcttctct ctcccccca aaacccaagg acaaccteat gatctccgg 180
acccctgagg tcacatgctg ggtgggtggc gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtagc tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaggggca gcccagagaa ccacaggtgt acacctgcc ccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaaag 540
gacatcgccg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
ccgtgctcgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
agggtggcagc aggggaaagt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctcgg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acagggaactc agatggcagg tcattctcgc aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgagggtga agaaagcctgg gtctctcggg aaggctctct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctcg gacaaggctc tggatggatg 960
ggatcacatta atcctagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagagacaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct 1080
ggggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaac cctgggtcacc gtctctctcag gtggaggcggg ttccaggcggg 1200
gggtggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggccggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttcacccc tgtctgcate tgtaggagac agagtcacca tgaettgcag tgcagctca 1320
agtgttaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaactggc ttctggggtc ccatcaaggc tcagcggcag tggatctggg 1440

```


acagaaattca ctctcaccat cagcagccctg cagccctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaacc acccactttc ggcggaggga ccaagggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(서열번호 49)

신호 서열은 상기 1 내지 60 이다.

TSC372의 성숙 단백질 서열:

EFKSSDKTHT CFFCPAPEAA GAPSVFLFFP KFKDTLMISR TFEVTCVVVD VSHEDFEVKF 60
NMYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLFPSR DELTKNQVSL TCLVKGFTPS DIAVEWESNG QFENNYKTTP 180
PVLDSGSEFF LYSKLTVDKS RWQGNVFSO SVMHEALHWH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NINQKFKDRV TITADKSTST AMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDINGF 360
PYWQQGTLVT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GSGDIQMTQS PSTLSASVGD RVIMTCSASS 420
SVSYNWVQQ KFGKATKRWI YDSKSLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGKVEIKR SSS 503

(서열번호 50)

TSC390의 DNA 서열:

atgggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggcctcccaga taccacccgt 60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccacgt gccagcacc tgaagcccggt 120
ggtagcaccgt cagcttctct ctctccccc aaacccaagg acaccctcat gatctcccg 180
accctcgagg tcacatcggt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt gtaggtgcat aatgccaa gaagcccgcg gtagggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaaac 420
atctccaaag ccaaaaggga gccccagaaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaaggct ctatccaaag 540
gacatgcggc tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 600
ccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaaagac 660
aggtagcagc agggggaagt ctctctatgc tccgtgatgc atgaggtctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttccctgaat 780
acaggaacte agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtctctcggt aaggtctct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctcg gacaagggtc tgagtggatg 960
ggatcacatta atcttagcag tcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaaac cagagacaca gctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
cttactggg gccaaaggaa cctggtcacc gtctctcag gtaggagcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcaattgcag tgcacgtca 1320
agtgttaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctcaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcgccag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagccctg cagccctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaacc acccactttc ggcggaggga ccaagggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(서열번호 51)

신호 서열은 상기 1 내지 60 이다.

TSC390의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKHTH	CFPCPAFEAA	GAPSVFLFFP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	60
NWYVDGVEVH	NAKTKFREEQ	YNSTRVVS	LTVLHQDWLN	GEAYACAVSN	KALPAPIEKT	120
ISKAGGQPRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL	TCLVKGFPYS	DIAVEWESNG	QFENNVKTTT	180
PVLDSGGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFS	SVNHEALHNH	YTQESLSLSP	QQRHNNSSLN	240
TGTQAGHSP	NSQVLVQSG	FEVKKPGSSV	KVSCILASGYT	FSRSTMHWVR	QAPGQGLEWM	300
GYINPSSAYT	NYNQRFKDRV	TITADKSTST	AYMELSSLR	EDTAVYYCAR	PQVHYDYNFG	360
PIWQQGTLVT	VSSGGGGSGG	GGSGGGGGSG	GGSDIQMTQS	PSTLSASVGD	RVTITCSASS	420
SVSYMNYQQ	KPGKAPKRWI	YDSSKILASGV	PSRPSGGSGG	TEFTLTISSL	QFDDFATYYC	480
QQWSRNPTTF	GGGTVEIKR	SSS				503

(서열번호 52)

TSC391의 DNA 서열:

atggaagcac	cagcgcaagt	tetcttcttc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt	60
gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tgccacacgt	gcccagcaac	tgaagccgag	120
ggctgcacgt	cagttcttct	cttcccccca	aaacccaagg	acacctctat	gatctccggg	180
accctcagag	tcacatcgct	ggtagtgagc	gtgagccacg	aagaccctga	ggatcaagttc	240
aactgtgtac	tggacggcgt	ggaggtgcat	aattgccaaag	caaaagccgc	ggagggagcag	300
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtagcgttc	ctcacctgcc	tgcaccagga	ctggctgaat	360
ggcaaggcat	acgcatcgcc	gggtctccaa	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaaac	420
atctccaaag	ccaaaggcca	gccccagaaa	ccacaggtgt	acacctgcc	ccatcccg	480
gatgagctga	ccaagaacca	ggtagcctgt	acctgcctgg	tcaaaagcct	ctatccaage	540
gacatcgccg	tggagtgagg	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgctt	600
cccgctcgtg	actccagcgg	ctctctcttc	ctctacagca	agctcacctg	ggacaagagc	660
aggtggcagc	aggggaagct	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggtctt	gcacaaccac	720
tacacgcaga	agagcctctc	cctgtctccg	ggtagagggc	acaacaattc	ttccctgaat	780
acagggaactc	agatggcagg	tcattctccg	aattctcagg	tccagctggt	gcaatctggg	840
cctgaggtga	agaagcctgg	gtctctcgtg	aaggctctct	gcaaggtctt	tggatatacc	900
ttcagcagat	ctacgatgca	ctgggtgcga	caggccctcg	gacaagggct	tgagtggata	960
ggatcacatta	atcctagcag	tgtttatact	aattacaatc	agaaattcaa	ggacagagtc	1020
acgattaccg	gggacaaatc	cacgagcaca	gcttatatgg	agctgagcag	cctgagatct	1080
ggagacacgg	ccgtgtatta	ctgtgcgaga	ccccagctcc	actatgatta	caacgggttt	1140
cttactgggg	gccaagggaac	cctgggtcac	gtctctctcag	gtggagcgcg	ttcagcgagg	1200
ggtaggattccg	gcgggtggcgg	atcgggtggc	ggcggatctg	acatccagat	gaccagctct	1260
ctttccaccc	tgtctgcate	tgtaggagac	agagtcacca	tcaattgcag	tgccagctca	1320
agtgtaagtt	acatgaactg	gtatcagcag	aaaccaggga	aagccccaa	gagatggatt	1380
tatgactcat	ccaaactggc	ttctgggggtc	ccatcaaggt	tcagcgccag	tggatctggg	1440
acagagttca	ctctcaccat	cagcagcctg	cagcctgatg	attttgcaac	ttattactgc	1500
caacagtgga	gtctgtaaac	acccactttc	ggcggaggga	ccaagggtgga	gatcaaacgg	1560
tcttccagct	aa					1572

(서열번호 53)

신호 서열은 잔기 1 내지 60이다.

TSC391의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKHTH	CFPCPAFEAA	GAPSVFLFFP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	60
NWYVDGVEVH	NAKTKFREEQ	YNSTRVVS	LTVLHQDWLN	GEAYACAVSN	KALPAPIEKT	120
ISKAGGQPRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL	TCLVKGFPYS	DIAVEWESNG	QFENNVKTTT	180
PVLDSGGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFS	SVNHEALHNH	YTQESLSLSP	QQRHNNSSLN	240
TGTQAGHSP	NSQVLVQSG	FEVKKPGSSV	KVSCILASGYT	FSRSTMHWVR	QAPGQGLEWI	300
GYINPSSAYT	NYNQRFKDRV	TITADKSTST	AYMELSSLR	EDTAVYYCAR	PQVHYDYNFG	360

PYWQQTILVT VSSGGGGSGG GGGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMMWYQQ KFGKAPKRWI YDSSKLAAGV PSRFSGSGSG TEFTLTISL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503
(서열번호 54)

TSC392의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgagct tctcttctct ctgtactctt ggctcccaga taccaccggg 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tccccaccgt gcccgagcac tgaagccgcg 120
gggtgcaccgt cagtttctct ctctccccc aaaccaagg acacctctat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
aactggtagc tggacggcgt ggagggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtcttccaa aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaaggca gccccagaga ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg accctgctgg tcaaggctt ctatccaagc 540
gacatgcctg tggagtgagg gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgctt 600
cccgctgctg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
agggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgagctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagcg acaacaatc ttcctgaat 780
acaggaaact agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgagggtga agaagcctgg gtctctcgtg aaggctctct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaaggct tgaaggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgccttatac aattacaatc agaaatcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaacac cagcagcaca gccatcatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctggctacc gtctctctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200
gggtggatccg gcgggtggcg atcgggtggc ggccgactct acatccagat gaccagctct 1260
cctccacccc tgtctgcat ttagggagac agagtcacca tgacttgag tccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtggg gtcgtaacc acccacitc ggccggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tctctcagct aa 1572

(서열번호 55)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

TSC392의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHT CFFCPAFRAA GAPSVLFPP KFKDTLMISR TFEVTCVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISEAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFTPS DIAVEWESNG QPENNKTTP 180
PVLDSGSEFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAHSP NSQVQLVQSG FEVKKFGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMESSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDINGF 360
PYWQQTILVT VSSGGGGSGG GGGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMMWYQQ KFGKAPKRWI YDSSKLAAGV PSRFSGSGSG TEFTLTISL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(서열번호 56)

[0301]

TSC393의 DNA 서열:

atggaagcac	cagcgacgct	tctcttctct	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt	60
gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgaagccgcg	120
gggtgaccgt	cagttcttct	cttcccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccgg	180
acccctgagg	tcacatgcgt	gggtggaggac	gtgagccacg	aagaccctga	gggtcaagttc	240
aaactggtagc	tggacggcgt	ggagggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	300
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgaccaggga	ctggctgaat	360
ggcaaggcat	acgcatgcgc	ggcttccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	420
atctccaaaag	ccaaaggggca	gccccgagaa	ccacagggtg	acaccctgcc	cccatcccgg	480
gatgagctga	ccaaagaacca	ggtcagcctg	acctgccctgg	tcaaaggctt	ctatccaagc	540
gacatcgccg	tggagtgagg	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	600
cccggtgctgg	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agctcaccgt	ggacaagagc	660
aggtagcagc	agggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	720
tacacgcaga	agagcctctc	cctgtctccg	ggtcagaggc	acaacaatc	ttccctgaat	780
acagggaactc	agatggcagg	tcattctccg	aattctcagg	tccagctggg	gcaatctggg	840
gctgaggtga	agaagcctgg	gtctctgggtg	aagggtctct	gcaaggcttc	tggatatacc	900
ttcagcagat	ctacgatgca	ctgggtgcga	caggccctcg	gacaagggct	tgagtggata	960
ggatacatta	atcctagcag	tgcttatact	aattacaatc	agaaattcaa	ggacagagtc	1020
acgattaccg	cggacaatac	cacgagcaca	gcctacatgg	agctgagcag	cctgagatct	1080
gaggacacgg	cgtgtgatta	ctgtgcgaga	ccccaagtc	actatgatta	caacgggttt	1140
ccttactggg	gccaaggaac	cctgggtcacc	gtctctctcag	gtggaggcgg	ttcaggcggga	1200
ggtagatccg	gcccgtggcgg	atcgggtggc	ggcgcatctg	acatccagat	gaccagctct	1260
tcttccaccc	tgtctgcac	tgtaggagac	agagtcacca	tgacttgacg	tggcagctca	1320
agtgtaagtt	acatgaactg	gtatcagcag	aaaccaggga	aagccctcaa	agatgggatt	1380
tatgactcat	ccaaactggc	ttctggggtc	ccatcaagggt	tcagcggcag	tggatctggg	1440
acagagttca	ctctcaccat	cagcagcctg	cagcctgatg	attttgcaac	ttattactgc	1500
caacagtggga	gtcgttaacc	acccactttc	ggcggaggga	ccaagggtga	gatcaaacgg	1560
tcttccagct	aa					1572

(서열번호 57)

신호 서열은 관기 1 내지 60이다.

TSC393의 성숙 단백질 서열:

EPKSSDKTHI	CPFCFAPEAA	GAPSVFLFFP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	60
NWVVDGVEVH	NAKTKFREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GRAYACAVSN	KALPAPIEKT	120
ISEAKGQFRE	PQVYTLFPPSR	DELTKNQVSL	TCLVKGFVPS	DIAVEWESNG	QFENNYKTHP	180
PVLDSGGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHREALHNN	YTQKSLSLSP	QQRHNNSSLN	240
TGTQAGHSP	NSQVQLVQSG	AEVKKPGSSV	IVSKKASGYT	FSRSTIMHWVR	QAPGGGLEWI	300
GYINPSSAYT	NYNQKFKDRV	TITADKSTST	AYMELSSLRS	EDTAVVYCAR	PQVHYDYNFG	360
PIWGQGLTIV	VSSGGGGSGG	GGSGGGSGG	GGSDIQMTQS	PSTLSASVGD	RVTMTCSASS	420
SVSYNMYQQ	KPGKAPKRWI	YDSSKLASGV	FSRFSGSGSG	TEFTLTISSL	QPDFATYYC	480
QQWSRNPTTF	GGGTVKVIKR	SSS				503

(서열번호 58)

TSC394의 DNA 서열:

atggaagcac	cagcgacgct	tctcttctct	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt	60
gagcccaaat	cttctgacaa	aactcacaca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgaagccgcg	120
gggtgaccgt	cagttcttct	cttcccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccgg	180
acccctgagg	tcacatgcgt	gggtggaggac	gtgagccacg	aagaccctga	gggtcaagttc	240
aaactggtagc	tggacggcgt	ggagggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	300
tacaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgaccaggga	ctggctgaat	360

```

ggcaaggcat acgcatgggc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaggggca gcccggagaa ccacagggtg acacctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgctgg tcaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacct ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga gagagcctct cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttccctgaat 780
acaggaaact agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggg gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcgggt aaggtctctt gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaaggctt tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgccttatac aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtccgaga ccccaagtc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaa cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttacggcggg 1200
gggtggatccg gcgggtggcgg atcgggtggc ggccgagctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttccaccc tgcctgcac tgcaggagac agagtcacca tgccttcag tggcagctca 1320
agtgtgaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaaactgg tctcgggtc ccatacaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgat attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtga gtctgaaccc acccactttc ggccggaggga ccaagggtga gatcaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

```

(서열번호 59)

신호 서열은 상기 1 내지 60이다.

TSC394의 성숙 단백질 서열:

```

EPKSSDKTHT CFFCPAFEEA GAFSVFLFPP KFKDTLMISR TFEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWVVDGVEVH NAKTKFREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDLN GKAYACAVSN KALPAIEKT 120
ISLAKGQFRE PQVYTLPPSR DELTNQVSL TGLVKGFTPS DIAVEVESNG QPENNYKTP 180
PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSQ SVMHEALHNH YTQESLSLSP GQRHNSSLN 240
TGTQMAGHSF NSQVQLVQSG FEVKKFGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300
GYINPSSAYT MYNQKFKDRV TITADEKSTT AYNELSSLRS EDTAVIYCAR PQVHYDNGF 360
PYWGQGLTLT VSSGGGGSGG GSGGGGGSGG GGSIDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYNNWYQQ KFGKAFKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFILTISSL QPDDFATYYC 480
QQWRSNPFPTF GGGTKVEIKR SSS 503

```

(서열번호 60)

TSC408의 DNA 서열:

```

atggaaagcac cagcgacagct tctcttctct ctgctactct ggtctccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgaaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatathtag cctggtttca gcagaaaacca 180
gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggtatctact tgcattcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggtac tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc gggaggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcetta taatgattat 600
actagatagc cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccaggggcac gttctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgcctatggac tactggggtc aagggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccaccgttg cccagcacct 840

```



```

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcttc tccccccaa aacccaaggc caccctcatg 900
atctccccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gagggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
tggtctgaatg gcaaggcgtg cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccctc 1140
gagaaaaaca tctccaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatccccgg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcttggg caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatgcctgt ggagtgaggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcttc ccgtgctgga ctcgcacggc tcttctcttc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggt 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tctcgggtga aggtctctct caaggcttct 1620
ggatatactt tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgcg aggccctctg acaagggtct 1680
gagtggatag gatacattaa tctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagatc cgattaccg ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggcacacgc cgtgtattac gtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggttct cttactgggg ccaaggaaac ctggtcacgc tctctccagg tggaggcggg 1920
tcagcgaggag gtggtccggg cgggtggcggg tcgggtggcg gcggtatctga catccagatg 1980
accagctctc ctccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtccaccat cacttgcatg 2040
gccagctcaa gtgtaagta catgaactgg tatcagcaga aaccaggaaa agcccttaag 2100
agatggattt atgactcacc caaactggct tctggggctc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtgagg tcgtaaccca cccactttcg gcggaggggc caaggtggag 2280
atcaaacggg cctccagcta a 2301

```

(서열번호 61)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

TSC408 의 성숙 단백질 서열:

```

DIQMTQSPSA MSASVGRVT ITRAKESIS KYLAWFQQNP GKVELRIHS GSTLQSGVPS 60
RFSGSGSGTE FLTISSSLQP EDFATYYCQQ HIEVTFWFGQ GIKVEIKNGG GSGGGGSGG 120
GGSQVQLVQS GAELVKFPGAS VEVSCKASGY TFDYVYMHV RQAPGQGLEW MGYFNPINDY 180
TRYAQKFGQR VIMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYCA RSDGYVDAMD YWGQGTITV 240
SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPFKPKDILM ISRTPEVTCV VDVSHEDPE 300
VEFNVVVDGV EVHNAKTKPR EEQINSTYRV VSLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360
EKTISKARGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420
TTPFVLDSGQ SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHVYQKSL SLPQGRHNNS 480
SLNTGTQMGH HSPNSQVQLV QSGPEVEKFG SSVVSKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540
EWIGYINPSS AITNINQKFK DRVTITADES TSTAYMELSS LRSEDYAVY CARPQVHYDY 600
NGFPYWGQGT LVTYSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGRVITITCS 660
ASSSVSYMNW YQKPKGKAFK RFIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLI SSLQPDFFAT 720
YYCQQWSRNP PTFGGGKVE IERSSS 746

```

(서열번호 62)

TSC409 의 DNA 서열:

```

atgggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggg 60
gatatccaga tgaccagctc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatitag cctgggttca gcagaaacca 180
gggaaagtcc ctaagctccg catccattct ggaatctact tgcaatcagg ggtcccatct 240
cgggttcagtg gcagtgagtc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

```



```

gaagattttt caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgagggtggc gggagggtctg ggggtggcgg atccggagggt 420
gggtggctctc aggtccagct ggtacagctc ggggtctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggctct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggcccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgcctatggac tactggggtc aaggaaaccac agtcaccgtc 780
tctctgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcttc tccccccaa aacccaaggc caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccagac agaccctgag 960
gtcaagttca actggtagct ggacggcgtg gagggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
ggaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtctc gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gttcccaaca aagccctccc agccccctc 1140
ggaaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatcaagcgc acatcccgct ggagtgaggag agcaatggcg agccggagaa caactacaag 1320
accacgctc cctgtctgga ctccgacggc tcttctcttc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct cctgtagtga tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tctctgaata caggaaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggt 1560
caatctgggc ctgagggtgaa gaagcctggg tctctgggta aggtctctct caaggcttct 1620
ggatataact tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcctctgg acaaggcctt 1680
gagtgagatg gatacattaa tcttagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gcacagatga cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggaacagcg cgtgtattac tgtcagagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggttct ctactggggc caaaggaaac ctggtcaccg tctctcagg tggaggcgggt 1920
tcaggcgag gtagatccgg cgggtggcggg tgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
accagctctc ctccaccct gctgcactct gtaggagaca gagtcccat gacttgcatg 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agccccaaag 2100
agatggattt atgactcacc caaactggct tctggggctc catcaagggt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccate agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtgagg tcgtaacca cccactttcg gcggaggggc caaggtggag 2280
atcaaacgggt cctccagcta a 2301

```

(서열번호 63)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

TSC409 의 성숙 단백질 서열:

```

DIQMTQSPSA MSASVGRVT ITCRAKISIS KYLAWFQQKF GKVPELRIHS GSTLQSGVPS 60
RFSGSGSGTE FTLTISSLQF EDFATYYCQK HIEVFWIFGQ GTKVEIKRGV GSGGGGSGG 120
GGGSQLVQS GAELVKPGAS VEVSKASGY TFDIVYMHV RQAPGQGLEW NGYFNPNVNDY 180
TRYAQKFGQR VIMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVVYCA RSDGYVDAMD YWQGQTTTV 240
SSSEPKSSDK THTCPFCAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300
VEFNWYVDGV EYHNATKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360
EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKG FYPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSYMHEAL HNHYTKSLS LSPGQRHNNS 480
SLNTGTQMG HSPNSQVLV QSGFEVKKFG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540
EWNGYINPSS AYTNVYKFK DRVTITADES TSTAYMELSS LRSEDATVY CARPQVHYDY 600
NGFPYWGQGT LVTYSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGRVYMTCS 660
ASSSVSYNW YQKPKGAPK RWIYDSSKLA SGVSRFSGS GSGTEFTLI SSLQPDFDFAT 720
YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

```

(서열번호 64)

TSC410의 DNA 서열:

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gatatccaga tgaccagctc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaacca      180
gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct      240
cggttcagtg gcagtgagtc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      300
gaagattttg caacttaita ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa      360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggctgc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt      420
gggtggctctc aggtccagct ggtacagctc ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca      480
gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg      540
cgacagggccc ctggacaagg gcttgagtggt atgggatatt ttaatcttta taatgattat      600
actagatacg cacagaagtt ccaggggcaga gtcaccatga ccaggggacac gtcctatcagc      660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca      720
agatcggatg gttactacga tgcctatggc tactggggtc aaggaaaccac agtcaccgtc      780
tcttcagagt agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg cccagcactt      840
gaagcccgcg gtcaccgtc agtcttctct ttcccccaca aacccaaggc caccctcatg      900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtgggtggagc tgagccacga agacctgag      960
gtcaagtcca actggtactg ggacggcggt gggtgcata atgccaaagc aaagcccgcg      1020
ggaggagcgt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgctc tcaccgtcct gccaccggagc      1080
tggctgaatg gcaaggcgtg cgcgtgcgcg gttctcaaca aagccctccc agccccatc      1140
gagaaaacca tctccaaagc caaaggggcag ccccgagaaac cacaggtgta caccctgccc      1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgccgggt caaaggcttc      1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag      1320
accagccttc ccgtgctgga ctccgacggc tcttctctcc tctacagcaa gctcacctg      1380
gacaaagaca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg      1440
cacaaactat acacgacaaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct      1500
tctctgaata cagggaactca gatggcaggt cattctccga attctcagg ccagctggtg      1560
caatctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tctctgggtg aggtctctct caaggcttct      1620
ggatataact tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac agcccccctg acaaggcttt      1680
gagtgagtag gatacattaa tcttagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag      1740
gacagagtcg cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc      1800
ctgagatctg aggcacagcg cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac      1860
aacgggttct ctactgggg ccaaggaaac ctggtcaccg tctctcagg tggagggcgtg      1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtagcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg      1980
accagctctc cttccaccct gctgcactct gtaggagaca gagtcaacct gacttgcatg      2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agccccaaag      2100
agatggattt atgactcacc caaactggct tctggggctc catcaagggt cagcggcagt      2160
ggatctggga cagagttcac tctcaaccac agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact      2220
tattactgcc aacagtggag tctgaacca cccactttcg gcggaggggc caaggtggag      2280
atcaaacggt cctccagcta a      2301

```

(서열번호 65)

신호 서열은 상기 1 내지 60이다.

TSC410의 성숙 단백질 서열:

```

DIQMTQSPSA MSASVGDRTV ITCRASKSIS KYLWFQQKP GKVFELRIHS GSTLQSGVPS      60
RFGSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIENTWTFGQ GTKVEIKRGG GSGGGGSGG      120
GGGQVQLVQS GAENVKFGAS VEVSKASGY TFDVYMHV RQAPGQGLEW MGYFNPVNDY      180
TRYAQKFKGR VTMTSDTIS TAYMELSSLR SDDTAVYCA RSDGIYDAMD YWGQGTITVY      240
SSSEPESSDK THTCFPCFAP EAAGAPSVFL FPFKFKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE      300
VKFNWVVDGV EVHIAKTKFR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNKRAYACA VSNKALPAPI      360
EKTISKAKGQ PREPQVYILP PSRDELTKNQ VSLTCLVKG FVPSDIAYWEW SNGQPENNYK      420
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTKSLS LSPGQRHNNIS      480

```

[0306]

SLNTGTQMG HSPNSQVQLV QSGAEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSSRSTMH WVRQAFPGQL 540
EWIGVIMPSS AYTNNQKFK DRVTITADES TSTAYMELSS LRSEDYAVYY CARPQVHYDY 600
NGFPYWGQGT LVTNVSQGGG SGGGSGGGG SGGGSGDIQM TQSPSTLSAS VGDRTVMTCS 660
ASSSVSYINW YQKPKGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDFDFAT 720
YYCQQWSRNF PTFGGGKVE IKRSSS 746

(서열번호 66)

TSC411의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgagctc tctcttcttc ctgttactct ggtctccaga taccaccggg 60
gatattccaga tgacctcagc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcaacttgcg gggcgagtaa gacgattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaggttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cgggttcagtg gcagtgagtc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggaggtctgt ggggtggcgg atccggaggt 420
gggtggctctc aggtccagct ggtacagctc ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaagcc ttctggatag acattcaact actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtggt atgggatatt ttaactctta taatgattat 600
actagatagc cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggacac gtcctatcagc 660
acagccatca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgcctatggc tactggggtc aagggaaccac agtcaccgtc 780
tctctgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccacccgtg cccagcacct 840
gaagcccgcc gtcacccgtc agtcttcttc ttcccccaaa aacccaaggc caccctcatg 900
atctcccagg cccctcaggc cacatcgctg gttggtggac tgagccaga agaccctgag 960
gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg gagggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggttgaaatg gcaaggccta cgcgtgcgcg gtcctcaaca aagccctccc agccccate 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc 1260
tatccagcgt acatcgccgt ggagtgagg agcaatggg agccggagaa caactacaag 1320
accacgctc cgtgctggga ctccgacggc tcttcttctc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaaagtc ttctcatgct cgtgatgca tgaagctctg 1440
caccaaccat acacgcagaa gacccctctc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggtg 1560
caatcgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tctcgggtga aggtctctct caagccttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac agggccctgg acaaggcctt 1680
gagtgagtag gatatactaa tcttagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc ctctactggg ccaagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggg 1920
tcaggcggag gttggtccgg cgggtggcga tgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
accagctctc ctccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtacacat gacttgcatg 2040
gccagctcaa gtgttaagtt catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agccccataag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggctc catcaagggt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtgagc tcttaaccca cccactttcg gcggaggagc caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301

(서열번호 67)

신호 서열은 판기 1 내지 60 이다.

TSC411의 성숙 단백질 서열:

DIQMTQSPSA MSASVGRVT ITCRASKSIS KYLWFQKQK GKVPLRIHS GSTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLPQ EDFATYYCQQ HIEYPTWFGQ GTKVEIKRGG GSGGGGGSGG 120
 GGSQVQLVQS GAENVKFGAS VYVSKASGV TFDVIMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180
 TRYAKQFQGR VIMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYCA RSDGYDAMD YWGQGITTV 240
 SSSPEKSSDK THICPFCFAP EAAGAPSVFL FPFKFDITLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300
 VKFNWYVDGV EVHNAKTKFR EEQVNSTYRV VSVLTVLHQD WLNKGAYACA VSNKALPAPI 360
 EKTISEAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKG FYPSDIAVEWE SNGQFENNYK 420
 TITFVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRLVQGGNV FSCSVMEAL HGHYTKSLS LSPGQRHNS 480
 SLATGTQMAQ HSPNSQVQLV QSGFEVKKFG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540
 EWIGYINPSS AYTNNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDYAVY CARPQVHYDY 600
 NGFFVWGQGT LVTVSSGGGG SGGGSGGGG SGGGGSIDQM TQSPSTLSAS VGRVITMCS 660
 ASSSVSYNWF YQKFGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDFPAT 720
 YYCQWSRNP PTFGGGTRVE IKRSSS 746

(서열번호 68)

CAS105의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgagctc tctcttctc ctgctactct ggtctccaga taccaccggt 60
 gaggtgtagc tgggtgcagc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
 tctctgaagc gctccggtta ctcttctact ggtctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
 ccggggaagc gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatgggtg tactacctac 240
 aaccgggaag tcaagggcca ggtcactatc tccgcgcaga agtccatcag caaccgctac 300
 ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgtt attactgtgc acgtcagtc 360
 ggccctcttc actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctctctgg ggtggaggc 420
 tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccgtggcg gcggtatcgg cgggggtggc 480
 tctgaattg tgtgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaagagcc 540
 accctctctt gccgagcaag tgaatatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
 cctggccagg ctctcaggtc cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
 gccaggttca gtggcagtggt ctccgggaca gacttactc tcaacctcag cagcctagag 720
 cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataactcgtg gacattcggc 780
 caagggacca aggtggaaat caaatctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
 acatgccac cgtgccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagttt cctctctccc 900
 ccaaaaccca aggacaccc ctgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtggtgggtg 960
 gacgtgagcc acgaagaccc tgaagtcagg ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
 cataatgcca agacaaagcc cggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
 gtctctaccg tctctcacca ggaactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggctccc 1140
 aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
 gaaccacagg tgtacacct gcccccctcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
 ctgacctgcc tgggtcaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
 gggcagccgg agaacaacta caagaccagc cctcccgctg tggactccga cggctctctc 1380
 ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
 tgcctcgtga tgcctgaggg cctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
 ccgggtcaga ggcacacaaa ttcttccctg aatacaggaa ctcatggc aggtcattct 1560
 ccgaattctc aggtccagct ggtggagttc gggggcggag tgggtcagcc tgggcgggtca 1620
 ctgaggtcgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggtg 1680
 aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggatata ttaactctag cagtctttat 1740
 actaattaca atcagaattt caaggacagg ttcaaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
 acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg ccggaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860
 cggccccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg gactccgtc 1920
 actgtctcta gcgggtggcg agggctctgg ggtggcggat ccggaggtgg tggctctgca 1980
 caagacatcc agatgaccca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggcacagggtc 2040
 accatgacct gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtacca gcagaagccg 2100
 ggcaaggccc ccaaaagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg agtccctgct 2160
 cgttctcagt gcagtggtgc tgggaccgac tataccctca caatcagcag cctgcagccc 2220
 gaagatttgc ccacttatta ctgccagcag tggagtcgtg acccaccac gttcggaggg 2280
 gggaaccaagc tacaatttac atctccagc taa 2313

[0308]

(서열번호 69)

신호 서열은 관기 1 내지 60 이다.

CAS106 의 성숙 단백질 서열:

EVQLVQSGAE VKKFGESLKI	SCKSGSYST	GHNNWVRQM	PGKLEWNGN	IDPIYGGTTY	60
NRKFKGQVTI	SADKSISTAY	LQWSSLKASD	TAMYCARSV	GPFDSWGQGT	120
SGGGGSGGGG	SGGGGSGGGG	SEIVLTQSPA	TLSLSPGERA	TLSCRASENV	180
PGQAFRLLIY	FAKTLAEGIP	ARFSGSGSGT	DFTLTISSE	PEDFAVYYCQ	240
QGTKVEIKSS	SEPKSSDKTH	TCFPCAFEA	AGAPSVFLFP	FKFKDTLMIS	300
DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNATKIPREE	QVNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	360
NKALPAPIEK	TISKAEGQPR	EPQVYTLFPS	RDELTKNQVS	LTCLVEGFYP	420
GQFENNVIKT	PFVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	480
PGQRHNSSSL	NTGTQAGHS	PNSQVQLVES	GGGVQVQGRS	LRLSKASGY	540
RQAPGQGLEW	IGYINPSSAY	TWYNQKFKDR	FTISADKSKS	TAFLQMDSLR	600
RPQVHYDING	FPYWGQGITV	TVSSGGGGSG	GGGSGGGGSA	QDTQMTQSPS	660
TMTCASSSSV	SYMNYQQKF	GKAFERWIVD	SSKLASGVFA	RFSGSGSGTD	720
EDFATYYCQC	WSRNPFPTGG	GTKLQITSSS			750

(서열번호 70)

항-CD37 X TSC445 의 DNA 서열:

atggaagcac	cagcgagct	tctctctctc	ctgctactct	ggctccagga	taccaccggt	60
gaggtgcagc	tgggtgcagc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggagagtc	tctgaagatt	120
tctgttaagg	gctccggtta	ctcattcact	ggctacaata	tgaactgggt	gcgccagatg	180
cccgggaaag	gcctggagtg	gatgggcaat	attgatcctt	attatggtag	tactacctac	240
aaccgggaagt	tcaaggggcca	ggctactatc	tccgccgaca	agtcctcatg	caccgcctac	300
ctgcaatgga	gcagcccgaa	ggcctcgagc	accgccatgt	attactgtgc	acgctcagtc	360
ggcccttttcg	actcctgggg	ccaggggcacc	ctggctactg	tctctctctg	gggtggagggc	420
tctgggtggcg	gtggctctctg	cggaagtgga	tccgggtggcg	gcggatctgg	cgggggtggc	480
tctgaaattg	tgttgacaca	gtctccagcc	accctgtctt	tgtctccagg	cgaagagagcc	540
accctctcct	gccgagcaga	tgaaaaatgt	tacagctact	tagecctggta	ccaacagaaa	600
cctggccagg	ctcctaggct	cctcatctat	tttgcaaaaa	ccttagcaga	aggtattcca	660
gccaggttca	gtggcagtg	ctccgggaca	gacttcactc	tcaccatcag	cagcctagag	720
cctgaagatt	ttgcagttta	ttactgtcaa	catcattccg	ataatccgtg	gacattcggc	780
caaggggacca	aggtggaaat	caaatctctg	agtgagecca	aatcttctga	caaaactcac	840
acatgcccac	cgtgccagc	acctgaagcc	gcgggtgcac	cgtcagtcct	cctcttcccc	900
ccaaaaccca	aggacacct	catgatctcc	cggaccctcg	aggtcacatg	cgtgggtgggtg	960
gacgtgagcc	accgaagacc	tgaaggtcaag	ttcaactggg	acgtggacgg	cgtggaggtg	1020
cataatgcc	agacaaagcc	gcgggagggag	cagtacaaca	gcacgtaccg	tgtgggtcagc	1080
gtctctcacc	tccgtcacca	ggactggctg	aatggcaagg	catacgcgtg	cgcgggtctcc	1140
aacaaagccc	tcccagcccc	catcgagaaa	accatctcca	aagccaaagg	gcagccccga	1200
gaaccacagg	tgtacacct	gcccccatcc	cgggatgagc	tgaaccaagg	ccaggtcagc	1260
ctgacctgcc	tgggtcaagg	cttctatcca	agcgacatcg	ccgtggagtg	ggagagcaat	1320
ggggcagccgg	agaacaacta	caagaccacg	cctcccgtgc	tggactccga	cggctccttc	1380
ttctcttaca	gcaagctcac	cgtggacaaa	agcagggtggc	agcaggggga	cgtcttctca	1440
tgcctcgtga	tgcattgaggc	tctgcacaa	cactacacgc	agaagagcct	ctccctgtct	1500
ccgggtcaga	ggcacaacaa	ttcttccctg	aatacaggaa	ctcagatggc	aggtcattct	1560
ccgaattctc	aggtccagct	gggtgcaatct	gggcctgagg	tgaagaagcc	tgggtcctcg	1620
gtgaaggtct	cctgcaaggc	ttctggatat	accttcagca	gatctacgat	gcaactgggtg	1680
cgacaggccc	ctggacaagg	gcttgagtg	ataggatata	ttaatcctag	cagtgccttat	1740
actaattaca	atcagaatit	caaggacaga	gtcacgatta	ccgcggacaa	atccacgagc	1800

[0309]

acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	tctgaggaca	cggccgtgta	ttactgtgct	1860
agaccccaag	tccactatga	ttacaacggg	tttccttact	ggggccaaag	aaccttggtc	1920
accgtctcct	caggtggagg	cggttcaggc	ggagggtgat	ccggcggtag	cggatcgggt	1980
ggcggcggat	ctgacatcca	gatgaccacg	tctcttcca	cctgtctgc	atctgtagga	2040
gacagagtca	ccatgacttg	cagtgeccagc	tcaagtgtaa	gttacctgaa	ctggtatcag	2100
cagaaaccag	ggaaagcccc	taagagatgg	atttatgact	catccaaact	ggcttctggg	2160
gtcccatcaa	gggttcaggc	cagtggtatc	gggcacagat	tcactctcac	catcagcagc	2220
ctgcagcctg	atgattttgc	aacttattac	tgccaacagt	ggagtcgtaa	cccaccact	2280
ttcggcggag	ggaccaagggt	ggagatcaaa	cggctctcca	gctaa		2325

(서열번호 71)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

항-CD37 X TSC445 의 성숙 단백질 서열:

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SKGSGYSFT	GYNDWVRQM	PGKLEWMGN	IDPYYGGTTY	60
NRKFKGVITI	SADKISISTAY	LQWSSLKASD	TAMYYCARSV	GFFDSWGGGT	LVTVSSGGGG	120
SGGGSGGGGG	SGGGSGGGGG	SEIVLTQSPA	TLSLSPGERA	TLSCRASENV	YSYLAWYQQK	180
PGQAPRLLIY	FAKTLAEGIP	ARFSGSGSGT	DFTLTISSE	PEDFAVYYCQ	HHSDFWTFG	240
QGTKEIKSS	SEPKSSDKTH	TCFPCAPEA	AGAPSVFLFP	PKPKDTLMIS	RTEPVCVVV	300
DVSHEDPEVK	FWWVVDGEV	HNATKIFREE	QVNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKAYACAVS	360
NEALPAPIEK	TISKAKGQPR	EPQVITLPPS	RDELTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN	420
GGFENNYKIT	PPVLDSGGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGVNFS	CSVMHEALHN	HYTKSLSLSS	480
PGQRHNNSSL	NTGTQMAGHS	FNSQVQLVQS	GFEVKNFGSS	VKVSCKASGY	TFGRSTMHVV	540
RQAPGQGLEW	IGYINPSSAY	TNYNQKFKDR	VTITADKSTS	TAYMELSSLR	SEDTAVYYCA	600
RFQVHYDING	FPYWGQGITL	TVSSGGGGSG	GGSGGGGGSG	GGGSDIQMTQ	SPSTLSASVG	660
DRVTMTCSAS	SSVSIMNWYQ	QKPKGAPKRW	IYDSSKLASG	VPSRFSGSGS	GTEFTLTISS	720
LQPDFFATYY	CQQWSRNPTT	FGGGTKVEIK	RSSS			754

(서열번호 72)

항-CD37 X TSC452 의 DNA 서열:

atgggaagcac	cagcgcagct	tctcttcttc	ctgctactct	ggctccagga	taccaccggt	60
gaggtgcagc	tgggtgcagtc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggagagtc	tctgaagatt	120
tctctgaagg	gctccgggtta	ctcattcact	ggctacaata	tgaactgggt	gcgccagatg	180
cccgggaaag	gcctggagtg	gatgggcaat	attgatcctt	attatggtag	tactacctac	240
aaccggaagt	tcaagggcca	ggtcactatc	tccgccgaca	agttccatcag	caccgcctac	300
ctgcaatgga	gcagccctgaa	ggcctcggac	accgccatgt	attactgtgc	acgtcagtc	360
ggcccttttc	actcctgggg	ccagggcacc	ctggctactg	tctcctctgg	gggtggaggc	420
tctgggtggc	gtggctctgg	cggaggtgga	tccggtggcg	gcggatctgg	cgggggtggc	480
tctgaaattg	tgttgacaca	gtctccagcc	accctgtctt	tgtctccagg	cgaagagacc	540
accctctcct	gccgagcaag	tgaataatgtt	tacagctact	tagcctggta	ccaacagaaa	600
cctggccagg	ctcttaggct	ctcactctat	tttgcaaaaa	ccttagcaga	aggatttcca	660
gccaggttca	gtggcagtggt	ctccgggaca	gaattcactc	tcaccatcag	cagcctagag	720
cctgaagatt	ttagcagttta	ttactgtcaa	catcattccg	ataatccgtg	gacattcggc	780
caagggacca	agggtggaat	caaatctctcg	agttagccca	aatctttctga	caaaactcac	840
acatgccccac	cgtgccccagc	acctgaagcc	gcgggtgcaac	cgtcagcttt	cctcttcccc	900
ccaaaaccca	aggacacccct	catgatctcc	cggaccctcg	aggatcacatg	cgtgggtggtg	960
gacgtgagcc	acgaagaccc	ttaggtcaag	ttcaactgggt	acgtggacgg	cgtggaggtg	1020
cataatgccca	agacaaagcc	gcgggaggag	cagtacaaca	gcacgtaccg	tgtggtcagc	1080
gtcctcaccg	tctgcacca	ggactggctg	aatggcaagg	catacgcgtg	cgcgggtctcc	1140
aacaaagccc	tccagcccc	catcgagaaa	accatctcca	aagccaaagg	gcagccccga	1200
gaaccacagg	tgtacacccct	gcccccatcc	cgggatgagc	tgaccaagaa	ccaggtcagc	1260
ctgacctgcc	tgggtcaaaagg	cttctatcca	agcgacatcg	ccgtggagtg	ggagagcaat	1320


```

gggcagccggg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtctcttca 1440
tgcctcgtga tgcagtaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct cteccgtctc 1500
ccgggtcaga ggcacaacta ttcttccctg aatcacagaa ctacagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtggagctc gggggcggag tgggtcagcc tgggcgggtca 1620
ctgaggtctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggtta 1680
aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaactctag cagtgettatt 1740
actaattaca atcagaattt caaggacagg ttcaaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
acagccttec tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta ttctgtgca 1860
cggccccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg gactcccgtc 1920
actgtctcta gcggtggcgg agggctctggg ggtggcggat ccggcgggtgg cggatcgggt 1980
ggcgccggat ctgacatcca gatgacccag tctcttcca cctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtggcagg tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaccagg ggaagacccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggtctctggg 2160
gtcccatcaa ggtttcagcg cagtggatct gggacagagt tcaactctac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tggcaacagt ggagtcgtta ccaaccact 2280
ttcggcggag ggaccaagggt ggagatcaaa cggctctcca gctaa 2325

```

(서열번호 73)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

항-CD37 X TSC452 의 성숙 단백질 서열:

```

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNQWVRQM PGKGLEWMGN IDPIYGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYCARSV GFFDSWGQGT LVTYSSGGGG 120
SGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYIQ HSDNPWTFG 240
QGTKEIKSS SEPKSSDKTH TCFPCAPFA AGAPSVFLFP PKPKDLMIS RTFEVTCVVV 300
DVSHDEPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKFREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYCAVS 360
NKALPAPIEK TISKAKGQFR EPQVYTLFVS RDELTKQVVS LTCLVKGYTP SDIAVEWESN 420
GQFERNVKT TFPVLDSDGFS FLYSKLTVDK SRWQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSL 480
PGQRHNSSL NTGTQAGHS PMSQVQLVES GGGVQPGRS LRLSCKASGY TFRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGVINPSSAY TNVQKQFIDR FTISADKSKS TAFLQMDSLR PEDTGVYFCA 600
RFQVHYDING FFWWQGTIPV TVSSGGGGSG GGGSGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
DRYTMTCAS SSVSYMHWYQ QKPKAPETW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS 720
LQPDDEATYY CQQWSRNPFT FGGGKVEIK RSSS 754

```

(서열번호 74)

항-CD37 X TSC453 의 DNA 서열:

```

atggaaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggcctcccaga taaccacggg 60
gaaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tctgttaagg gctccgggta ctcatctact ggcctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
ccggggaagg gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatgggtg tactacctac 240
aacccgaagt tcaagggccca ggtcactate tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggccctggac accgccatgt attactgtgc accgtcagtc 360
ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggctcactg tctcctctgg ggtggagggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaagagccc 540
accctctcct gccagcagg tgaatatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctccfaggct cctcatctat ttgcacaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtg ctccgggaca gacttcactc tcaaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caaggggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

```

acatgcccac	cgtgcccagc	acctgaagcc	gcgggtgcac	cgtcagtcct	cctcttccce	900
ccaaaaccca	aggacacct	catgatctcc	cggaccctcg	aggtcacatg	cgtgggtggtg	960
gacgtgagcc	acgaagaccc	tgaggtcaag	ttcaactggg	acgtggacgg	cgtggagggtg	1020
cataatgcc	agacaaagcc	gcgggaggag	cagtacaaca	gcacgtaccg	tgtggtcagc	1080
gtctctaccg	tcttgaccca	ggactggctg	aatggcaagg	catacgctgt	cgcggtctcc	1140
aacaaagccc	tcccagcccc	catcgagaaa	accatctcca	aagccaaagg	gcagccccga	1200
gaaccacagg	tgtacacct	gccccatcc	cgggatgagc	tgaccaagaa	ccaggtcagc	1260
ctgacctgcc	tggatcaagg	cttctatcca	agcgacatcg	ccgtggagtg	ggagagcaat	1320
gggcagccgg	agaacaacta	caagaccacg	cctcccgctg	tggactccga	cgcctccttc	1380
tctctctaca	gcaagctcac	cgtggacaag	agcagggtggc	agcaggggaa	cgtcttctca	1440
tgtctcgtga	tgcattgagg	tctgcacaac	cactacacgc	agaagagcct	ctccctgtct	1500
ccgggtcaga	ggcacacaac	ttcttccctg	aatacaggaa	ctcagatggc	aggtcattct	1560
ccgaattctc	aggtccagct	ggtgcaatct	gggcctgagg	tgaagaagcc	tgggtctctg	1620
gtgaaggtct	cctgcaaggc	ttctggatat	accttcagca	gattctacgat	gcactgggtg	1680
cgcacaggccc	ctggacaagg	gcttgagtg	ataggatata	ttatccttag	cagtgcctat	1740
actaattaca	atcagaatct	caaggacaga	gtcacgatta	ccgcggacaa	atccacgagc	1800
acagcctaca	tggagctgag	cagcctgaga	tctgaggaca	cggccgtgta	ttactgtgcg	1860
agaccccacg	tccactatga	ttacaacggg	tttcttact	ggggccaaag	aacctggttc	1920
accgtctcct	caggtggagg	cggttcaggc	ggaggtggat	ccggaggtgg	tggctctggt	1980
ggcggcggat	ctgacatcca	gatgacccag	tctccaagca	gcctgtctgc	aagcgtgggg	2040
gacagggtca	ccatgacctg	cagtgccagc	tcaagttaa	gttatatgaa	ctggtaccag	2100
cagaagccgg	gcaaggcccc	caaaagatgg	atttatgact	catccaaact	ggcttctgga	2160
gtccctgttc	gcttcagtg	cagtgggtct	gggaccgact	ataccctcac	aatcagcagc	2220
ctgcagcccc	aagatttccg	cactttattac	tgccagcagt	ggagtcgtaa	cccccccacg	2280
ttcggagggg	ggaccaagct	acaaattaca	tcttcagct	aa		2322

(서열번호 75)

신호 서열은 길이 1 내지 60 이다.

항-CD37 X TSC453 의 성숙 단백질 서열:

EVQLVQSGAE	VKKPGESLKI	SCRGSGYSFT	GYNQWVRQM	PGKLEWMGN	IDPYYGGTTY	60
NRKFKQVTI	SADKSISTAY	LQWSSLKASD	TAMYYCARSV	GFFDSWQGT	LVTVSSGGGG	120
SGGGSGGGG	SGGGSGGGG	SEIVLTQSPA	TLSLSPGERA	TLSCRASENV	YSLAWYQQK	180
PGQAPRLLIY	FAKTLAEGIP	ARFSGSGSGT	DFTLTISSE	PEDFAVYYCQ	HHSDFWTFG	240
QGTKEIKSS	SEPKSSDKTH	TCFPCAPEA	AGAPSVFLFP	PKFKDTLMIS	RTEPTCVVV	300
DVSHEDPEVK	FNWYVDGEV	HNAKTKFREE	QNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKAYACAVS	360
NEALPAPIEK	TISKAKGQPR	EPQVITLPPS	RDELTKNQVS	LTCLVKGFPY	SDIAVEWESN	420
GQFENNYKIT	FPVLDSGFS	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	HYTQESLSLS	480
PGQRHNNSSL	NTGTQMGHS	PNSQVQLVQS	GPEVKKPGSS	VIVSKLASGY	TFSRSTMHVV	540
RQAPGQGLEW	IGYINPSSAY	TNYNQKFDR	VITADKSTS	TAYMELSSLR	SEDTAVYYCA	600
RPQVHYDYNG	FPYWGQGITLV	TVSSGGGGSG	GGSGGGGGSG	GGGSDIQMTQ	SPSSLSASVG	660
DRVTMTCSAS	SSVSIMNWYQ	QKPKAPKRW	IYDSSKLASG	VPARFSGSGS	GTDYTLTISS	720
LQPEDFATYY	CQQWSRNPTT	FGGGTKLQIT	SSS			753

(서열번호 76)

항-CD37 X TSC454 의 DNA 서열:

atggaagcac	cagcgcagct	tctcttctct	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccggt	60
gaggtgcagc	tggatgcagtc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggagagtc	tctgaagatt	120
tctgttaagg	gctccggita	ctcattcact	ggctacaata	tgaactgggt	gcgccagatg	180
cccgaggaaag	gcctggagtg	gatgggcaat	attgatcctt	attatgggtg	tactacctac	240
aaccgggaagt	tcaaggggcca	ggtcactatc	tccgccgaca	agtcaccatg	caccgcctac	300


```

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttc actcctgggg ccaggggcacc ctggctactg tctctcttgg gggaggaggc 420
tctgggtggc gtggctctgg cggagggtgga tccgggtggc gggatcttgg cgggggtggc 480
cttgaatgt tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaagaggcc 540
accctctctt gccgagcaag tgaataatgt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctctaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
ggcaggttca gtggcagtggt ctcggggaca gaattcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caaggggacca aggtggaat caaatctctg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc cggggtgcac cgtcagtcct cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacacct catgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg 960
gacgtggagg ccgaagacct tgagggtcaag ttcaactggg acgtggacgg cgtggagggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc ggggagggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtgggtcagc 1080
gtctctaccg tcttgacca ggaactggctg aatggcaagg catagcgtg cgcggtcttc 1140
aacaagccc tcccagccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacacct gcccccattc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tgggtcaagg cttctatcca agcgacatcg cgtggagtg gggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctccctgct tggactccga cggctcttct 1380
ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctcgtga tgcattgagg tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctcctgtct 1500
cggggtcaga ggcacacaaa ttcttccctg aatcacaggaa ctcatagggc aggtcattct 1560
cgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagc tgggtctctg 1620
gtgaagttct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtggt ataggatata ttaatcctag cagtgcctat 1740
actaattaca atcagaatc caaggacaga gtcacgatta ccgaggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggcctgtga ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggcccaagg aacctggtc 1920
accgtctctt cagggtggagg cgggttcaggc gggagggtggt ccggcgggtg cggatcgggt 1980
ggcggcggtat ctgacatcca gatgaccag tctcttcca cctgtctgc atctgtaggaa 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtccagc tcaagttaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaccag ggaagacccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggccttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt gggagtcgtaa cccaccact 2280
ttcggcggag ggaaccaagg gtagatcaaa cggctctcca gctaa 2325

```

(서열번호 77)

신호 서열은 상기 1 내지 60 이다.

항-CD37 X TSC454 의 성숙 단백질 서열:

```

EVQLVQSGAE VKHPGESLEI SKGSGYSFT GYNQWVRQM PGRGLEWNGN IDPYVGGTTY 60
NRKFKGQVTI SADKSIStAY LQWSSLEASD TAMVYCARSV GFFDSWQGT LVTVSSGGGG 120
SGGGSGGGG SGGGGSGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASNV YSYLAWYQQK 180
PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYYCQ HHSDFWTFG 240
QGTVKVEIKSS SEPKSSDKTH TCFPCAPEA AGAPSVFLFP PKPDTLMIS RPEVTCVVV 300
DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKFREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360
NEALPAPIEK TISKAKQPR EFQVYTLPPS RDELTKQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN 420
GQFENNKKIT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSL 480
PGQRHNSSL NTGTQAGHS PNSQVQLVQS GFEVKKPGSS VEVSKASGY TFSRSTMHWV 540
RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNVQKFKDR VTITAEKST TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600
RPQVHYDING FPIYWGQTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPKAFKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS 720
LQPDDEFATY CQWRSNPPT FGGTKVEIK RSSS 754

```

(서열번호 78)

항-CD37 X TSC455 의 DNA 서열:

atggaaagcac cagcgagctc tctctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggg	60
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt	120
tcctgttaagg gctccgggtta ctcatctact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg	180
ccggggaag gctccggagtg gatgggcaat attgatcctt attatgggtg tactacctac	240
aaacgggaagt tcaaggggcca ggtcactatc tcgcccgaca agtccatcag caccgcctac	300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggccctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc	360
ggcccttttcg actcctgggg ccaggggcacc ctggctactg tctctctgg gggtggaggc	420
tctggggcg gtggctctgg cggaggtgga tcgggtggcg gcggatctgg cgggggtggc	480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaagagcc	540
accctctect gccgagcaag tgaatatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa	600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca	660
gccagggtta gtggcagtggt ctcggggaca gacttctact tcaccatcag cagcctagag	720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcatccg ataatccgtg gacattcggc	780
caagggaacca aggtggaaat caaatctctg agtgagccca aatcttctga caaaactcac	840
acatgccac cgtgccagc acctgaagcc gcgggtgac cgtcagtcct cctcttcccc	900
ccaaaacca aggaacacct catgatctcc cggaccctcg aggtccatcg cgtgggtggtg	960
gacgtgagcc acgaagacc tgaaggtcaa ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg	1020
cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtacc tgtggtcagc	1080
gtctctaccg tctgcacca ggaactggctg aatggcaagg catagcggtg cgcggtctcc	1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1200
gaaccacagg tgtacacct gcccccctcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1260
ctgacctgcc tgggtcaagg ctcttatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat	1320
gggcagccgg agaacaact caagaccacg cctccctgc tggactccga cggctctctc	1380
ttctctfaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtggc agcaggggaaa cgtcttctca	1440
tgtctcgtga tgcataaggc tctgcacac cactacacg agaagagcct ctcctgtct	1500
ccgggtcaga ggacacaaca ttcttccctg aatacaggaa ctcatgggc aggtcattct	1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct ggccctgagg tgaagaagcc tgggtctctg	1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg	1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat	1740
actaattaca atcagaatt caaggacaga gtacagatta ccgcggacaa atccacgagc	1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgc	1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg aacctggtc	1920
accgtctect caggtggagg cggttcaggc ggagggtgat ccggcgggtg cggatcgggt	1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgaccag tctctctcca cctgtctgc atctgtagga	2040
gacagagtica ccatgacttg cagtgcacg tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag	2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg	2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggaacagagt atactctcac catcagcagc	2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccaccact	2280
ttcggcggag ggaccaagggt ggagatcaaa cggctctcca gctaa	2325

(서열번호 79)

신호 서열은 잔기 1 내지 60 이다.

항-CD37 X TSC455 의 성숙 단백질 서열:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNQWVRQM PGKGLEWNGN IDPIYGGTTY	60
NRKFKGVITI SADKSIISTAY LQWSSLKASD TAMRYCARSV GFFDSWGQGT LVTYSSGGGG	120
SGGGSGGGG SGGGSGGGG SEIVLTQSPA TSLSPGERA TSCRASENV YSYLAWYQQK	180
FGQAPRLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFILTISSLE PEDFAVYVYQ HSDNFWTFG	240
QGKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPTAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RPEVTCVVV	300
DVSHEDPEVK FNVYVDGVEV HNAKTPREE QYNSTRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS	360

NEALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFPV SDIAVEWESN 420
 GQFENNYKIT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQAGNVS CSVMHEALHN HYTKESLSLS 480
 PGQRHNNSL NTGTQMAHGS PMSQVQLVQS GFENVKPGSS VKVSCASGY TFSRSTMHWV 540
 RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600
 RPQVHYDYNG FPYWQGITLV TVSSGGGGSG GGGSGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660
 DRVTMTCSAS SSVSYIMNWVQ QKPKGAPKRW IYDSSKLASG VPSRFGSGSGS GTEYTLTISS 720
 LQPDFATVY CQQWSRNPT FGGGTVKVEIK RSSS 754

(서열번호 80)

항-CD37 X TSC456 의 DNA 서열:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctccacaga taccaccggt 60
 gaggtgcagc tggtagcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgagagagtc tctgaagatt 120
 tcttgtaagg gctccgggtta ctcaattcaat ggctacaata tgaactgggt gccccagatg 180
 cccgggaaaag gcttggagtg gatgggcaat attgatcctt attatgggtg tactacctac 240
 aaccgggaagt tcaaggcgca ggtaactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
 ctgcaatgga gcagcctgaa ggcttcggac accgccatgt attactgtgc acgtcagtc 360
 ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtaactg tctcctctgg gggtggaggc 420
 tctggtggcg gtggctctgg cggagggtgga tccggtggcg ggcgatctgg cgggggtggc 480
 tctgaatttg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaagagacc 540
 accctctcct gccgagcaag tgaatatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
 cctggccagag ctcttaggct ctcatctat ttgcacaaa ccttagcaga aggtattcca 660
 gccaggttca gtggcagtggt ctccgggaca gacttcaact tcaacctcag cagcctagag 720
 ctgaagatt ttgcagttta ttaactgtca catcattcgg ataactcgtg gacattcggc 780
 caaggagacca aggtggaat caaatctcgc agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
 catgcccac cgtgcccgag acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagttt cctcttcccc 900
 ccaaaaccca aggaacacct catgatctcc cggaccctcg aggtcacatg cgtggtggtg 960
 gacgtgagcc acgaagacc tgaagtcagg ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg 1020
 cataatgcc agacaaaagc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
 gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
 aacaaagccc tcccagccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
 gaaccacagg tgtacacct gcccccatac cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
 ctgacctgcc tggtaaaagg ctcttatcca agcgacatcg cgtggagtg ggagagcaat 1320
 gggcagccgg agaacaacta caagaccagc ctcccgctg tggactccga cggctccttc 1380
 ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
 tgcctcgtga tgcattgagg tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
 ccgggtcaga ggcacacaaa ttcttccctg aatacaggaa ctacagtggt aggtcattct 1560
 ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
 gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatat acctcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtg ataggatata ttaactctag cagtgcctat 1740
 actaattaca atcagaattt caaggacaga gtcacgaita ccgcggacaa atccacgagc 1800
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
 agaccccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg aacctggctc 1920
 accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggagggtggat ccggcgggtg cggatcgggt 1980
 ggccggcggat ctgacatcca gatgaccag tctcttcca cctgtctgc atctgtagga 2040
 gacagagtc aatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
 cagaacacag ggaagcccc taagagatgg atttatgact caccacaaact ggcttctggg 2160
 gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt ataactctac catcagcagc 2220
 ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tggcaacagt ggagtcgtaa cccaccact 2280
 ttccggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggctctcca gctaa 2325

(서열번호 81)

신호 서열은 판기 1 내지 60 이다.

항-CD37 X TSC456 의 성숙 단백질 서열:

EVQLVQSGAE VKPAGESLEI	SCKSGYSFT	GYNQWVRQM	PGKLEWNGN	IDPYYGGTTY	60
NRKFKGQVTI	SADKISITAY	LQWSSLEKASD	TAMVVCARSV	GPFDSWGQGT	120
SGGGGSGGGG	SGGGGSGGGG	SEIVLTQSPA	TLSLSPGERA	TLSCRAENV	180
PGQAFRLLIY	FAKTLAEGIP	ARFSGSGSGT	DFTLTISSLE	PEDFAVYYCQ	240
QGTKEIKSS	SEPKSSDKTH	TCFPCAPEA	AGAPSVFLFP	PKPKDTLMIS	300
DVSHEDPEVK	FNWYVDGEV	HNATKTPREE	QNYSTYRVVS	VLTVLHQDWL	360
NKALPAPIEK	TISKAKGQPR	EPQVYTLFPS	RDELTKNQVS	LTCLVKGFYP	420
GQFENNYKTT	PPVLDSGGSF	FLYSKLTVDK	SRWQGGNVFS	CSVMHEALHN	480
PGQRHNSSL	NTGTQAGHS	PNSQVQLVQS	GFEVETPGSS	VKVSCKASGY	540
RQAPGQGLEW	IGYINPSSAY	TNINQKFEDR	VTITADKSTS	TAYMELSSLR	600
RPQVHYDYNG	FPYWGQGITLV	TVSSGGGSGG	GGGSGGGGSG	GGGSDIQMTQ	660
LDVIMTCSAS	SSVSIMWYQ	QKPKAPKRW	IYDSSKLSAG	VPFRFSGSGS	720
LQPDDEFATYY	CQQWSRNPTT	FGGGTKVEIK	RSSS		764

(서열번호 82)

TSC455 항-CD3 scFv 의 단백질 서열

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTIMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNINQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE
DTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGITLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRTVMTCASSSSVSIMWYQQ
KPKGAPKRWIYDSSKLSAGVPSRFSGSGSGTEYTLTISLQPDDEFATYYCQQWSRNPTTFGGGTKVEIKRSSS

(서열번호 83)

TSC456 항-CD3 scFv 의 단백질 서열

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTIMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNINQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE
DTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGITLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSAQDIQMTQSPSTLSASVGDRTVMTCASSSSVSIMWYQQ
KPKGAPKRWIYDSSKLSAGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPDDEFATYYCQQWSRNPTTFGGGTKVEIKRSSS

(서열번호 84)

DRA222 항-CD3 scFv 의 단백질 서열

QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCKASGYTFRSTIMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNINQKFKDRFTISADKSKSTAFLLQMDSLRPE
DTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGITPVTVSSGGGSGGGGSGGGGSAQDIQMTQSPSTLSASVGDRTVMTCASSSSVSIMWYQQKPG
KAPKRWIYDSSKLSAGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPDDEFATYYCQQWSRNPTTFGGGTKLQITSSS

(서열번호 85)

TSC455 및 TSC456 가변 중 도메인의 단백질 서열

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTIMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNINQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE
DTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGITLVTVSS

(서열번호 86)

DRA222 가변 중 도메인의 단백질 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCKASGITFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAFLLQMDSLRPE
DTGVYFCARPQVHYDNGFPYWGQGTFVTVSS
(서열번호 87)

TSC455 가변 경 도메인의 단백질 서열

DIQMTQSPSTLSASVGDRTVMTCASSSVSVMWYQQKPGKAPKRWIIDSSKLASGVP'SRFSGSGSGTEYTLTISSLQFDDFATYYCQQ
WSRNPTFGGGTKVEIKRS
(서열번호 88)

TSC456 가변 경 도메인의 단백질 서열

DIQMTQSPSTLSASVGDRTVMTCASSSVSVMWYQQKPGKAPKRWIIDSSKLASGVP'SRFSGSGSGTDYTLTISSLQFDDFATYYCQQ
WSRNPTFGGGTKVEIKRS
(서열번호 89)

DRA222 가변 경 도메인의 단백질 서열

DIQMTQSPSTLSASVGDRTVMTCASSSVSVMWYQQKPGKAPKRWIIDSSKLASGVP'ARFSGSGSGTDYTLTISSLQFDDFATYYCQQ
WSRNPTFGGGTKLQITS
(서열번호 90)

Cris7 및 DRA222 VH CDR1(카바트)	RSTMH (서열번호 91)
Cris7 및 DRA222 VH CDR2(카바트)	YINPSSAYTNYNQKFK (서열번호 92)
Cris7 및 DRA222 VH CDR3(카바트)	QVHYDNGFPY (서열번호 93)
Cris7 및 DRA222 VL CDR1(카바트)	SASSSVSYMN (서열번호 94)
Cris7 및 DRA222 VL CDR2(카바트)	DSSKLAS (서열번호 95)
Cris7 및 DRA222 VL CDR3(카바트)	QQWSRNPT (서열번호 96)
Cris7 및 DRA222 VH CDR1 (IMGT)	GYTFTRST (서열번호 199)
Cris7 및 DRA222 VH CDR2 (IMGT)	INPSSAYT (서열번호 200)
Cris7 및 DRA222 VH CDR3 (IMGT)	ARPQVHYDNGFPY (서열번호 201)
Cris7 및 DRA222 VL CDR1 (IMGT)	ASSSVSY (서열번호 202)
Cris7 및 DRA222 VL CDR2 (IMGT)	DSS (서열번호 203)
Cris7 및 DRA222 VL CDR3 (IMGT)	QQWSRNPT (서열번호 204)

ROR133의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctctctcctcctgctactctggctcccagataccaccgggtgacatccagatgacccag
tccccctcctcctgtccgcctccgtggcgacgggtgacctcaactgccaggcctcccagtcctcgcactccaac
ctggcctgggtccagcagaagccccggcgaagccccccaagctgctgatctaccggcctccaacctggcctccggcgtg
ccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacctgacctctcctccctgcagcccgaggacgtggcc
acctactactgcctggcgccgtggcgccgtgtctaccggacctccttcggcgccggcaccgaaggtggagatcaag

[0317]

gggtggaggcgggttcaggcggagggtggatccggcgggtggcgggtccgggtggcggcggatctgaggtgcagctggaggag
tccggcggcggcctgggtgcagcccgccgggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactac
cccattctctgggtgcggcaggcccccggcaaggccctggagtggtatcggttcatcaactccggcgggtccacctgg
tacgctctctgggtgaaggccgggttcaccattctccgggacgactccaagtcctacgctacgtgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccggtgtactattgcgccccgggctactccacctactacggcggacttcaacatctggggc
caggccaccctgggtgaccgtgtcctcgagtggagcccaaatctctgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagca
cctgaagccgcccgggtgcaccgtcagttcttcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccct
gaggtcacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgcccgggagggagcagtaaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaagggaatacaagtgcgcgggttccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacc
atctccaaagccaaaggcgccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctccctgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcaggggaaactcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctgggtggagcgggttcaggcggagggtggctccggcgggtggcggatcgccgggtct
caggtccagctgggtggagtctggggggcggagtgggtgcagcctgggcgggtcactgaggtgtcctgcaaggcttctggc
tacacctttactagatctacgatgcactgggttaaggcaggccctggacaaggctctggaatggattggatataat
cctagcagtgcttatactaatataatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggctctatttctgtgcacggccccaagtccactatgat
tacaacgggttctcttactggggccaaaggactcccgctcactgtctctagcgggtggcggagggtctgggggtggcggg
tccggagggtgggtggctctgcacaagacatccagatgaccagcttccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagg
gtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgttaagttacatgaactggtagcagagaagccgggcaaggccccaaa
agatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtccctgctcgttcagtggcagtgaggctctgggaccgactat
accctcacaatcagcagcctgcagcccggaagatttcgccacttattactgcagcagtgaggctcgtaacccaccacg
ttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa

(서열번호 97)

ROR133의 성숙 단백질 서열:

diqmtqspsslasygdrvtincqasqsidslawfqqkpgkppklliyasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltissl
qpvedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsgggsgggsgggsgggseqlvesggglvqpgrslrlsctasg
sdindypiswvrqapkgglewigfinsggstwyaswvkgfrftisrddsksiaylqmnsiktedtavyycargystyyg
dfniwgqgtlvtvsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpetvvtvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqnystyrvvsltlvhlqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsr
deltnqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktppvlstdsgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslslspsgsgggsgggsgggsggsgqvqlvesgggvqpgrslrlsckasgytfttrstmhvvrqapgggle
wigyinpssaytnynqkfkdrtfisdskstafldmndlrpedtgyfcarpqvhydyngfpywgqgtptvtvssggg
sgggsgggsgggaqdiqmtqspsslasygdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgs
sgtdytltisslqpvedfatyyccqwsrnpptfgggtklqitsss

(서열번호 98)

ROR193의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctcttctctctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgacccag
tccccctctcctgtccgctcctgggcgaccgggtgacctcaactgccaggcctcccagtcctcgactccaac
ctggcctggttccagcagaagccccggcaagcccccaagctgctgatctaccggcctccaacctggcctccggcgtg
cctcccggttctccggtccggctccggcacccgacttaccctgacctctctccctgcagcccaggagctggcc
acctactactgctgggctccggctccggcggctgctctaccggacctcttccggcggcgccaccaaggtggagatcaag
ggtggaggcgggttcaggcggagggtggatccggcgggtggcggtccgggtggcgcggtatctgaggtgcagctggtggag
tccggcggcggtggtgcagcccggcggtccctgcggctgctctgcaaccgctccggctccgacatcaacgactac
cccatctcctgggtggcgaggccccggcaagggcctggagtggatcggttcatcaactccggcggtccacctgg
tacgctcctgggtgaaggcggttaccatctccgggacgactccaagtcctcgctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgctgtactattgcggcggggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggc
cagggcaccctggtgacctgtctcgagtgaagccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgcccagca
cctgaagcccggtgacccgtcagttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggacctct
gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccggcgaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctctaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaaggaaatcaagtgccgggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc
atctccaaagccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcagggaacctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctgggtggaggcgggttcaggcgagggtggctccggcggtggcggtatcgccgggctct
caggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctgga
tatacttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacagggccctggacaagggtctgagtggtataggatataat
cctagcagtgcttatactaatcaaatcagaaatcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgagaccccaagtccactatgat
tacaacgggttctcttactggggccaaggaaacctgggtcaccgtctcctcaggtggaggcgggttcaggcgagggtgga
tccggcggtggcggtatcggtggcgcggtatctgacatccagatgaccagctctccttccacctgtctgcatctgta
ggagacagagtaccatgacttgccagtccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaa
gccccaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctgggggtcccatcaagggttcagcggcagtggtatctggg
acagagtatactctaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtgagtcgtaac
ccaccacttccggcgaggggaccaaggtggagatcaaacgggtcctccagctaa
(서열번호 99)

ROR193의 성숙 단백질 서열:

Diqmtqspsslssasvgdrvtincqasqsidslawfqqkpgkppkllyrasnlasgvpsrfsrgsgsgtdftltissl
qpelvatyyclggvgavsyrtstfgggtkveikggggsgggsgggsgggsgggsevlvesggglvqpgsrslrlsctasg
sdindyipiswvrqapkglewifinsggstwyaswvkgfrftisrddsksiaylqmnslktdtavyycargystyyg
dfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvllhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsr

[0319]

del t k n q v s l t c l v k g f y p s d i a v e w e s n g q p e n n y k t t p p v l d s d g s f f l y s k l t v d k s r w q q n v f s c s v m h e a l h
 n h y t q k s l s l s p g s g g g s g g g s g g g s p g s q v q l v q s g p e v k k p g s s v k v s c k a s y t f s r s t m h w r q a p g g l e
 w i g y i n p s s a y t n y n q k f k d r v t i t a d k s t s t a y m e l s s l r s e d t a v y y c a r p q v h y d n g f p y w g q t l v t v s s g g g
 g s g g g s g g g s g g g s d i q m t q s p s t l s a s v d r v t m t c s a s s v s y m n w y q q k p g k a p k r w i y d s s k l a s g v p s r f
 s g s g s g t e y t l t i s s l q p d d f a t y y c q q w s r n p t f g g g t k v e i k r s s s

(서열번호 100)

ROR134의 DNA 서열:

a t g g a a g c a c c a g c g c a g t t t c t t t c c t c c t g c t a c t c t g g c t c c c a g a t a c c a c c g g t g a c a t c c a g a t g a c c c a g
 t c c c c t c c t c c c t g t c c g c c t c c g t g g g c g a c c g g t g a c c a t c a a c t g c c a g g c c t c c c a g t c c a t c g a c t c c a a c
 c t g g c c t g g t t c c a g c a g a a g c c c g g c a a g c c c c c a a g c t g c t g a t c t a c c g g g c c t c c a a c c t g g c c t c c g g c g t g
 c c c t c c c g g t t c t c c g g c t c c g g c t c c g g c a c c g a c t t c a c c c t g a c c a t c t c c c t g c a g c c c a g g a c g t g g c c
 a c c t a c t a c t g c c t g g g c g g c t g g g c g c c g t g t c c t a c c g g a c c t c c t t c g g c g g c g g c a c c a a g g t g g a g a t c a a g
 g g t g g a g g c g g t t c a g g c g g a g g t g g a t c c g g c g g t g g c g g c t c c g g t g g c g g c g g a t c t g a g g t g c a g c t g g t g g a g
 t c c g g c g g c g g c c t g g t g c a g c c c g g c g g t c c c t g c g g c t g t c c t g c a c c g c c t c c g g t c c g a c a t c a a c g a c t a c
 c c a t c t c c t g g g t g c g g c a g g c c c c c g g c a a g g g c c t g g a g t g g a t c g g c t t c a t c a a c t c c g g c g g c t c c a c c t g g
 t a c g c c g a c t c g g t g a a g g c c g g t t c a c c a t c t c c c g g c a c t c c t c c a a g a a c a c c c t g t a c c t g c a g a t g a a c t c c
 c t c g g g c c g a g g a c a c c c c g t g t a c t t t c t g c c c c g g g g c t a c t c c a c c t a c t a c g g c g a c t t c a a c a t c t g g g g c
 c a g g g c a c c c t g g t g a c c g t g t c c t c g a g t g a g c c c a a t c t t c t g a c a a a a c t c a c a c a t g c c c a c c g t g c c c a g c a
 c c t g a a g c c g c g g t g c a c c g t c a g t c t t c c t t t c c c c c a a a c c c a a g g a c a c c c t c a t g a t c t c c c g g a c c c c t
 g a g g t c a c a t g c g t g g t g g a c g t g a g c c a c g a a g a c c c t g a g g t c a a g t t c a a c t g g t a c g t g g a c g g c g t g g a g
 g t g c a t a a t g c c a a g a c a a g c c g g g a g g a g c a g t a c a a c a g c a c g t a c c g t g t g g t c a g c g t c c t c a c c g t c c t g
 c a c c a g g a c t g g c t g a a t g g c a a g g a a t a c a a g t g c g c g g t c t c c a a c a a g c c c t c c c a g c c c c a t c g a g a a a c c
 a t c t c c a a g c c a a g g c a g c c c c g a g a a c c a c a g g t g t a c a c c t g c c c c a t c c c g g g a t g a g c t g a c c a a g a a c
 c a g g t c a g c c t g a c c t g c c t g g t c a a a g g c t t c t a t c c a a g c g a c a t c g c c g t g g a g t g g g a g a g c a a t g g g c a g c c g
 g a g a a c a a c t a c a a g a c c a c g c c t c c c g t g c t g g a c t c c g a c g g c t c c t t c t c c t c t a c a g c a a g c t c a c c g t g g a c
 a a g a g c a g g t g g c a g c a g g g g a a c g t c t t c t c a t g c t c c g t g a t g c a t g a g g c t c t g c a c a a c c a c t a c a c g c a g a a g
 a g c c t c t c c c t g t c t c c g g g t t c t g g t g g a g g c g g t t c a g g c g g a g g t g g c t c c g c g g t g g c g g a t c g c c g g c t c t
 c a g g t c c a g c t g g t g g a g t c t g g g g c g g a g t g g t g c a g c c t g g g c g g t c a c t g a g g c t g t c c t g c a a g g c t t c t g g c
 t a c a c c t t t a c t a g a t c t a c g a t g c a c t g g g t a a g g c a g g c c c c t g g a c a a g g t c t g g a a t g g a t t g g a t a c a t t a a t
 c c t a g c a g t g c t t a t a c t a a t t a c a a t c a g a a a t t c a a g g a c a g g t t c a c a a t c a g c g a g a c a a a t c c a a g a g c a c a
 g c c t t c c t g c a g a t g g a c a g c c t g a g g c c c g a g g a c a c c g g c g t c t a t t t c t g t g c a c g g c c c c a a g t c c a c t a t g a t
 t a c a a c g g g t t t c c t t a c t g g g g c c a a g g g a c t c c c g t c a c t g t c t c t a g c g g t g g c g g a g g g t c t g g g g g t g g c g g a
 t c c g g a g g t g g t g g c t c t g c a c a a g a c a t c c a g a t g a c c c a g t c t c c a a g c a g c c t g t c t g c a a g c g t g g g g g a c a g g
 g t c a c c a t g a c c t g c a g t g c c a g c t c a a g t g t a a g t t a c a t g a a c t g g t a c c a g c a g a a c c g g g c a a g g c c c c c a a a
 a g a t g g a t t t a t g a c t c a t c c a a a c t g g c t t c t g g a g t c c c t g c t c g t t c a g t g g c a g t g g g t c t g g g a c c g a c t a t
 a c c c t c a c a a t c a g c a g c c t g c a g c c c a a g a t t t c g c c a c t t a t t a c t g c c a g c a g t g g a g t c g t a a c c c a c c c a g
 t t c g g a g g g g g a c c a a g c t a c a a a t t a c a t c c t c c a g c t a a

(서열번호 101)

[0320]

aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctggtaggcgggttcaggcggagggtggctccggcgggtggcggatcgccgggctct
caggtccagctgggtggagtctggggggcggagtggtagcagcctgggcgggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggc
tacacctttactagatctacgatgcactgggttaaggcagggccctggacaaggctcggaatggattggatataat
cctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtccactatgat
tacaacgggttttcttactggggccaagggaactcccgctcactgtctctagcgggtggcggagggtctgggggtggcggga
tccggagggtgggtggctctgcacaagacatccagatgaccagcttccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagg
gtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgttaagtacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaa
agatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtccctgtcgttcagtggcagtgaggctctgggaccgactat
accctcacaatcagcagcctgcagcccgaaagtcttccgacttattactgccagcagtgaggctcgtaacccaccacg
ttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa
(서열번호 105)

ROR154의 성숙 단백질 서열:

diqumtqspsslsasvgrdrvincqasqidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsfgsgsgtdftltissl
qpqdvatyyclggvgavsyrtstfgggtkveikggggsgggsgggsgggsgggsevgllvesggglvqpgrslrlsctasg
sdindyptitwvrqapkglewifinsggstwyaswvkgftrtisdsksiaylqmnslktdtavyycargysttyr
dfniwqgtltvsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqnystyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsr
deltnqvsltlclkgfypsdiaewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslsispssggggsgggsgggsgggspgsqvllvesgggvqpgrslrlsckasgytfftrstmhwwrqpagggle
wigyinpssayntynqkfkdrrftisadkskstafmqdslrpedtgyvfcarpqvhydyngfpywgqgtptvtssggg
sgggsgggsgggsaqdiqmtqspsslsasvgrdrvmtcsasssvsymnwyyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgs
sgtdytltlisslqpqdfatyyccqwsrnppftfgggtklqitsss
(서열번호 106)

ROR185의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctcttctctctctgctactctggtcccagataccaccggtgacatccagatgaccag
tccccctctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtcctcgactccaac
ctggcctgggtccagcagaagccccggaagcccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtg
ccctcccggttctccggtccggctccggcaccgacttcacctgaccatctctccctgcagcccaggacgtggcc
acctactactgctgggcggcgtgggcggcgtgctctaccggacctcttccggcggcgccaccaaggtggagatcaag
ggtggaggcgggttcaggcggagggtggatccggcgggtggcggctccggtggcggcggtatctgaggtgcagctggtggag
tccggcggcggtggtgcagcccgccgggtccctgcggctgctctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactac
cccatcacctgggtgcggcagggccccggcaaggccctggagtggatcggttcatcaactccggcgggtccacctgg
tacgcctcctgggtgaaggcggttcacctctccgggacgactccaagtcctcgctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccaggacaccgctgtactattgcgccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
cagggcaccctggtagcgtgtctcgagtgaagcccaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagca
cctgaagcccggtgacaccgtcagttctcttccccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggaccct

[0323]

gaggttcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggag
gtgcataatgccaaagacaaaagccgcgggaggagcagttacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg
caccaggactggtcgaatggcaaggaatacaagtgccgggtctccaacaagacctccagccccatcgagaaaacc
atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccgggatgagctgaccaagaa
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactcaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacgtggac
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcgagggtggtccggcggtggcggtatcgccgggctct
caggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctctcctgcaaggcttctgga
tataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggataggatacattaat
cctagcagtgcttatactaatataatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtccactatgat
tacaacgggttctcttactggggccaaaggaacctggtcaccgtctcctcaggtggaggcggttcaggcgagggtgga
tcggcggtggcggtatgggtggcgcggtatctgacatccagatgaccagctctcctccacctgtctgcatctgta
ggagacagagtcaccatgacttcgactgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaacaggggaaa
gcccttaagagatggatttatgactctccaaactggctctcgggtcccatcaaggttcaggcgagctggatctggg
acagattatactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttatctgccaacagtggaagtctgaac
ccaccaccttctcgcgggagggaacaggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(서열번호 107)

ROR185의 성숙 단백질 서열:

d i q m t q s p s l s a s v g d r v t i n c q a s q s i d n l a w f q k q k p k p k l l i y r a s n l a s g v p s r f s g s g s g t d f t l t i s s l
q p e d v a t y y c l g g v g a v s y r t s f g g g t k v e i k g g g s g g g s g g g s g g g s e v q l v e s g g g l v q p g r s l r l s c t a s g
s d i n d y p i t w r q a p q k g l e w i g f i n s g g s t w a s w k g r f t i s r d d s k s i a y l q m n s l k t e d t a v y y c a r g s t y y r
d f n i w q g t l v t v s s e p k s s d k t h t c p p c p a e a a g a p s v f l f p k p k d t l m i s r t p e v t c v v d v s h e d p e v k f n w
y v d g v e v h n a k t k p r e e q n s t y r v v s l t v l h q d w l n g k e y k c a v s n k a l p a p i e k t i s k a k q p r e p q v y t l p p s r
d e l t k n q v s l t c l v k g f y p s d i a v e w e s n g p e n n y k t t p v l d s d g s f f l y s k l t v d k s r w q q g n v f s c s v m h e a l h
n h y t q k s l s l s p g s g g g s g g g s g g g s p g s q v l v q s g p e v k k p g s s v k v s c a s g y t f s r s t m h w r q a p q g l e
w i g y i n p s s a y t n y n q k f k d r v t i t a d k s t s t a y m e l s s l r s e d t a v y y c a r p q v h y d n g f p y w g g t l v t v s s g g
g s g g g s g g g s g g g s d i q m t q s p s t l s a s v g d r v t m t c a s s s v s y m n w y q k p g k a p k r w i y d s s k l a s g v p s r f
s g s g s g t d y t l t i s s l q p d d f a t y y c q q w s r n p p t f g g g t k v e i k r s s s

(서열번호 108)

ROR179 의 DNA 서열:

at ggaagcaccagcgcagcttctcttctcctgctactctggctccagataccaccggtgacatccagatgaccag
tccccctctccctgtcgcctcgtggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctccaggtccatcgactccaac
ctggcctggttcagcagaagcccggaagcccccaagctgctgattaccgggctccaactggcctcggcgctg
ccctccccgttctccggctccggctggcgaccagacttaccctgaccattctctcctcgcgaccggaggacgtggcc
acctactactgcctccggcgctggcgcgctgtctctactggactctctcgcgcgcgccaccaaggtggagatcaag
ggtggaggcggttcagccggaggtggtatccggcggtggcggtcctgggtggcgcggtatctgaggtgcagctgggtgga

tccggcggcggcctgggtgcagccccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactac
 cccatcacctgggtgcggcagggccccggcaaggccctggagtggatcggcttcataactccggcggctccacctgg
 tacgcctcctgggtgaaggccgggttcacatctccgggacgactccaagtcacgcctacctgcagatgaactcc
 ctgaagaccgaggacaccgcccgtgtactatgcgcccgggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
 cagggcacccctggtagcgtgtcctcgagtgcagccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgcccagca
 cctgaagccggcgggtgcaccgtcagtttccctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccggacccct
 gaggtcacatgcgtgggtggtagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
 gtgcataatgccaagacaaagccggcgggaggagcagtaacaacagcagtaacgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg
 caccaggactggctgaatggcaagggaatacaagtgcgcggcttccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaacc
 atctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctcccccatccgggagtgagctgaccaagaac
 caggtcagcctgacctgcttgggtcaaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
 gagaacaactacaagaccacgctcctgctggactcgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
 aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcctgatgcatgaggtctctgacaaccactacacgcagaag
 agcctctcctgtctccgggttctgggtggaggcgggttcaggcggagggtggctccggcgggtggcggatcgccgggtct
 caggtccagctgggtggagtctggggggcggagtgggtgcagcctggcgggtcactgaggtgtcctgcaaggcttctggc
 tacacctttactagatctacgatgcactgggtgaaggcagggccctggacaaggcttggaatggattggatacattaat
 cctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgacagacaaatccaagagcaca
 gccttctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtccactatgat
 tacaacgggttttcttactggggccaagggaactcccgctcactgtctctagcgggtggcggagggtctgggggtggcgga
 tccggagggtgggtgctctgcacaagacatccagatgaccagcttccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagg
 gtcaccatgacctgcagtgcagctcaagtgttaagttacatgaactggtaccagcagaagccggggcaaggccccaaa
 agatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtccctgctcgttcagtggcagtggtctgggaccgactat
 accctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttcgccacttattactgccagcagtgagtcgtaaccacccacg
 ttccggaggggggaccgaagctacaaattacatcctccagctaa
 (서열번호 109)

ROR179의 성숙 단백질 서열:

diqumtqspsslsasvgdrvtincqasqidsnlawfqkpkpkpklliyasnlasgvpsrfsgsgsgtdftltissl
 qpqvdatyyclggvgavsywtsfgggtkveikggggsgggsgggsgggsgggsevgqlvesggglvqpgsrslrlsctasg
 sdindypitwvrrqapkglewifinsggstwyaswvkgftrtsrddsksiaylqmnslktdtavyycargystyyr
 dfniwqgtltvtsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnw
 yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsr
 deltknqvslctlykgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
 nhytqkslslspgsgggsgggsgggsgggsgpgsqvqlvesgggvvqpgsrslrlsckasgytfrstmhwwrqaqqgle
 wigyinpssaytnynqkfkdrtisadkskstafllqmdslrpdtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtptvtssggg
 gsgggsgggsgaqqdiqumtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgs
 gsgtdytltlisslqpqvdatyyccqwsrnpptfgggtklqitsss
 (서열번호 110)

[0325]

ROR186 의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgagcttctcttctctctgctactctggctccagataccaccggtgacatccagatgaccacg
tccccctcctccctgtccgcctccgtggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctccaggtccatcgactccaac
ctggcctgggtccagcagaagcccggaagcccccaagctgctgatctaccgggctccaacctggcctccggcgtg
ccctccgggttctccggctccggctccggcaccgacttcaacctgaccatctctccctgcagcccgaggacgtggcc
acctactactgcttggcgccgtggcgccgtgtcctactggacctccttcggcgccggcaccgaaggtggagatcaag
gggtggaggcgggttcaggcggagggtggatccggcggtggcggtccgggtggcgccggtatctgaggtgcagctgggtgga
tccggcgccggcctggtgcagcccgccgggtccttcggcgtgtcctgcaccgctccgggtccgacatcaacgactac
cccatcacctgggtgcggcaggcccccggcaaggcgctggagtggatcggttcatcaactccggcggtccacctgg
tacgctcctgggtgaaggccgggttcaccatctccggggacgactccaagtcacgctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgccgtgtactatttcgccccggggtactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
cagggcacctgggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagca
cctgaagccgagggtgcaccgtcagttctcttcccccaaaaaccgaagacacctcatgatctccgggacctt
gaggtcacatgcgtgggtggtagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtagtggacggcgtggag
gtgcataatgccaaagcaaaagccggggaggagcagttacaacgacgcgtaccgtgtggtagcgtcctcacctcctg
caccaggactggctgaatggcaaggatataagtcgcgggtctccaacaaggcctccagcccccatcgagaaaaac
atctccaagccaaaaggcgagccccgagaaccacagggtgtacacctgcccccatccgggtagagctgaccaagaac
cagggtcagcctgacctgcctgggtcaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctggac
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctgggtggaggcggttcaggcggagggtggctccggcggtggcggtatcgccgggtct
cagggtccagctgggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggg
tataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggccctggacaagggttggagtggataggatacatataat
cctagcagtgcttatactaatataatcagaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtcacctatgat
tacaacgggttctcttactggggccaaggaaacctgggtcacctcctcaggtggaggcggttcaggcggagggtgga
tccggcaggtggcggtatcggtggcgccggatctgacatccagatgaccagctccttccacctgtctgcattgtga
ggagacagagatcacatgacttcaggtggcagtcgaagtgaagtacatgaactgggtatcagcagaaccaggggaaa
gccccataagagatggatttatgactatccaaactggcttctgggtcccatcaaggttcaggcgagtggaatctggg
acagattatactctaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttatctgccaacagtggagtctgaac
ccacctcttccggcgagggaaccaagggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(서열번호 111)

ROR186의 성숙 단백질 서열:

diqmtqspsslsasvdrvtincqasqsidsnlawfqqkpkppklliyrasnlasgvpsrfsfgsgsgdftltissl
qpvedvatyyclggvgavsywtsfgggtkveikggsgsgsgsgsgsgsgseqlvesggglvqpgsrslrsctasg
sdindypitwvrqapkglewifinsggstwyaswvkgrftisrddksiaylqmnslktedtavyycargysttyr
dfniwgqgtlvrtvssepksdkthtpcpapeaaagapsvflfpkpkdtmlisrtpvttcvvdshedpevkfnw
yvdgevhnaaktpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykcavnkalpapiektiskakgppepqvytlppsr
deltknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslsispsgsgsgsgsgsgsgsgsgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvscaskasytfstrtmhwvrqapggle

[0326]

wigynpssayntynqkfkdrvtitadkfststaymelsslrse dtavyycarpqvhdyngfpywgqgtlvtvssggg
gsgggsgggsgggsgggsgdiqmtqspstlsasvgrdvtmtcasssvsynmnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrf
sgsgsgtdytlitisslqppdfatycqqwsrnpptfgggtkveikrsss
(서열번호 112)

[0327]

ROR181 의 DNA 서열:

atggagcaccagcgagcttcttctctctgctactctggctccagataaccaccggtgacatccagatgaccag
tccccctctctccctgtcgcctccgtggcgacccgggtgaccatcaactgccaggcctccagtcctatcgactccaac
ctggcctggttcagcagaagcccggaagcccccaagctgctgatctacggggcctccaacctggcctccggcgtg
ccctcccggttctccggctccggctccggcacgcacttaccctgaccatctctccctgcagcccgaggacgtggcc
acctactactgcctggcgccggtggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcgccaccaaggaggagatcaag
ggtggaaggcgggtcaggcggaaggtggatccggcggtggcggtccgggtggcgccggatctgaggtgacgttgggtga
tccggcgccggcctggtgcagcccgccgggtccctgcggctgtcctgcaccgtgtccggcacgcacatcaacgactac
cccatctctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatgggttcatcaactccggcggtccacctgg
tacgccgactcgggtgaaggggcgggttcaccatctccggcactcctccaagaacacctgtacctgcagatgaactcc
ctgcggcgccaggacaccgccgtgtacttctgcgccccgggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
cagggcacctgggtgaccgtgtcctcgagtggcccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagca
cctgaagccgcggtgcaccgtcagttctctcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctccgggacctt
gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaaagcaaaagccggggaggagcagttacaacgacgctaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctg
caccaggactggctgaatggcaagggaatacaagtgccgggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaac
atctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctggtggagggcgttcaggcggagggtggctccggcggtggcggtatgccgggctct
caggtccagctgggtggagtctggggcgagggtggtgcagcctggcggtcactgaggctgtcttgcaggcttctggg
tacaccttactagatctacatgcactgggtgaaggcagggccctggacaaggtctggaatggatggatacatfaat
cctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcaaatcagcgagacaaaatccaagagcaca
gccttctgcagatgactaacgctgaggcccgaggacacggctgtatttctgtgcaggcccccaagtcacatgat
tacaacgggttctcttactggggccaaaggactccgtcactgtctctagcgtggcgaggaggtctgggggtggcgga
tccggagggtggtggctctgcacaagacatccagatgaccaggtctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagg
gtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggccccaaa
agatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtggtctgggaccgactat
acctcacaatcagcagcctgcagccgaagatttcgccacttattactgccagcagtgaggtcgtaacccaccacg
ttcggaggggggaccaagctacaattacatcctccagctaa

(서열번호 113)

ROR181의 성숙 단백질 서열:

diqmtqspsslsasvdrvtnccasqsidsnlawfqkqpkpkpkllyrasnlasgvpsrfsqsgsgtdftltissl
qpdevatyycggvgavsyrtfsfgggtkveikggggsgggsgggsgggseqlvesggglvqpggsrlsctvsg
tdindypiswvrqapkglewifinsggstwyadsvkgrftisrhsskntlylqmnsraedtafyfcargystyrr
dfniwgggtlvtysssepkssdkthtppcpapeaagapsvflfpkpkdtmlisrtpvctvvvdshedpevkfnw
yvdgvevhnaktlpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsr
deltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmhealh

[0328]

nhytqkslspspgsgggsgggsgggspgsqvqlvesgggvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrpqaggle
wigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstafllmqdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpwyggtptvtvsggg
sgsgggsggggsaqdiqmtqspsslsvsgdrvntmcsassvsymnwyyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgs
sgsgtdytlitisslpedfatyyccqwsrnppfgggtkltitss

(서열번호 114)

[0329]

ROR191의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctcttctcctgctactctggctcccagataccaccggtagacatccagatgacccag
tccccctcctccctgtccgcctccgtggggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtcctcgactccaac
ctggcctgggtccagcagaagccggcgaagcccccaagctgctgactaccggggcctccaacctggcctccggcgtg
ccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttaccctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggcc
acctactactgcctggggcggtggggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcgcgccgaccaaggaggatcaag
ggaggagcgggttaccggcgagggtggatccggcggtggcggtccgggtggcgcggtatctgagggtgcagctggagg
tccggcgcggtccgtggcgccggcggtccctgcggctgtcctgcaccgtgtccggcaccgacatcaacgactac
ccatctcctgggtgcggcaggcccccggaaggccctggagtggatcggcttcatcaactccggcggtccacctgg
tacccgactcggtagaggcggttaccatctccggcactcctccaagaacacctgtacctgcagatgaactcc
ctgcggcgaggacaccgcgtgtacttctgcggcggtgactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
caggccaccctggtagcgtgtcctcgagtggagccaaatcttgcacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaagccgggtgcaccgtcagcttctccttcccccaaaaaccaaaggacacctcatgatctcccgaccct
gaggtcacatgcgtgggtggcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaaagacaaagccggcgaggagcagtagaacagcagctaccgtgtggtagcgtcctcaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaagggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc
atctccaaagccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatccaagcgacatgcctggaggaggagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgctcccggtgctggactccgacggctccttctcctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcagggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctgggtggagcggttcaggcgagggtggctccggcggtggcggtatcgccgggtct
caggtccagctgggtgcaatctgggctcagggtgaagaagcctgggtcctcggtagaaggtctcctgcaaggcttctgga
tataccttcagcagatctacgatgcactgggtgacagggccctggacaaggccttgagtggataggatataat
cctagcagtgcttataactaatacaatcagaatcaaggacagagtcacgattaccggcgacaaaaccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagaccccaagtcacatgat
tacaacgggttctcctactggggccaagggaacctgggtcaccgtcctcaggtggagggcgttcaggcgagggtgga
tccggcggtggcggtatcggtggcgcggtctgacatccagatgaccagctccttccacctgtctgcatctgta
ggagacagagtcaccatgacttgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaacacaggga
gcccctaagagatggatttatgactcatcaaacggcttctgggtcccatcaagggtcagcgagtggtatctggg
acagattatactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtgagtcgtaac
ccaccacttctggcgaggaggaccaaggaggagatcaaacgggtcctccagctaa

(서열번호 115)

ROR191의 성숙 단백질 서열:

diquatqspsslsasvdrvtincqasqsidnlawfqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsrgsgsgtdftltissl
qpdevatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsgggsgggsgggsgggseqlvesggglvqpggslrlsctvsg
tdindypiswvrqapkglewifinsggstwyadsvkgrftisrhsskntlylqmnsiraedtaavyfcargysttyr
dfniwgqgtlvtvsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmi srtpvctvvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsr
deltknqvsltlcvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh

[0330]

nhytqkslsispsgsgggsgggsgggsgggspgsqvqlvqsgpevkkgpgssvkvscasgytfsrstmhvvrqapgggle
wigyinpssaytnynqkfkdrtvitadkststaymelsslr sedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggg
sgsgggsgggsgggsgggdiqmtqspstlsasvdrvtmtcsassvsymwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrf
sgsgsgtdytlitisslqpdffatyyccqwsrnpptfggggtkveikrsss

(서열번호 116)

[0331]

ROR182 의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctcttctctgctactctggctcccagataccaccggtagacatccagatgacccag
tccccctcctcctgtccgcctccgtggcgaccgggtgacctcaactgccaggcctcccagtcctcgcactccaac
ctggcctgggtccagcagaagcccgccagcccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctggcctccggcgtg
cccgaccgggttctccggctccggctccggcaccgacttccacctgacctctcctccctggaggccgaggacgtggcc
acctactactgctggcgccggctggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcgccggcaccagggtggagatcaag
gggtggaggcgggttcaggcggagggtggatccggcgggtggcgccctccgggtggcgccggatctgagggtgcagctgggtggag
tcggcgccggcctgggtgcagcccgccgggtccctgcccgtgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactac
cccatcacctgggtgcggcaggccccggccaggccctggagtgatcggtctcatcaactccggcgccctccacctgg
tacgctcctgggtgaaggccgggttaccatctccggcgacgactccaagtcctacgctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgggtgtactattgccccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
caggccaccctggtagcctgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaagccgcccgtgcaccgtcagcttctccttccccccaaaacccaggacacctcatgatctcccgaccctt
gaggtcacatgcgtgggtggtagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggag
gtgcataatgccaaagacaagccgcggggaggagcagtagaacagcacgtaccgtgtggtagcgtcctcacctcctg
caccaggactggctgaatggcaaggatacaagtgcgcgggttccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc
atctccaaagccaaaggcgagccccgagaaccacagggtgacacctgcccccatccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccg
gagaacaactacaagaccacgctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcagggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctgggtggaggcgggttcaggcggagggtggctccggcgggtggcggtatcccgggctct
caggtccagctgggtggagctcggggcgagggtgggtgcagcctggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggc
tacaccttactagatctacgatgcactgggtgaaggcaggccctggacaaggcttgggaatggatggatgacattaat
cctagcagtgcttatactaatataatcagaatcaaggacaggttcacaatcagcgagacaaaatccaagagcaca
gccttctgcagatggacagcctgagggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcagggcccaagtccactatgat
tacaacgggttctccttactggggccaaggactcccgtcactgtctctagcgggtggcgagggtctgggggtggcgga
tcggagggtgggtggctctgcacaagacatccagatgaccagcttccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagg
gtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgaagtacatgaactggtagcagcagaagccgggcaaggcccccaaa
agatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcctgctcgttcagtggcagtggggtctggggaccgactat
acctcacatcagcagcctgcagcccgaagatttgcgacctattactgccagcagtgaggctcgttaacccaccacg
ttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa
(서열번호 117)

ROR182 의 성숙 단백질 서열:

diqmtqspssl sasvgdrvtincqasqsidslawfqqkpgppklliyraasnl asgvpdrrfsgsgsgtdftltissl
eaedvatyyclggvgavsyrtstfgggtkveikgggsgggsgggsgggsgggseqlvesggglvqpgsrslr|sctasg
sdindypitwvrqapggglewigfinsggstwyaswvkrftisrddsksiaylqmns|ktedtavyycargystyyr
dfniwgqgtlvtvssepksdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmi srtpvtcvvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcaavsnkalpapiektiskakqprepqvytlppsr
del|tknqvs|tclvkgfypsdiaewesngqpennyktppvl dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh

nhytqkslslspgsgggsgggsgggsgggspgsqvqlvesgggvvqpgsrslr|sckasgytfrstmhvvrqapgggle
wigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaf|qmndlrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtptvtvssggg
sgggsgggsgggsaqdiqmtqspssl sasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydsskl asgvparfsgs
sgtdytl|tisslqpedfatyyccqwsrnpptfgggtklqitsss
(서열번호 118)

[0332]

[0333]

ROR192 의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctcttctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgaccag
tccccctcctcctgtccgctccgtggcgagaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagttccatcgactccaac
ctggcctgggtccagcagaagcccgccagcccccaagctgctgactaccgggctccaacctggcctccggcgtg
cccgaccggttctccgctccgctccggcaccgacttcaacctgacatctcctccctggaggccgaggacgtggcc
acctactactgcctggcgccgctggcgccggtgtcctaccggacctccttcggcgccggcaccgaaggtggagatcaag
ggtggaggcgggttcaggcgagggtggatccggcggtggcggtccgggtggcgccggatctgagggtgcagctggagg
tccggcgccgctgggtgcagcccgccgggtccctcgcgctgtcctgcaccgctccggctccgacatcaacgactac
cccatcacctgggtgcggcagggccccggccagggtggagtggtatcggttcacatcaactccggcggtccacctgg
tacgctcctgggtgaaggccgggttcaccatctccgggagcactccaagttccatcgctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgctgtactattcgccccgggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
cagggcacccctgggtgacctgtcctcgagtgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagca
cctgaagcccggggtgcaccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccgggacctt
gagggtcacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagacctgagggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaaagacaaagcccgggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcaccgtcctg
caccaggactgggtgaatggcaaggaaatcaagtgccggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc
atctccaaagccaaaggccagccccgagaaccacagggtgtaaccttgccccatcccgggatgagctgaccaagaac
cagggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatccaagcgacatgcctggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggtccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctgggtggaggcgggttcaggcgagggtgggtccggcggtggcggtatcgccgggtct
cagggtccagctgggtgcaatctgggcttgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggtcttgga
tatacttcagcagatctacgatgcactgggtgagcagggccctggacaagggtctgagtgagtaggatacatat
cctagcagtgcttatactaattacaatcagaatcaaggacagagtcacgattaccgaggacaaatccacgagcaca
gctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagttcactatgat
tacaacgggttcttactggggccaaggaaacctgggtcaccgtctcctcaggtggaggcgggttcaggcgagggtgga
tccggcggtggcggtatcggtggcgccggatctgacatccagatgaccagttccttccacctgtctgcatctgta
ggagacagagtcacatgacttgcatgcccagctcaagtgtaagttacatgaactgggtatcagcagaaaccaggggaaa
gccccctaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctgggggtcccatcaagggttcagcggcagtggtatctggg
acagattatactctaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactccaacagtgagggtcgtaac
ccaccactttcgggcgaggggaccaagggtggagatcaaacgggtcctccagctaa
(서열번호 119)

ROR192 의 성숙 단백질 서열:

diqmtqspsslsasvdrvtincqasqsidslawfqkpgqpkllyirasnlasgvdrfsgsgsgtdftltissl
eaedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikgggsgggsgggsgggsgggsevlvesggglvqpgsrslrlsctasg
sdindypitwvrqapggglewifinsggstwyaswvkgftrddsksiaylqmnslktdtavyycargystyyr
dfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsr
deltknqvsitclvkgyfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslsispsgsgggsgggsgggsgggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvksckasgytfsrstmhwwrqapgggle

[0334]

wigynpssayntnynqkfkrvtitadkdstaymelsslrstedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggg
gsgggsgsgggsgsgggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrf
sgsgsgtdytlitisslqpddfatyycqqswnpptfgggtkveikrsss
(서열번호 120)

키메릭 이중특이적 항-CD123 (VLVH) x 항-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv

Dimmsqspsslavsvgekftmtckssqslffgstqknylawyqqkpgqspklliywastresgvprftfgsgsgtdft
laissvmpedlavyyccqyyynpwtfgggtkleikggsgsgsgsgsgsgsgsgsvqlqesgplvkpsqslsltcs
tdysitsgyywnwirqfpgnklemgyisdygsnnynpslknrisitrdtsknqfflklssvttedatyyycsrgeg
yfdswgqgttlvtsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfpkpkdltmistrtpvttcvvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqnystyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgprepqvytlppsr
deltnqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdkrsrwqqgnvfscsvmhealh
nhytqkslslspgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsvqlvqsgpevkkgpgssvkvsckasgytfsrstmhvwrqapgggle
wigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkfstaymelsslrse dtavyyicarpqvhydyngfpywgqgtltvtssggg
sgsgsgsgsgsgsgsgsgdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyyqqkpgkapkrwiydssklasgvprsf
sgsgsgtdytlitisslpddfatyyccqwsrnpptfgggtkveikrssi (서열번호 197)

키메라 이중특이적 항-CD123 (VHVL) x 항-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv

Vqlqesgpglvkpsqslsltcsvt dysitsgyywnwirqfpgnklewmyis ydgsnnynpslknrisitrdtsknqf
fklssvttedt attycsrggef yfdswgqgt tltvssggsgsgsgsgsgsgsgsgsdmmsqspsslavsvgekf
mtckssqslffgstqknylawyqqkpgqspkllywas tresgvprdf tsgsgt dft laissvmpedlavvyccqvy
nypwtfgggtkleiksssepkssdktht cpcpapeaagapsvflfpkp kdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkf
nwyvdgvehnaktkpreeqnystyrvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakqprepvyt lpp
srdeltnqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykt tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhea
lhnhytqksls lspgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsqvqlvqsgpevkkgpssvksckasgyt fstrtmhwwrqagqg
lewigyinppssaytnynqkfkdrrvtitadkfstatymelsslr sedtavvy carpqvhydyngfpywgqgt lvtvssg
ggsgsgsgsgsgsgsgsgsgdi qmtqspstlsasvdrvtmtcsasssvsymnyqqkpgkapkrwi ydssklasgvps
rfsgsgsgtdytlitisslpqddfatyyccqwsrnpp tfgggtkveikrssi (서열번호 198)

TSC471 의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgagcttctcttctctgctactctggctccagataccaccggtgatctccagatgaccag
tctccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgcggggcagtagagcatttagcaaatat
ttagcctgggttcagcagaaccagggaagtctctaagctccgcatccattctggatctactttgcaatcaggggtc
ccatctcgggttcagtgccagtggaatctgggacagaatttactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgca
acttattactgtcaacagcatattgaatacccgtaggagctcggccaagggaccagggttgaaatcaaacgaggtggc
ggagggtctgggggtggcggatccggagggtgggtggctctcaggctccagctggtagactctggggctgaggtgaagaag
cctggggcttcagtggaaggtctcctgcaaggcttctggatacacattcactgactactacatgcactgggtgcgacag
gccctggacaagggttgagtggatgggatattttaactcttataatgattatactagatagccacagaagttccag
ggcagagctcaccatgaccaggagacagctctatcagcacagcctacatgagctgagcagcctgagatctgacacag
ggcgtgtattactgtgcaagatccgatgggtttactacgatgctatggactactgggtcgaaggaaaccacagtcacgctc
tctcagagttagcccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagccctgaagccgggggtgaccct

tcagtcttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgaggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggaaatacaagtgcgcgtctccaacaaagccctccagcccccacgagaaaaccatctccaagccaaaggcag
ccccgagaaccacaggtgtacacctcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaagcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaatgggcagccggagaaacaactacaagaccacg
cctccctgtgtgacctccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagaccttccctgtctccgggt
tccggaggtggcgttccggaggtggcgggtcaggaggtgggggctccttccacaggtgcagctggtgcagtctggt
cctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaagccagcggatacacctttagccggtccaccatg
cattgggtgaggcaggtcctggacagggcctggagtggtatcggtacatcaacccagcagcgttataccaactac
aatcagaagttaaggaccgggtgaccatcaccccgataagtccaccagcaccgctacatggagctgtccagcctg
aggagcaggataccgctgtactattgcgcccgcccccaggtccattacgactacaacggcttccccattggggc
cagggaacctggtagcgtgtccagcgtggcgtggcagcggcggcggcgtctggcggaggtggcagcggcggga
gggggctccgacattcagatgacctgccccctccaccctgtccgctagcgtggcgatcgggtgacctgacctgc
agcggcagcagctccgtgtcctacatgaactggtaccagcagaagcccgcaaggctcccagaggtggatttacgac
tccagcaagctggcctctgggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagactacacctgacctctcc
tccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccgaatccccctacctttggcggcggcacc
aaggtggagatcaagaggagctaa (서열번호 205)

TSC471의 성숙 단백질 서열:

Diqmtqpsamsasvdrvtitcrasksis kylawfqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfs gsgsgteftltissl
qpddfatyycqghieypwtfgqgtkveikrgggsgggsgggsgvqlvqsgaevkpgasvkvsckasgytftdy
mhwrqapggglewmgynfyndytryaqkfqgrvtmtrdtsistaymelsslrddtavyycarsdgydamdywg
gttvtvsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev
hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakqprepqvytlppsrde ltknq
vslclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqks
ls lspgsgggsgggsgggsgsgvqlvqsgpevkpgssvkvsckasgytfrstmhwrqapggglewiyinps
saytnynqkfkdrtvitadkststaymelsslrddtavyycarpqvhydyngfpywggtlvtvssggsgsgggsg
ggsgggsgsdqmtqspstlsasvdrvtmtcsasssvsymnyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfs gsgsgtd
ytltisslqpddfatyycqgwsrnpptfgggtkveikrs (서열번호 206)

ROR243의 DNA 서열:

atggaggctcccgtcagctgctgttctcctgctgctctggctgcccacaccacaggcgacatccagatgacctag
tcccccttctcctctgtccgctagcgtggcgatagggtgacctcaactgccaggcctcccagtcattgactccaat
ctggcctggttccagcagaagcccgacagcccccaagctgctgatttacagggcctccaacctggcttccggcgtg
cctgacaggttctccggatccggcagcggcaccgacttcacctgacctctcctcctggaggccgaggatgtcgcc
acctactactgtctggcgcgctggcgctgtgagctatcgacctccttcggcgcgcgccaccaaggtggagatcaag
ggcgcgcgcgcgagcggcgcgcgcgagcggcgcgcgaggtccggcgcgcgcgagcaggtgcagctggtggaa
agcggaggaggcctggtgcagcctggaaggtccctgaggctgtcctgcacagccagcggctccgacatcaacgactac

[0336]

cccatcacctgggtgagggcaggctcctggccaggccctggaatggatcggtttatcaacagcggcggcagcacctgg
tatgcttctctgggtgaagggccgggttaccatttagcaggagcagactccaagtcattgcctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgccgtgactactgcgcccagggtacagcacctattaccgggacttttaacatctggggc
caggggcacactgggtcaccgtgtcctcaggtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaagccgagggtgcaccgtcagcttctctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctt
gaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtagctggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaagccgcggaggagcagtagaacagcagctaccgtgtggtagcgtctcaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaagggaatacaagtgcgcggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacc
atctccaagccaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcttgggtcaagggttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttccggaggaggggttcagggtggggagggttctggcggcgggggaagcccttcacag
gtgcaactgggtgcagagtggaccggaggttaaaaaaccagggtcctccgttaagggttagctgcaagcctctgggtac
acattttccaggagtacaatgcactgggtgaggcaggctcctggacaggactcaggtggatcgggtatatcaacca
tctagcgctataccaattacaacaaaagttaaggaccgagtaccattaccgctgacaaatccaccagtacagct
tatatggagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgttattactgcgctcgtcctcaggttactatgactat
aatgggttttccctactgggtcaggggaacctggtagctgtcttctggcgggtggaggcagcgggtgggggtgggtct
ggaggcgggtggcagtgccggcggaggctctgatattcagatgactcagctcctagcactctcagcgccagcgtgggg
gatcgtgtgacaatgacttgcctccgctagcagtagtgtgtttacatgaattggatcagcagaagcccgggaaagca
cctaagcgtggatctatgactctccaagctggcaagtggtgtccctcacgggttcttgggtcaggttctgtgtact
gactatactttgactatctcctccctccagcccgatgatttgcctacctattatgtcagcagtgaggccgtaaccca
cccactttcggaggcgggtaccaaaagtggagatcaagaggtcatga (서열번호 207)

ROR243 의 성숙 단백질 서열:

Diqmtqspsslsasvdrvtincqasqsidnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvprdfsgsgsgtdftltissl
eaeatvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsgggsgggsgggsgggseqlvesggglvqpgsrslrscatag
sdindypitwvrqapqglewifinsggstwyaswvkrftisrddsksiaylqmnsiktedtavyycargysttyr
dfniwgqgtlvtrvsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpetvrvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqnystyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsr
deltnqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhleah
nhytqkslsispssggsgggsgggsgggsgggspqvqlvqsgpevkkpgssvkvscasgytfsrstmhvvrqapqglew
igyinpssaytnynqkfkdrrvtitadkststaymelsslrsestavyycarpqvhdyngfpywgqgtlvtrvssggg
sgggsgggsgggsgggdiqmtqspstlsasvdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfs
gsgsgtdytltisslqddfatyyccqwsrnpptfgggtkveikrs (서열번호 208)

TSC266 의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctggctcccagataccaccggatgatccagatgacccag
tctccatccgcatgtctgcatctgtaggagacagagtaccatcacttccggggcagtaagagcattagcaaatat
ttagcctgggttcagcagaaaccagggaagtccctaagctccgcateccattctggatctactttgcaatcaggggtc
ccatctcgggttcagtggcagtgagatctgggacagaatttactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgca

[0337]

acttattactgtcaacagcatattgaataccggtggacgttcggccaagggaaccaaggtggaaatcaaacgaggtggc
ggaggggtctgggggtggcggatccggagggtgggtggctctcaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaag
cctgggggttcagtgaagggtctcctgcaagggttctggataacattcactgactactacatgcactgggtgcgacag
gccccgggacaagggttcagtggtggatgggatatatttcttataatgattatactagatacgcacagaagtccag
ggcagagtcacatgaccaggggacacgtctatcagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgacgacacg
gcccgtgtattactgtgcaagatcggatgggttactacgatgctatggactactggggctcaaggaaaccacagtcaccgtc
tcttcagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcactgaagccgcgggtgcaccg
tcagttcttcttctcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaag
ccgcgggaggagcagtaacaacgacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggcgtacggtgcggtgtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcag
ccccgagaaccacaggtgtacacccctgccccatcccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacg
cctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg
aacgtcttctcatgctccgtgatgatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacgtctcctgtctccgggt
cagaggcacaacaattcttccctgaatcacaggaactcagatggcaggtcatctccgaattctcaggtccagctgggtg
gagtcctgggggaggagtggtgcagcctggggcgggtcactgaggtgtcctgcaaggcttctggctacaccttactaga
tctacgatgcactgggtgaaggcagggccctggacaaggcttggaatggatggatataatcctagcagtgcttat
actaattacaatcagaattcaaggacaggttcacaatcagcgacagcaaatccaagagcacagccttctgcagatg
gacagcctgaggcccgaggacaccggctctatttctgtgcacggcccaagtcactatgattacaacgggtttcct
tactggggccaagggtcctccgtcactgtctctagcgtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtgggtggc
tctgcacaagacatccagatgaccagctctccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgc
agtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtagcagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgac
tcatccaaactggcttctggagtcctgtcgttcagtggcagtggtctgggaccgactataccctcacaatcagc
agcctgcagccgaagatttcgccacttattactgccagcagtgagtgtaaccacccacgttcggaggggggacc
aagctacaaattacatcctccagctaa (서열번호 209)

TSC266 의 단백질 서열:

Diqmtqspmsasvdrvtitcraskiskylawfqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfsgsgsgteftltissl
qpqdfatyccqhiieypwtfqggtkveikrgggsgggsgggsgvqlvqsgaevkpgasvkvscasgytftdy
mhwvrqapqglewmgynpyndytryaqkfqrvtmtrdtsistaymelsslrddtavyycarsdgyydamdywgq
gttvtvsssepksdkthtppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev
hnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkayacavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltnq
vsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhleahnhytqks
lslspgqrhnnsslntgtqmaghspsnvqlvesgggvvqgrslrlsckasgytfttrstmhwvrqapqglewiyi
npssaytnynqkfkdrtisadkskstafldmslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggsgsgg
gsgggsgaqdiqmtqspsslsasvdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtd
ytltisslqpqdfatyccqwsrnpptfgggtklqitsss (서열번호 210)

ROR206 의 DNA 서열:

[0338]

atggaagcaccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgaccag
tccccctctcctgtccgcctccgtggcgaccgggtgacacatcaactgccaggcctcccagtcctcgactccaac
ctggcctggttcagcagaagcccgcaagcccccaagctgctgatctaccgggctccaacctggcctccggcgtg
ccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacctgacacatctcctcctgcagcccgaggacgtggcc
acctactactgctggcgccgctggcgccgctgtcctaccggacctccttcggcgccggcaccgaaggaggagatcaag
ggtggaggcggttcaggcgagggtggatccggcggtggcggtccgggtggcgccggatctgagggtgcagctggtggag
tccggcgccggtggtgcagcccgccggtcctcggctgtcctgcaccgctccggctccgacatcaacgactac
cccatcacctgggtgcggcaggcccccgcaaggcggtggagtggtatcggttcatcaactccggcggtccacctgg
tacgctcctgggtgaaggcggttaccatctccgggacgactccaagtcctacgtacgtgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgctgtactattgcggccggggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggc
cagggcacccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagca
cctgaagcccggggtgcaccgtcagttctcctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctccgggacctct
gaggtcacatgctggtggtggagctgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggagcggtggag
gtgcataatgccaaagacaaagccggcgaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaaggaatacaagtgcgggttctcaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc
atctcaaaagccaaaggcgacccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcttgggtcaaaggcttctatcaagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgctccctgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcagggggaagctcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctcctgtctccgggttctgggtggaggcggttcaggcgagggtggctccggcggtggcggtatcgccgggtct
caggtccagctggtggagcttggggcgagggtgggtgcagcctggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggc
tacaccttactagatctacgatgcactgggtgaagcgagccctggacaaggtctggaatggattggatacattaat
cctagcagtgcttataactaattacaatcagaattcaaggacaggttcacaatcagcgacagcaaatccaagagcaca
gccttctcgcagatggacagcctgaggccccgaggacaccgggtctatttctgtgcacggccccaaagtcactatgat
tacaacgggttcttactggggccaagggtactccgctcactgtctctagcggtggcgagggtctgggggtggcgga
tccggagggtggtggctctgcacaagacatccagatgaccagcttccaagcagcctgtctgcaagcgtgggggacagg
gtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgttaagttaacatgaactggtaccagcagaagccgggcaaggccccaaa
agatggatttatgactcatccaactggcttctggagtcctgctcgttcagtggcagtggtctgggaccgactat
acctcacatcagcagcctgcagcccggaagatttcgccacttattactgccagcagtgagtcgtaacccaccacg
ttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagc (서열번호 211)

ROR206 의 단백질 서열:

MEAPAQLLFLLLWLPDITGDIQMTQSPSSLSASVGDRTINQASQSIDSNLAWFQQKPGKPKLLIYRASNLASGV
PSRFSGSGSGTDFLTISSLPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVE
SGGGLVQGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLMNS
LKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWQGTLVTSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTIP
EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSPGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASG
YTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAFQMDSLRPEDTGYYFCARPQVHYD
YNGFPYWGQGTPTVSSGGGSGGGSGGGGSAQDIQMTQSPSSLSASVGDRTMTCSASSSVSYMNWYQQKPKAPK

[0339]

MEAPAQLLFLLLWLPDITQMTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNLASGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSELEADVATYYCLGGVGAIVSYRTSFGGGTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGRLRLSCTASGSDINDYPIITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMS
LKTEDTAVIYVCARGYSTYYRDFNIWGQTLVTSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLPPKPKDITLMISRT
EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSPGSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCKASG
YTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAFQMDSLRPEDTGYYFCARPVHYD
YNGFPYWGQGTPTVTVSSGGGSGGGSGGGGSAQDIQMTQSPSSLSASVGDRTVMTCSASSSVSYMNWYQQKPKAPK
RWIYDSSKLASGVPARFSGSGSDYTLTISLQPEDFATYYCQQWSRNPTFGGGTKLQITSSS (서열번호
216)

ROR209의 DNA 서열:

atggaagcaccagcgcagcttctcttctcctgctactctggctcccagataccaccggtagcatccagatgaccag
tccccctctcctgtccgcctccgtggggcgaccgggtgacatcaactgccaggcctcccagtcacatcgactccaac
ctggcctgggtccagcagaagcccgccagcccccaagctgctgactacccggcctccaactggcctccggcgtg
cccggaccgggttctccggctccggctccggcaccgacttcacctgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggcc
acctactactgcctggcgccgctggggcccggtgtcctaccggacctccttcggcgccggcaccacaggtggagatcaag
ggtggaggcggttcaggcgagggtggatccggcggtggcggtccgggtggcgccggatctgaggtgcagctggaggag
tccggcgccgctgggtgcagcccgccgggtccctcgggctgtcctgcaaccgctccggctccgacatcaacgactac
cccatcaactgggtgcccagggcccccgccagggcctggagtggtatcggttcacatccggcggtccacctgg
tacgctcctgggtgaaggccgggttcacctctccgggacgactccaagtcacatcgctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgctgtactattgcgccccggggtactccaactactaccgggacttcaacatctggggc
cagggcaccctgggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca
cctgaagccgcggtgcaaccgtcagctcttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggacccct
gaggtcacatgctgggtggtagctgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagcccgaggagcagtagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaaggatacaagtgcgggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaaacc
atctccaaagccaaaggcgacccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatccaagcacatcgccgtggagtgaggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctggac
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttctgggtggaggcgggtcaggcgagggtggctccggcggtggcggatcgccgggctct
caggtccagctgggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctctcctgcaaggcttctgga
tataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggtataggatataat
cctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgagaccccaagtccactatgat
tacaacgggttctcttactggggccaaggaaacctgggtcaccgtctcctcaggtggaggcgggttcaggcgagggtgga
tccggcggtggcggtatcggtggcgcggtatctgacatccagatgaccaggtctccttccacctgtctgcatctgta
ggagacagagtcacatgacttgagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtatcagcagaaccagggaaa
gcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggcttctgggggtcccatcaagggttcagcggcagtggtatctggg

[0342]

acagattatactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaac
ccaccacttttcggcggagggaaccaagtgagatcaaacggctcctccagc (서열번호 217)

ROR209의 단백질 서열:

MEAPQQLFLLLWLPDTTGDIMTQSPSSLASVGDRTINCQASQSIDSNLWFQKPGQPPKLLIYRASNLASGV
PDRFSGSGSGTDFLTITSSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGRLRLSCTASGSDINDYPTWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMN
LKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGLTVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSPGSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSKKASG
YTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPVHYD
YNGFPYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIMTQSPSTLASVGDRTVMTCSASSSVSYMNWYQKPGK
APKRWIYDSSKLASGVPFRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDFATYYCQWRSRPPTFGGGTKVEIKRSS

(서열번호 218)

ROR231의 DNA 서열:

atggaggcaccgccagctgctgttcttgttgcctgctgctgctccctgataccaccggagacatccagatgacccaa
tcccttctagtctctccgctagcgtcggagaccgcgtgacctcaattgtcaagcatctcagagtattgacagcaat
ctcgctggtttcagcagaagccaggaaagccaccaagctcctgatttataggcttagcaacctggcttctggtgtc
cctagtgggttcagcggctctgggagtgccacagacttcacctgaccttagtagtctgcagcccgaagatgtcgtc
acctattactgctcggaggagtggttgccttcttctatcgacctcatttggaggtggcaccaaagtggagatcaaa
gggtggtggcggctccgggggtggcgggtcaggggggggagggtctggaggcggcgatcagaagttcagctggtggaa
tctggaggaggtctggtgcagccaggcagggtccctccgctgagctgcactgcacccgctctgacattaatgactac
cctatcacctgggtgaggcaggcccccgttaaggcctggagtggtatcggttcaatcttggtggtatctactgg
tacgcaagctgggtgaaaggacgcttcacaattagtagagacgactctaagttatcgcatatctgcagatgaatagc
ttgaagacagaggacaccgctgtactattgtgcaaggagatactccacttactaccgcgatttcaatatctggggc
cagggaacctggtgacagtgtcctcagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgctgccagca
cctgaagccgcggtgcaccgtcagtttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggacctct
gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtaaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaaggaatacaagtgcgggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaacc
atctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgctggtcaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggac
aagagcaggtggcagcagggaagctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctccctgtctccgggttccggaggcggcggtccggcgggcgggcagcggcgggcgggcagccccggatcc
caggtgcagctggtgcagcttgggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaagggtgtcctgcaaggccagcgg
tacacctttagccggtccaccatgcatgggtgagcaggtcctggacaggcctggagtggtatcggctacatcaac
cccagcagcgttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgacctaccgcccataagtcaccagcacc
gcctacatggagctgtccagcctgaggagcaggataccgctgtactattgcggcgggccccaggtccattacgac

[0343]

tacaacggcttccccatttggggccagggaacctgggtgaccgtgtccagcggaggcggcggcagcggcggcggcggc
agcggcggaggaggcagcggcggaggaggctccgacattcagatgacccagtcacctccacctgtccgctagcgtg
ggcgatcgggtgaccatgacctgcagcggcagcagctccgtgtcctacatgaactggtagcagcagaagcccggcaag
gctcccaagagggtggattttagactccagcaagctggcctctgggtgtcccagcaggttctctggtagcggcagcggc
acagactacacctgacctctcctccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccgaat
ccccctacctttggcggcggcaccaagggtggagatcaagaggagctccagc (서열번호 219)

ROR231의 단백질 서열:

MEAPQLLLFLLLWLPDITQMTQSPSSLSASVGDRTVINCQASQSIDSNLAWFQQKPKPKLLIYRASNLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGKTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGRLRLSCTASGSDINDYPIITWVRQAPGKLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNS
LKTEDTAVYYCARGYSTYYRDNFNIWGQGITLVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVSCFVSMEALHNYTKQSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSPGSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVCSKASG
YTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYD
YNGFPYWGQITLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRTVMTCSASSSVSYMNWYQQKPKGK
APKRWIYDSSKLASGVPSTRFSGSGSDYTLTISLQPDFATYYCQWSRNPPTFGGKTKVEIKRSSS

(서열번호 220)

ROR233의 DNA 서열:

atggaggctcccgctcagctgctgttctcctcgtgctgtggtgctcccgacaccacaggcgacatccagatgaccag
tccccctcctccctgctcagctagcgtggcgatagggtgacctcaactgccaggcctccagtcattgactccaat
ctggcctgggtccagcagaagcccgacagcccccaagctgctgatttacaggcctccaacctggcttccggcgtg
cctgacaggttctccggtatccggcagcggcaccgacttcaacctgacctctcctccctggaggccgaggatgtcgcc
acctactactgtctggggcggcgtggggcgtgtgagctatcggacctccttcggcggcggcaccaagggtggagatcaag
ggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggaggctccggcggcggcggcagcagggtgcagctgggtggaa
agcggaggaggcctgggtgcagcctggaagggtccctgaggctgtctgcacagccagcggctccgacatcaacgactac
cccatcacctgggtgaggcaggtcctggccaggcctggaatggatcggctttatcaacagcggcggcagcacctgg
tatgcttctcctgggtgaaggcccggttcaacattagcaggacgactccaagtcattgcctacctgcagatgaactcc
ctgaagaccgaggacaccgctgtactactgcgccaggcggctacagcacctattaccgggactttaacatctggggc
caggccacactgggtcacctgtcctcagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgccaccgtgcccagca
cctgaagccgcgggtgcaccgtcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccct
gaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggag
gtgcataatgccaagacaagccggaggaggagcagtaacaagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctg
caccaggactggctgaatggcaaggatacaagtgcgcggtctccaacaagcctcccagcccccatcgagaaaacc
atctcaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccgggatgagctgaccaagaac
caggtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgcggtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgctcccggtgctggactccgacggctccttctcctctacagcaagctcacctggac
aagagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag
agcctctcctgtctccgggttccggaggcggcggctccggcggcggcggcagcggcggcggcggcagccccggatcc

[0344]

cagggtgcagctgggtgcagctctgggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaagggtgtcctgcaaggccagcggga
tacaccttttagccgggtccaccatgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtggatcggctacatcaac
cccagcagcgttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgccgataagttccaccagcacc
gcctacatggagctgtccagcctgaggagcaggataccgccgtgtactattgcgccggccccagggtccattacgac
tacaacggcttccccatttggggccagggaaccctgggtgaccgtgtccagcggaggcggcgccagcggcgccggcgcc
agcggcgaggaggcagcggcgaggaggctccgacatcagatgacccagtcacctccacctgtccgctagcgtg
ggcgatcgggtgaccatgacctgcagcggcagcagctccgtgtcctacatgaactggtagcagcagaagccccggcaag
gctcccaagagggtggatttacgactccagcaagctggcctctggtgtccccagcagggttctctggtagcggcagcggc
acagactacacctgaccatctcctccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccggaat
ccccctacctttggcgccggcaccaaggtggagatcaagaggagctccagc (서열번호 221)

ROR233의 단백질 서열:

MEAPAQLLFLLLWLPDITGDIQMTQSPSSLSASVGDRTINQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNLASGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQGRSLRLSCTASGSDINDYPIWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNS
LKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWQGTLVTVSSSEPKSSDKHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSPGSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVCKASG
YTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPVHYD
YNGFPYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGK
APKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS
(서열번호 222)

[0345]

표 15

서열 번호의 요약

명칭	설명	DNA 서열번호	단백질 서열번호
TSC311 또는 TSC312	Fc DRA222	1	2
TSC313	Fc H7L1	3	4
TSC314	Fc H7L4	5	6
TSC315	Fc H7L5	7	8
TSC316	Fc H8L1	9	10
TSC317	Fc H8L4	11	12
TSC318	Fc H8L5	13	14
TSC319	Fc H9L1	15	16
TSC320	Fc H9L4	17	18
TSC321	Fc H9L5	19	20
TSC322	Fc H10L1	21	22
TSC323	Fc H10L4	23	24
TSC324	Fc H10L5	25	26
TSC334	Fc H7L6	27	28
TSC335	Fc H7L7	29	30
TSC336	Fc H7L8	31	32
TSC337	Fc H8L6	33	34
TSC338	Fc H8L7	35	36
TSC339	Fc H8L8	37	38
TSC340	Fc H10L6	39	40
TSC341	Fc H10L7	41	42
TSC342	Fc H10L8	43	44
TSC370	TSC342 G27Y	45	46
TSC371	TSC342 M53I	47	48
TSC372	TSC342 I21M	49	50
TSC390	TSC370 A9P	51	52
TSC391	TSC370 A9P M53I	53	54
TSC392	TSC370 A9P I21M	55	56
TSC393	TSC370 M53I I21M	57	58
TSC394	TSC370 A9P M53I I21M	59	60
TSC408	항-PSMA X TSC391	61	62
TSC409	항-PSMA X TSC392	63	64
TSC410	항-PSMA X TSC393	65	66
TSC411	항-PSMA X TSC394	67	68
TSC471	항-PSMA X TSC456	205	206
TSC266	항-PSMA X DRA222 (huVL-VH 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv)	209	210
CAS105	항-CD37 X DRA222	69	70
항-CD37 X	항-CD37 X TSC394	71	72

[0346]

TSC445			
항-CD37 X TSC452	항-CD37 X (TSC394 VL + DRA222 VH)	73	74
항-CD37 X TSC453	항-CD37 X (TSC394 VH + DRA222 VL)	75	76
항-CD37 X TSC454	항-CD37 X TSC394 E86D	77	78
항-CD37 X TSC455	항-CD37 X TSC394 F87Y	79	80
항-CD37 X TSC456	항-CD37 X TSC394 E86D F87Y	81	82
TSC455	TSC394 F87Y scFv (항-CD3 scFv)		83
TSC456	TSC394 E86D F87Y scFv (항-CD3 scFv)		84
DRA222	항-CD3 scFv		85
TSC455 및 TSC456 VH	TSC455 및 TSC456 가변 중 도메인		86
DRA222 VH	DRA222 가변 중 도메인		87
TSC455 VL	TSC455 가변 경 도메인		88
TSC456 VL	TSC456 가변 경 도메인		89
DRA222 VL	DRA222 가변 경 도메인		90
Cris7 및 DRA222 VH CDR1(카바트)	항-CD3 VH CDR1		91
Cris7 및 DRA222 VH CDR2(카바트)	항-CD3 VH CDR2		92
Cris7 및 DRA222 VH CDR3(카바트)	항-CD3 VH CDR3		93
Cris7 및 DRA222 VL CDR1(카바트)	항-CD3 VL CDR1		94
Cris7 및 DRA222 VL CDR2(카바트)	항-CD3 VL CDR2		95
Cris7 및 DRA222 VL CDR3(카바트)	항-CD3 VL CDR3		96
Cris7 및 DRA222 VH CDR1 (IMGT)	항-CD3 VH CDR1		199
Cris7 및 DRA222 VH CDR2 (IMGT)	항-CD3 VH CDR2		200
Cris7 및 DRA222 VH CDR3 (IMGT)	항-CD3 VH CDR3		201
Cris7 및 DRA222 VL CDR1 (IMGT)	항-CD3 VL CDR1		202
Cris7 및 DRA222 VL CDR2 (IMGT)	항-CD3 VL CDR2		203
Cris7 및 DRA222	항-CD3 VL CDR3		204

[0347]

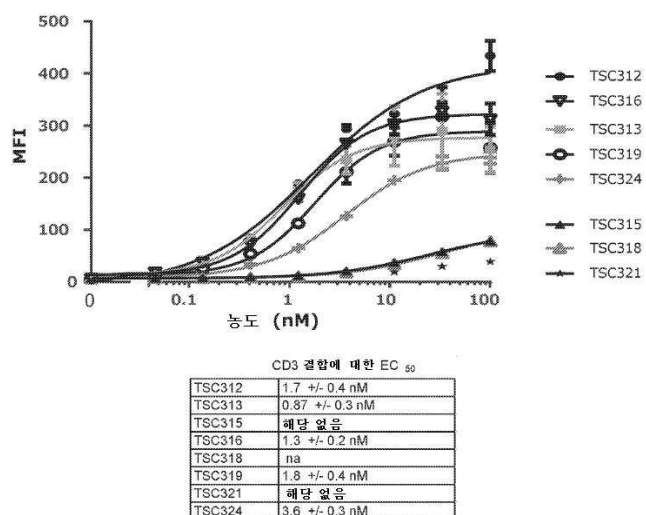
VL CDR3 (IMGT)			
ROR133	항-ROR1 (R11 L7H15) X DRA222	97	98
ROR193	항-ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 F87Y	99	100
ROR134	항-ROR1 (R11 L7H10) X DRA222	101	102
ROR189	항-ROR1 (R11 L7H10) X TSC394 E86D F87Y	103	104
ROR154	항-ROR1 (R11 L7H16) X DRA222	105	106
ROR185	항-ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 E86D F87Y	107	108
ROR179	항-ROR1 (R11 L8H16) X DRA222	109	110
ROR186	항-ROR1 (R11 L8H16) X TSC394 E86D F87Y	111	112
ROR181	항-ROR1 (R11 L7H17) X DRA222	113	114
ROR191	항-ROR1 (R11 L7H17) X TSC394 E86D F87Y	115	116
ROR182	항-ROR1 (R11 L9H18) X DRA222	117	118
ROR192	항-ROR1 (R11 L9H18) X TSC394 E86D F87Y	119	120
ROR243	인간화된, 코돈 최적화된 항-ROR1 X 항-CD3 (모 항-ROR1 분자는 ROR192 일) scFv-Fc-scFv	207	208
ROR206	pEE12.4 에서의 ROR133 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111	211	212
ROR207	pEE12.4 에서의 ROR133 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111	213	214
ROR208	pEE12.4 에서의 ROR174 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111	215	216
ROR209	pEE12.4 에서의 ROR174 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111	217	218
ROR231	항-ROR1 X 항-CD3	219	220
ROR233	항-ROR1 X 항-CD3	221	222
	키메릭 이중특이적 항-CD123 (VLVH) x 항-CD3 (TSC456) scFv- Fc-scFv		197
	키메릭 이중특이적 항-CD123 (VHVL) x 항-CD3 (TSC456) scFv- Fc-scFv		198

[0348]

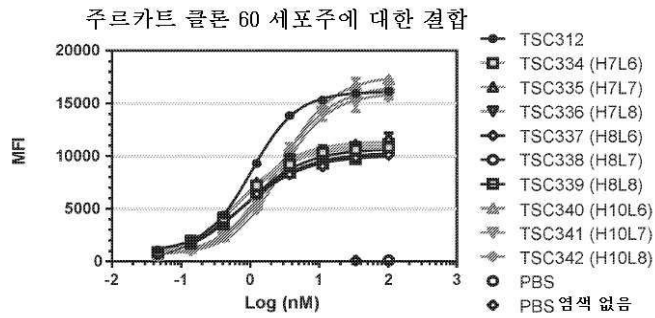
도면

도면1

주르카트 T 세포 상의 CD3에 대한 결합

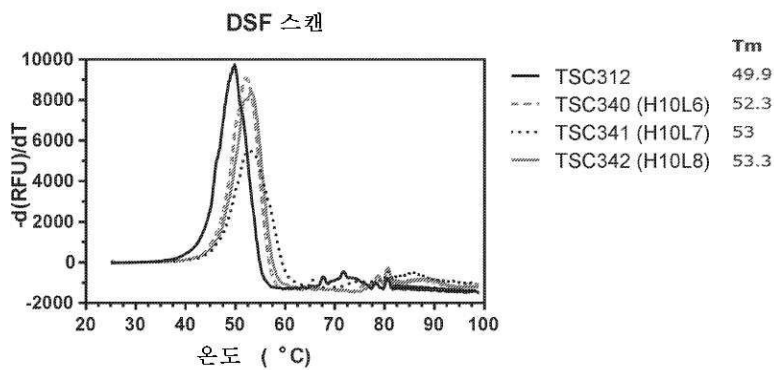


도면2



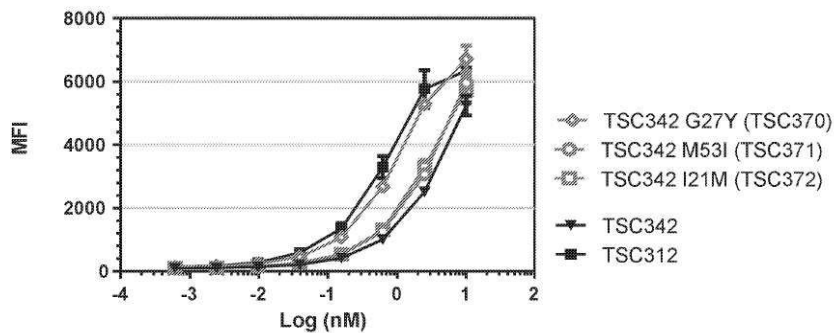
	상단		EC50	
	평균	SEM	평균	SEM
TSC312	16106	86	1.04	0.03
TSC334 (H7L6)	10839	95	0.70	0.04
TSC335 (H7L7)	11431	168	0.74	0.07
TSC336 (H7L8)	11133	151	0.67	0.06
TSC337 (H8L6)	10073	143	0.73	0.07
TSC338 (H8L7)	10702	142	0.86	0.07
TSC339 (H8L8)	10334	206	0.78	0.10
TSC340 (H10L6)	17626	80	2.76	0.05
TSC341 (H10L7)	15963	229	2.67	0.15
TSC342 (H10L8)	16702	461	2.32	0.25

도면3

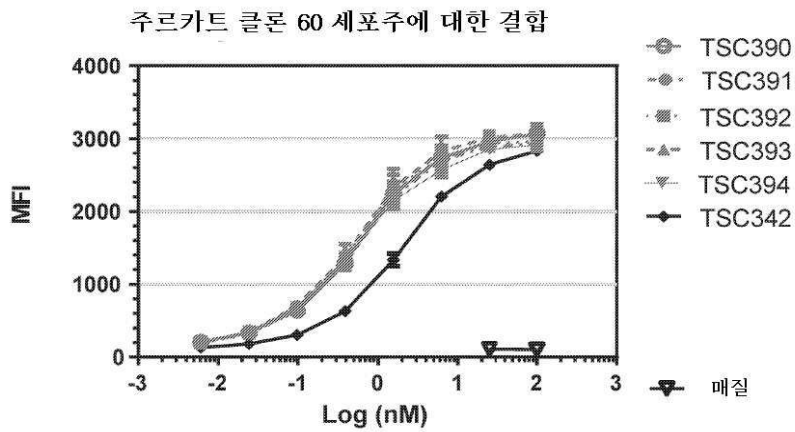


도면4

주르카트 클론 60 세포주에 대한 결합

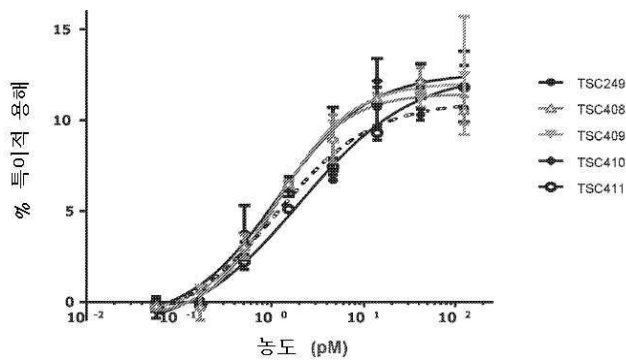


도면5



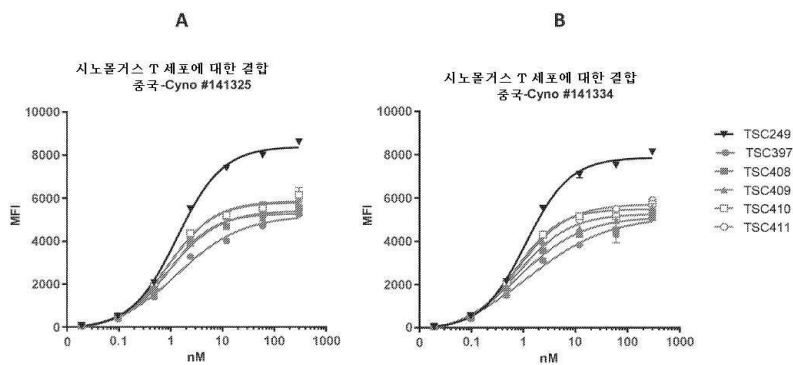
도면6

대안적인 CD3 도메인을 갖는
PSMAxCD3 이중특이체의 RTCC 활성
⁵¹Cr 방출 검정법, 4시간, C4-2B 표적 세포

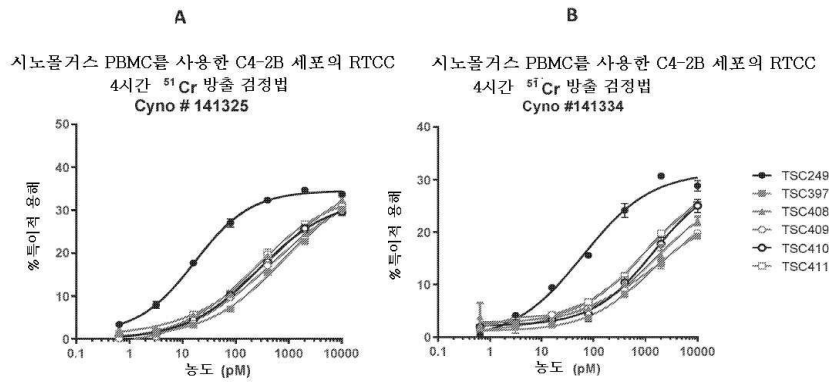


	RTCC 에 대한 EC ₅₀
TSC249	1.12 ± 0.42 pM
TSC408	1.10 ± 0.26 pM
TSC409	1.20 ± 0.39 pM
TSC410	1.18 ± 0.52 pM
TSC411	2.03 ± 0.53 pM

도면7

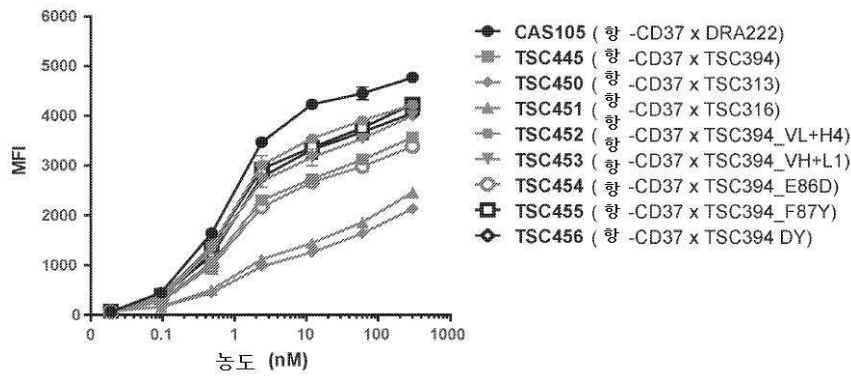


도면8



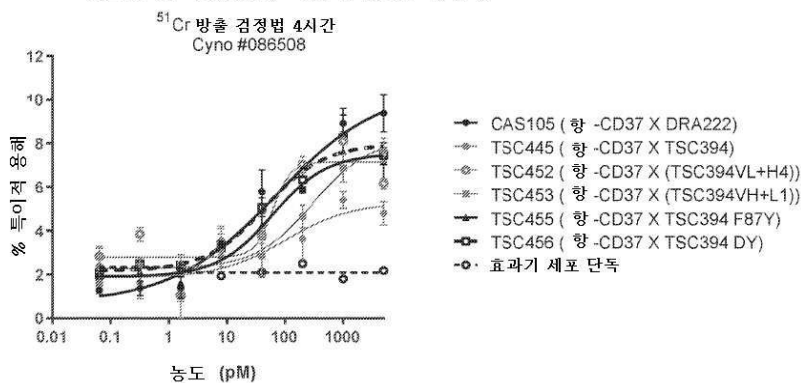
도면9

시노물거스 T 세포에 대한 결합
Cyno #086508



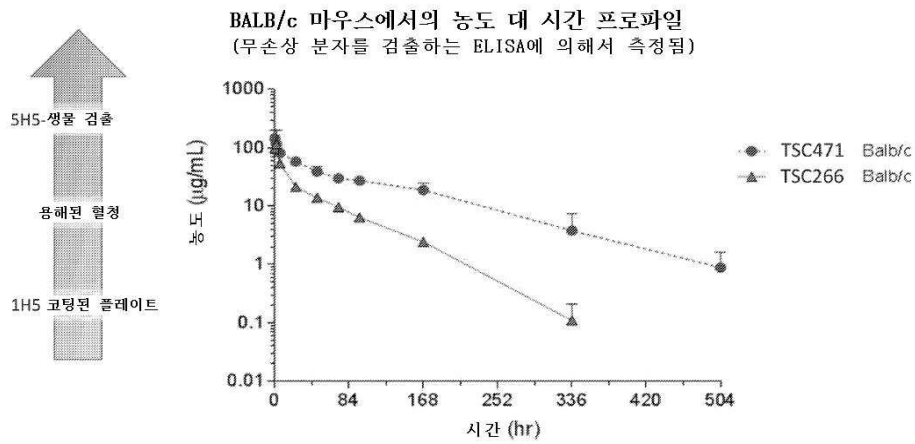
도면10

라모스 표적 세포에 대한
시노물거스 PBMC를 사용한 RTCC 검정법



10:1 E:T		RTCC에 대한 EC50
라모스 Cyno #086508	CAS105	69.47 +/- 57.6 pM
	TSC445	101.3 +/- 142.1 pM
	TSC452	61.65 +/- 45.57 pM
	TSC453	298.6 +/- 218.9 pM
	TSC455	60.18 +/- 21.51 pM
	TSC456	44.78 +/- 19.9 pM

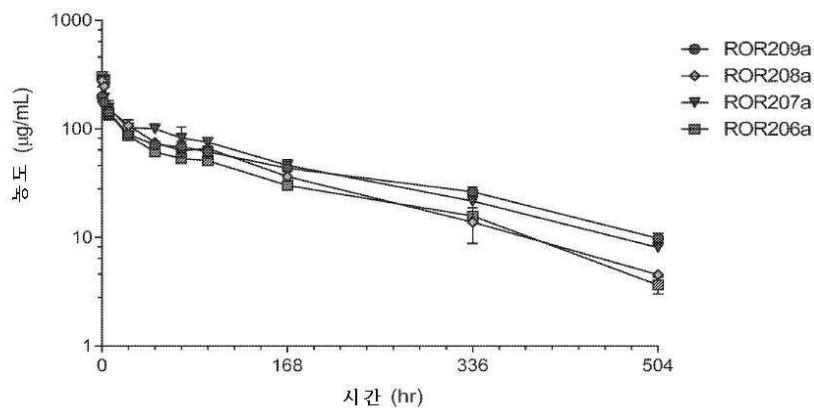
도면14



도면15

NCA 파라미터	단위	TSC471	TSC266
HL Lambda z	시간	83.631	41.5
C최대 (T 최대)	ug/mL	144.0 (0.25시간에서)	114.33 (2시간에서)
AUC전체	시간*ug/mL	8561	2673.7
AUC무한대 관측	시간*ug/mL	8668	2671
Vz 관측	mL/kg	150.5	238.7
Cl 관측	mL/시간/kg	1.247	3.9872
Vss 관측	mL/kg	137.70	197.8

도면16



도면17

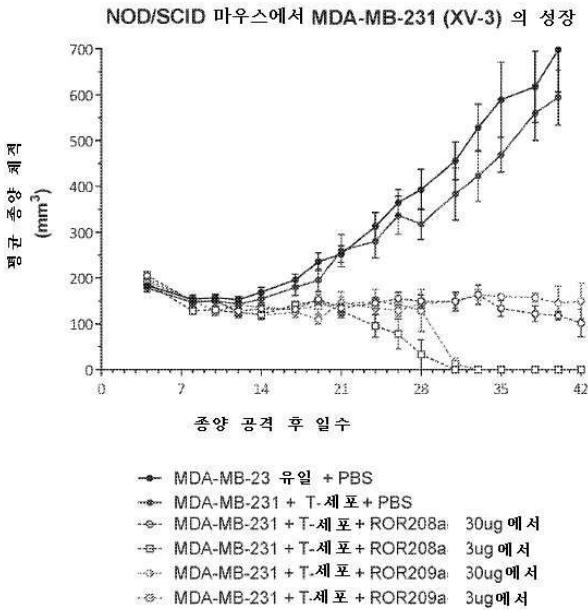
A

파라미터 추정치	HL	C 최대	AUC 전체	AUC무한대	체적	클리어런스
단위	시간	ug/mL	시간*ug/mL	hr*ug/mL	mL/kg	mL/시간/kg
ROR206a	116.8	306.3	16306	16920	100.1	0.594
ROR207a	128.5	280.6	22617	24113	78.1	0.421
ROR208a	112.1	278.7	18545	19279	87.4	0.540
ROR209a	163.3	198.2	20941	23252	107.8	0.458

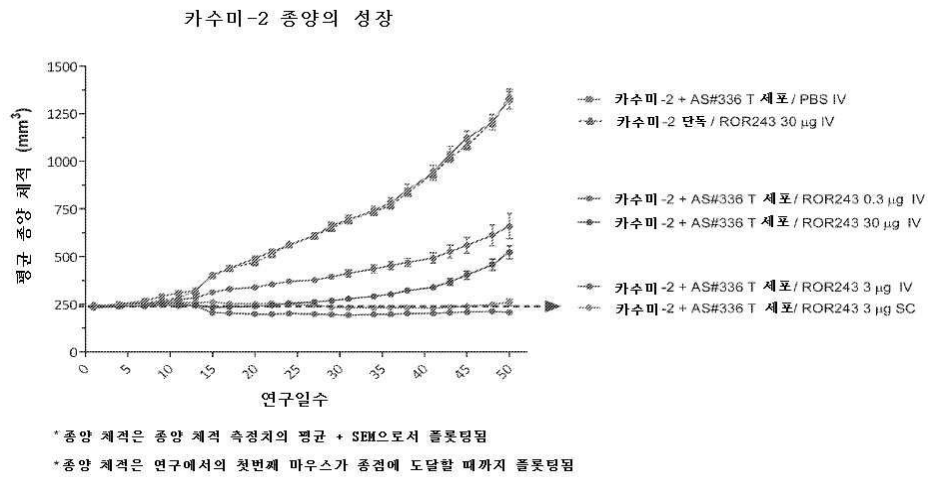
B

파라미터 추정치	CL	CLD2	V1	V2	알파 HL	베타 HL	AUC
단위	mL/시간/kg	mL/시간/kg	mL/kg	mL/kg	시간	시간	시간*ug/mL
ROR206a	0.635	4.197	29.9	70.3	3.22	117.8	15818
ROR207a	0.440	6.165	35.6	44.6	2.18	129.2	23042
ROR208a	0.581	3.940	35.6	49.9	3.48	107.3	17926
ROR209a	0.469	3.069	53.5	56.0	5.93	168.3	22666

도면18



도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC

<120> CD3 BINDING POLYPEPTIDES

<130> WO 2017/053469

<140> PCT/US2016/052942

<141> 2016-09-21

<150> US 62/221,190

<151> 2015-09-21

<160> 222

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1560

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc DRA222 (TSC311 or TSC312) CD3-binding domain

<400> 1

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgeccaccgt gccagcacc tgaagccgcg 120

gggtgaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 180

acccctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
 ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacct ttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 720
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
 acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt ggagtctggg 840
 ggccgagtg tgcagcctgg gcggtcactg aggtgtctt gcaaggcttc tggtacacc 900
 ttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggccctg gacaaggtct ggaatggatt 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc 1020
 acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttctgc agatggacag cctgaggccc 1080
 gaggacaccg gcgtctatct ctgtgcacgg cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
 ccttactggg gccaaaggac tcccgtcact gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt 1200
 ggccgatccg gaggtggtgg ctctgcacaa gacatccaga tgaccagtc tccaagcagc 1260
 ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctgca gtgccagtc aagtgttaagt 1320
 tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggcccca aaagatggat ttatgactca 1380

tccaaactgg ctcttgaggt ccctgctcgc ttcatggca gtgggtctgg gaccgactat 1440
 accctcaaa tcagcagcct gcagcccgaa gatttcgcca cttattactg ccagcagtg 1500
 agtcgtaacc caccacgtt cggagggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa 1560

<210> 2

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc DRA222 (TSC311 or TSC312) CD3-binding domain

<400> 2

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr			
130	135	140	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
145	150	155	160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
165	170	175	
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
180	185	190	
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
195	200	205	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
210	215	220	
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn			
225	230	235	240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu			
245	250	255	
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu			
260	265	270	

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp

275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn

290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe

305 310 315 320

Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp

325 330 335

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

340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro

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 Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

385 390 395 400

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser

405 410 415

Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp

465 470 475 480

Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr

485 490 495

Ser Ser Ser

<210> 3

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L1 (TSC313) CD3-binding domain

<400> 3

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg      120
ggtgcaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg      180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat      360
ggcaaggcat acgctgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc      420
atctccaaag ccaaaggga gccccagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg      480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggtt ctatccaagc      540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct      600

cccgctctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcacctg ggacaagagc      660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtct gcacaaccac      720
tacacgcaga agagccttc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat      780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg      840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctctt gcaaggcttc tggatacacc      900
ttcaccagat ctacgatga ctgggtgcga caggccctg gacaagggtc tgagtggatg      960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc     1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct     1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt     1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcgga     1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagttct     1260
ccaagcagcc tgtctgaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca     1320
agtgtaaatt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca agggcccaa aagatggatt     1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg     1440

accgactata cctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc     1500
cagcagtgga gtcgtaacct acccagttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc     1560

```


tccagctaa

1569

<210> 4

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L1 (TSC313) CD3-binding domain

<400> 4

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

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

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

340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys

405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

485 490 495

Gln Ile Thr Ser Ser Ser

500

<210> 5

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H7L4 (TSC314) CD3-binding domain

<400> 5

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggcgcaccgt cagtcttctt ctteccccc aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagcccgaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctctt gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaaagt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggtccccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtgccag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctccatc cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 6

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L4 (TSC314) CD3-binding domain

<400> 6

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 385 390 395 400

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 7

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L5 (TSC315) CD3-binding domain

<400> 7

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgctctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccatcctccc tgtctgcacg tgtaggagac agagtcacca tcacttgagc tgccagctca 1320

agtgtaaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gtcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagctctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaacct acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 8

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L5 (TSC315) CD3-binding domain

<400> 8

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn

 225 230 235 240
 Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu

 245 250 255
 Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val

 260 265 270
 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp

 275 280 285
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn

 290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

325 330 335

Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln

340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

385 390 395 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

500

<210> 9

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L1 (TSC316) CD3-binding domain

<400

> 9

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttcctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg	840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc	900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggct tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg	1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct	1260
ccaagcagcc tgctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca	1320
agtgtaaagt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca agggcccaa aagatggatt	1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg	1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc	1500
cagcagtgga gtcgtaacct acccagttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc	1560
tccagctaa	1569

<210> 10

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L1 (TSC316) CD3-binding domain

<400> 10

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
 225 230 235 240
 Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
 245 250 255
 Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
 260 265 270
 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
 275 280 285
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
 290 295 300
 Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
 305 310 315 320
 Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
 405 410 415
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 420 425 430
 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
 435 440 445
 Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 485 490 495
 Gln Ile Thr Ser Ser Ser
 500

<210> 11

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L4 (TSC317) CD3-binding domain

<400> 11

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccg	180
acctctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat	360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaggga gccccagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatgcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccagcct	600
cccgctctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcacctg ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaactt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg	840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttctt gcaaggcatc tggatacacc	900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga	1200

ggtaggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaatgtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gacctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 12

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L4 (TSC317) CD3-binding domain

<400> 12

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn

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

 290 295 300
 Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
 305 310 315 320
 Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 385 390 395 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

435 440 445

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

450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

500

<210> 13

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L5 (TSC318) CD3-binding domain

<400> 13

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacacgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccac cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

agggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780
 acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
 gctgagggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
 ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaagggtc tgagtggatg 960
 ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
 accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
 ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200
 ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
 ccatcctccc tgtctgcacg ttaggagac agagtcacca tcacttgcatg tgccagctca 1320
 agtgaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
 tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtgccag tggatctggg 1440
 acagatttca ctctccatc cagcagctctg caacctgaag attttgaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
 tcctccagct aa 1572

<210> 14

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L5 (TSC318) CD3-binding domain

<400> 14

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

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

 Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
 290 295 300
 Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
 305 310 315 320
 Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser

325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 15

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H9L1 (TSC319) CD3-binding domain

<400> 15

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
 ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct cttacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccttgaat 780
 acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
 gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900
 ttctactgat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960
 ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

 accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
 gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
 ccttactggg gccaaagAAC cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200
 ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggtatctg acatccagat gacccagtct 1260
 ccaagcagcc tgictgcaag cgtgggggac aggggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
 agtgtaaagt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca agggcccca aagatggatt 1380
 tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

 accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
 cagcagtga gtcgtaacct acccagttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
 tccagctaa 1569

 <210> 16
 <211> 502
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Fc H9L1 (TSC319) CD3-binding domain
 <400> 16

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

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

 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
 225 230 235 240
 Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu

245 250 255
 Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
 260 265 270
 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp

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

 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys

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

 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 485 490 495

Gln Ile Thr Ser Ser Ser

500

<210> 17

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H9L4 (TSC320) CD3-binding domain

<400> 17

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggatgcaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacgca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgctgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg	840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttctt gcaaggttc tggctacacc	900
tttactagat ctacgatga ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc	1020
accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg	1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct	1260
ccagccacc tgtctttgtc tccaggggaa agagccacc tctcctgcag tgccagctca	1320
agtgtaaagt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggtcccag gctcctcatc	1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctccatc cagcagccta gacgctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaacct acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 18

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H9L4 (TSC320) CD3-binding domain

<400> 18

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

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

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

 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 385 390 395 400

 Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 405 410 415
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

420 425 430
Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

435 440 445
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 19

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H9L5 (TSC321) CD3-binding domain

<400> 19

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttct ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccggg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaaggga gcccagagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccagcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agtcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagga acaacaattc ttcctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggatga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgctg caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcat tgccagctca 1320

agtgtgaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcacat cagcagctctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 20

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H9L5 (TSC321) CD3-binding domain

<400> 20

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

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

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

 Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln

340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 405 410 415
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 420 425 430
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
 435 440 445

 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 21

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L1 (TSC322) CD3-binding domain

<400> 21

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttcct ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgctc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct cttacagca agtcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtctcgggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcca caggccctg gacaagggtc tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggtatctg acatccagat gaccagctct 1260

ccaagcagcc tgctgcaag cgtgggggac aggggtacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaatgt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca agggcccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaacct acccagcttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa 1569

<210> 22

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L1 (TSC322) CD3-binding domain

<400> 22

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 Ala 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	Ala	Tyr	Ala	Cys	Ala	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	Asp	Glu	Leu	Thr								
130						135						140											
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser								
145						150						155						160					
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr								
165						170						175											
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr								
180						185						190											
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe								
195						200						205											
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys								
210						215						220											
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	His	Asn	Asn	Ser	Ser	Leu	Asn								
225						230						235						240					
Thr	Gly	Thr	Gln	Met	Ala	Gly	His	Ser	Pro	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu								
245						250						255											
Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val								
260						265						270											

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp

275 280 285

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

290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

385 390 395 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys

405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

485 490 495

Gln Ile Thr Ser Ser Ser

500

<210> 23

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L4 (TSC323) CD3-binding domain

<400> 23

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagctcttct ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgctgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct	600
cccgctctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcacct ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg	840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcgggt aaggtctct gcaaggcttc tggaggcacc	900
ttcagcagat ctacgatga ctgggtgcga caggccctg gacaagggt tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcgga	1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct	1260
ccagccacc tgtctttgtc tccaggggaa agagccacc tctctgcag tgccagctca	1320
agtgtaaatt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggtcccag gctcctcatc	1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg	1440
acagacttca ctctccat cagcagccta gagcctgaag attttgagtt ttattactgt	1500
cagcagtggg gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg	1560

tcctccagct aa

1572

<210> 24

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L4 (TSC323) CD3-binding domain

<400> 24

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

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

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 25

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L5 (TSC324) CD3-binding domain

<400> 25

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg	180
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg	840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcgggt aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc	900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260

ccatcctccc tgtctgcacg ttaggagac agagtcacca tcacttcag tgccagctca 1320

agtgtgaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtgccag tggatctggg 1440

acagatttca ctctccat cagcagctctg caacctgaag attttgaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 26

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L5 (TSC324) CD3-binding domain

<400> 26

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr			
130	135	140	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
145	150	155	160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
165	170	175	
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
180	185	190	
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
195	200	205	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
210	215	220	
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn			
225	230	235	240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu			
245	250	255	
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val			
260	265	270	
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp			
275	280	285	
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn			
290	295	300	
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val			
305	310	315	320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser			
325	330	335	
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln			
340	345	350	
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 27

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L6 (TSC334) CD3-binding domain

<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg	180
accttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gcccagagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccttgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagt aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaagggtc tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggtatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccatctctcc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcatg tgccagctca 1320
agtgtgaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcacat cagcagctctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 28

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L6 (TSC334) CD3-binding domain

<400> 28

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn

290 295 300
 Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
 305 310 315 320
 Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
 Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln

340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

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

465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

500

<210> 29

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L7 (TSC335) CD3-binding domain

<400> 29

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggatgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct cttacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccttgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg	840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc	900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc	1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct	1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcgga	1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct	1260
ccagccacc tgcttttgc tccaggggaa agagccacc tctctgcag tgccagctca	1320
agtgttaagt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt	1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg	1440
acagacttca ctctaccat cagcagactg gacctgaag attttgcagt gtattactgt	1500
cagcagtgga gtcgtaacct acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaaccg	1560
tcctccagct aa	1572

<210> 30

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L7 (TSC335) CD3-binding domain

<400> 30

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
 225 230 235 240
 Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
 245 250 255
 Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
 260 265 270

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

 Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 385 390 395 400

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

 Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 31

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L8 (TSC336) CD3-binding domain

<400> 31

atggaagcac cagcgcagct tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 180

accctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacgca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatgcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctctt gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtt tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260

ccctccaccc tgctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgacag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcacat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 32

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H7L8 (TSC336) CD3-binding domain

<400> 32

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

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

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

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

 Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
 Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400

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

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 33

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L6 (TSC337) CD3-binding domain

<400> 33

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt 60
 gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
 ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
 accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
 atctccaaag ccaaaggcca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtag agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtc tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtaggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcacg ttaggagac agagtcacca tcacttgacg tgccagctca 1320

agtgtaaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 34

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L6 (TSC337) CD3-binding domain

<400> 34

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

 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
 225 230 235 240

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

 Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
 305 310 315 320
 Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser

325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln

340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 35

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L7 (TSC338) CD3-binding domain

<400> 35

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
 ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
 atctccaaag ccaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
 gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct 600
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
 acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
 gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagt gaaagtttct gcaaggcatc tggatacacc 900
 ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggatg 960
 ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
 accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
 gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

 ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200
 ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
 ccagccacc tgtctttgtc tccaggggaa agagccacc tctcctgcag tgccagctca 1320
 agtgaagt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380
 tatgactcat ccaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
 acagacttca ctctacatc cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
 cagcagtgga gtcgtaacc accactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

 tcctccagct aa 1572

 <210> 36
 <211> 503
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Fc H8L7 (TSC338) CD3-binding domain
 <400> 36
 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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn

 225 230 235 240
 Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
 245 250 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Leu Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

500

<210> 37

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L8 (TSC339) CD3-binding domain

<400> 37

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg	180
accctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg	840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttctt gcaaggcatc tggatacacc	900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtt tgagtggatg	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
accatgacca gggacacgtc cagcagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaaggac cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcgga	1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct	1260
ccttcaccc tgctgcacg ttaggagac agagtcacca tcacttcag tgccagctca	1320
agtgtaaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt	1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg	1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 38

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H8L8 (TSC339) CD3-binding domain

<400> 38

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

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

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

 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 405 410 415

 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

420 425 430
 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
 435 440 445
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 39

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L6 (TSC340) CD3-binding domain

<400> 39

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
 ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccg 180

accctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
 ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg 480
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagga acaacaattc ttcctgaat 780
 acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
 gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctctt gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaagggt tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaagAAC cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcggA 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgctgcatc ttaggagac agagtcacca tcaattgcag tgccagctca 1320
agtgtAagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcgaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 40
<211> 503
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Fc H10L6 (TSC340) CD3-binding domain
<400> 40

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

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

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

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

 340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

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

465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 41

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L7 (TSC341) CD3-binding domain

<400> 41

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgt	60
gagcccaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccatt cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggg gcaatctggg 840
gctgaggtaga agaagcctgg gtcctcgggt aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaagggtc tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaac cctgttcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
ccagccacc tgtctttgtc tccaggggaa agagccacc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaaagt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 42

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L7 (TSC341) CD3-binding domain

<400> 42

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140

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

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

 Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp

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

 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
 385 390 395 400

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

 Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 43

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L8 (TSC342) CD3-binding domain

<400> 43

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt ctteccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaacte agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtctctcgtg aaggtctctt gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcca caggcccctg gacaagggtt tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggtatctg acatccagat gaccagctct 1260

ccttcacccc tgtctgcac tgtaggagac agagtcacca tcaactgcag tgccagctca 1320

agtgtaaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcgaggagg ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 44

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc H10L8 (TSC342) CD3-binding domain

<400> 44

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

500

<210> 45

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC370 CD3-binding domain

<400> 45

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
 ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 180
 accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 240
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 600
 cccgtgctgg actccgacgc ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttcctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
 gctgaggatga agaagcctgg gtcctcggtg aaggctctct gcaaggcttc tggatatacc 900
 ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtc tgagtggatg 960
 ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
 acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
 gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggatggatccg gcgggtggcg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260

ccttccaccc tgtctgcac ttagtagagac agagtcacca tcaactgcag tgccagctca 1320

agtgtgaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcacat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 46

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC370 CD3-binding domain

<400> 46

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130	135	140	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
145	150	155	160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
	165	170	175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
	180	185	190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
	195	200	205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
	210	215	220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn			
225	230	235	240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu			
	245	250	255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val			
	260	265	270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp			
	275	280	285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn			
	290	295	300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val			
305	310	315	320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser			
	325	330	335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln			
	340	345	350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 405 410 415
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
 435 440 445
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 47

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC371 CD3-binding domain

<400> 47

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg	180
acctctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	600

cccgtgctgg aciccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagge acaacaattc ttccctgaat 780
 acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
 gctgaggtga agaagcctgg gtctctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
 ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggtc tgagtggata 960
 ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
 acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
 gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

 ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200
 ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
 ccttccaccg tgctgcacg tgtaggagac agagtcacca tcacttgagc tgccagctca 1320
 agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
 tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
 acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
 caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

 tcctccagct aa 1572

 <210> 48
 <211> 503
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TSC371 CD3-binding domain
 <400> 48

 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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn

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

 290 295 300
 Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

 420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
 435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

 485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 49

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC372 CD3-binding domain

<400> 49

atggaagcac cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt

60

gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 180

accctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 360

ggcaaggcat acgcatgctt ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaaggga gccccagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccagcct 600

cccgctgtgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctctt gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatga ctgggtgcga caggccctg gacaagggtt tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcctatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctgttcacc gtctctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260

ccttccacc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgagc tgccagctca 1320

agtgtgaatt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctccatc cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 50

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC372 CD3-binding domain

<400> 50

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn

225 230 235 240

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

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

 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
 405 410 415

 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 420 425 430
 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
 435 440 445
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480

 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

500

<210> 51

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC390 CD3-binding domain

<400> 51

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatgcgcg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagga acaacaattc ttcctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtctcgggtg aaggtctctt gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggtc tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcggtggc ggccggtctg acatccagat gaccagctct 1260

ccttccaccc tgctcgcac tgtaggagac agagtcacca tcaattgcag tgccagctca 1320

agtgtaaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcgaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

<210> 52

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC390 CD3-binding domain

<400> 52

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

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

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

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

 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

 405 410 415

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

465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 53

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC391 CD3-binding domain

<400> 53

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggcgcaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtgc 240
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 360
 ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
 atctccaaag ccaaagggca gcccgcagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 720
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
 acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgagggtga agaagcctgg gtcctcgggtg aagggtctcct gcaaggcttc tggatataacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccctg gacaagggtc tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttccacc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgagc tgccagctca 1320
agtgtaaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagtcca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 54

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC391 CD3-binding domain

<400> 54

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr
 130 135 140

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

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

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

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

340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

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

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 55

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC392 CD3-binding domain

<400> 55

atggaagcac cagcgcagct tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat ctcttgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 180

acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaatc ttcctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcgtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcggg 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gaccagctct 1260
ccttcaccc tgctgcacg tgtaggagac agagtcacca tgacttcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggc tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagtcca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaacc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 56

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC392 CD3-binding domain

<400> 56

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

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

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

 260 265 270

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 57

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC393 CD3-binding domain

<400> 57

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg	180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctt ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagagge acaacaattc ttccctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg	840
gctgaggtag agaagcctgg gtctcggtag aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc	900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccttg gacaagggtc tgagtggata	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt	1140
ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga	1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct	1260
ccttcaccc tgctgcacg ttaggagac agagtcacca tgacttcag tgccagctca	1320
agtgtaaagt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt	1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggc tcagcggcag tggatctggg	1440
acagagttca ctctacccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc	1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg	1560
tcctccagct aa	1572

<210> 58

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC393 CD3-binding domain

<400> 58

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 Ala 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 Ala Tyr Ala Cys Ala 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 Asp Glu Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

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

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

 305 310 315 320
 Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
 405 410 415
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 420 425 430
 Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

 435 440 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495
 Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 59

<211> 1572

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC394 CD3-binding domain

<400> 59

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gagcccaaat ctctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg	120
ggtgcaccgt cagtcttctt ctctccccc aaaccaagg acacctcat gatctcccgg	180
acccttgagg tcacatgctt ggtgggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg	480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc	540
gacatgcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccagcct	600
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	660
aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat	780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg	840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc	900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggccccctg gacaagggtc tgagtggata	960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc	1020
acgattaccg cggacaaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct	1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga cccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
 ccttactggg gccaaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

 ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
 ccttcacccc tgctgcac c ttaggagac agagtcacca tgacttcag tgccagctca 1320
 agtgtaatgt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
 tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
 acagagtcca ctctcacat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
 caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
 tcctccagct aa 1572

<210> 60

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC394 CD3-binding domain

<400> 60

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

 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
 225 230 235 240

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

 Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
 305 310 315 320
 Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
 325 330 335
 Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
 340 345 350
 Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro 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 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 385 390 395 400
 Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
 405 410 415
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
 435 440 445
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 450 455 460
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 465 470 475 480
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 485 490 495

Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 500

<210> 61

<211> 2301

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC408 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 61

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca	180
gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct	240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa	360
gggaccaagg tggaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt	420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca	480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggacac gtctatcagc 660
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cgcccggtga ttactgtgca 720

agatcggatg gtiactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tcctcgagtg agcccaaate ttctgacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct 840
 gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagtcca actggtacct ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
 tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
 tcctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctctg caagcttct 1620
 ggataacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggccctgg acaagggtt 1680
 gagtggatag gatacattaa tcttagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
 gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
 ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
 aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctctcagg tggaggcgg 1920
 tcaggcggag gtggatccgg cgggtggcga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

accagtctc ctccaccct gtctgcatct gtaggagaca ggtcaccat cacttgagct 2040
 gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccaggga agcccctaag 2100
 agatggattt atgactcatc caaactggct tctgggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
 ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgaact 2220
 tattactgcc aacagtggag tcgtaacca cccactttcg gcggaggag caaggtggag 2280
 atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 62

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC408 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 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 Asp Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro

165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg 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 Ser

195 200 205

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

450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
 465 470 475 480
 Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
 485 490 495
 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser

 500 505 510
 Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
 515 520 525
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 530 535 540
 Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 545 550 555 560
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met

 565 570 575
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 580 585 590
 Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 595 600 605
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

 625 630 635 640
 Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 645 650 655
 Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
 660 665 670
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
 675 680 685
 Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

 690 695 700

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
 705 710 715 720
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
 725 730 735
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 740 745

<210> 63

<211> 2301

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC409 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 63

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca	180
gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct	240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt	420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca	480
gtgaaggctc cctgcaagcg ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat	600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggacac gtctatcagc	660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cgcccggtga ttactgtgca	720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc	780
tcctcgagtg agcccaaate ttctgacaaa actcacacat gcccacctg cccagcacct	840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg	900
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
tggtgtaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc	1140
gagaaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200

ccatccccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tctttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggiggcagca ggggaacgtc tttcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tctcgggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggccctgg acaagggtt 1680

gagtggatgg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggg 1920

tcaggcggag gtggatccgg cgggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

accagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagta catgaactgg tatcagcaga aaccaggga agcccctaag 2100

agatggattt atgactcacc caaactggct tctgggttcc catcaagggt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaacca ccactttcg gcggaggag caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccageta a 2301

<210> 64

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC409 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 64

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

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

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 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 Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
 165 170 175
 Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg 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 Ser

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

 260 265 270
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 275 280 285
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

290 295 300
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 305 310 315 320
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

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

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

 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
 465 470 475 480
 Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
 485 490 495
 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
 500 505 510
 Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr

 515 520 525
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 530 535 540

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 545 550 555 560
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 565 570 575
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

 580 585 590
 Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 595 600 605
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 625 630 635 640
 Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

 645 650 655
 Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
 660 665 670
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
 675 680 685
 Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 690 695 700
 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr

 705 710 715 720
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
 725 730 735
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 740 745

 <210> 65
 <211> 2301
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TSC410 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule
 <400> 65

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca	180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct	240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt	420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca	480
gtgaaggctt cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat	600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggacac gtctatcagc	660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cgccctgtga ttactgtgca	720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc	780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct	840
gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg	900
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	960
gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg	1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1200
ccatcccggt atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggttc	1260
tatccaagcg acatgcctgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagca gtcaccgtg	1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg	1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct	1500
tcctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg	1560
caatctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcttg caaggttct	1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac agggccctgg acaagggtt	1680
gagtggatag gatacattaa tcttagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag	1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggc 1920

tcaggcggag gtggatccgc cgggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

accagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gattcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctgggggtcc catcaagggt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccga cccactttcg gcggagggac caaggaggag 2280

atcaaacggc cctccagcta a 2301

<210> 66

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC410 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

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

 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
 465 470 475 480

 Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
 485 490 495
 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
 500 505 510
 Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
 515 520 525
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 530 535 540

 Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 545 550 555 560
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 565 570 575
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 580 585 590
 Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 595 600 605

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 625 630 635 640
 Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 645 650 655
 Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
 660 665 670

 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
 675 680 685
 Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 690 695 700
 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
 705 710 715 720
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
 725 730 735

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 740 745

<210> 67

<211> 2301

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC411 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 67

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca	180
gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct	240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa	360
gggaccaagg tggaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt	420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca	480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg	540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccaggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaate ttctgacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct 840
gaagccgagg gtgcaccgtc agttctcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagtcca actggtacct ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaage caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttctctcc tctacagaa gtcaccgtg 1380
gacaagacga ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccttgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tctcgggtga aggtctctg caagcttct 1620
ggataacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccttg acaagggtt 1680
gagtggatag gatacattaa tcttagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc ctactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctctcagg tggaggcgg 1920

tcaggcggag gtggatccgg cgggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
accagtctc ctccaccct gtctgcatct gtaggagaca ggtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccaggga agcccctaag 2100
agatggattt atgactcacc caaactggct tctgggtgtec catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaacca cccactttcg gcggaggag caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a

2301

<210> 68

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC411 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 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 Asp Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro

165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg 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 Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
 465 470 475 480
 Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
 485 490 495

 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
 500 505 510
 Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
 515 520 525
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 530 535 540
 Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 545 550 555 560

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 565 570 575
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 580 585 590
 Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 595 600 605
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 610 615 620

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 625 630 635 640
 Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 645 650 655
 Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
 660 665 670
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
 675 680 685

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
690 695 700
Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
705 710 715 720
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
725 730 735
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745

<210> 69

<211> 2313

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CAS105 Anti-CD37 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 69

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt	120
tcctgtaagg gctccggtta ctcatctact ggctacaata tgaactgggt ggcgcagatg	180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac	240
aaccggaagt tcaagggccca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac	300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggccctggac accgcatgt attactgtgc acgctcagtc	360
ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg ggggtggaggc	420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc	480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc	540
accctctctt gccgagcaag tgaaaaatgt tacagctact tagcctggtta ccaacagaaa	600
cctggccagg ctcttaggtt cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca	660
gccaggttca gtggcagtggt ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag	720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc	780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac	840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtcct cctcttcccc	900
ccaaaacca aggacaccct catgatctcc cggaccctcg aggtcacatg cgtggtggtg	960
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg	1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1080

gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgctg cgcggctctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacacct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaact caagaccacg cctcccgctg tggactccga cggtccttc 1380
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaaca ttcttccctg aatacaggaa ctcatatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtcagcc tgggcgggtca 1620

ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680
aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgtctat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttacaaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta ttctgtgca 1860
cggcccaag tcactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg gactcccgctc 1920
actgtctcta gcgtggcgg agggcttggg ggtggcggat ccggaggtgg tggctctgca 1980
caagacatcc agatgaccca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc 2040

accatgacct gcagtgccag ctcaagtgia agttacatga actggtacca gcagaagccg 2100
ggcaaggccc ccaaagatg gatttatgac tcatcaaac tggcttctgg agtcctgtct 2160
cgcttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac tatacctca caatcagcag cctgcagccc 2220
gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag tggagtcgta acccaccac gttcggaggg 2280
gggaccaagc tacaattac atctccagc taa 2313

<210> 70

<211> 750

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CAS105 Anti-CD37 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 260 265 270
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

275	280	285	
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
290	295	300	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
305	310	315	320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
325	330	335	
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
340	345	350	
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
355	360	365	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
370	375	380	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
385	390	395	400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
405	410	415	
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
420	425	430	
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
435	440	445	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
450	455	460	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
465	470	475	480
Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met			
485	490	495	
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly			
500	505	510	
Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser			
515	520	525	

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
530 535 540

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545 550 555 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
565 570 575

Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu
580 585 590

Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605

Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
625 630 635 640

Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655

Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
690 695 700

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 71

<211> 2325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC445 anti-CD3 bispecific molecule

<400

> 71

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt	120
tcctgtaagg gctccgggta ctcttctact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg	180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatgggtg tactacctac	240
aaccggaagt tcaagggccca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac	300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggccctggac accgccatgt attactgtgc acgtcagtc	360
ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggctactg tctcctctgg gggtggaggc	420
tctgggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggtatctg cgggggtggc	480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc	540
accctctcct gccgagcaag tgaatatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa	600
cctggccagg ctcttaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca	660
gccaggttca gtggcagttg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag	720
cctgaagatt ttgagtttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc	780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac	840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc	900
ccaaaaccca aggacacctt catgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg	960
gacgtgagcc acgaagacct tgaggtcaag ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg	1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1080
gtcctcaccg tcttgacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcgggtctcc	1140
aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1200
gaaccacagg tgtacacctt gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1260
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat	1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgctg tggactccga cggctccttc	1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca	1440
tgtccgtga tgcatgagge tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct	1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcatatggc aggtcattct	1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct ggccctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg	1620

gtgaaggctt cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgccttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agacccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcgggtg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgaccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagatatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccaccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 72

<211> 754

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC445 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 72

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

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

100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

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

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

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

 325 330 335
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 340 345 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 355 360 365
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 370 375 380
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

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

 450 455 460
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
 485 490 495
 Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
 500 505 510
 Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

 515 520 525
 Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 530 535 540
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
 545 550 555 560
 Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
 565 570 575
 Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu

 580 585 590
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr

595 600 605
 Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 625 630 635 640
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser

645 650 655
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
 660 665 670
 Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 675 680 685
 Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
 690 695 700
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

705 710 715 720
 Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
 725 730 735
 Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
 740 745 750
 Ser Ser

<210> 73

<211> 2325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC452 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 73

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt	120
tcctgtaagg gctccggtta ctcttctact ggctacaata tgaactgggt gcgcagatg	180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac	240
aaccggaagt tcaagggccca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac	300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt attactgtgc acgtcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggctactg tctcctctgg ggggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcgcatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcttaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttaa ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtcctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacacct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtgc tggactccga cggtccttc 1380
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgagcg tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacacaa ttcttccctg aatacaggaa ctgagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tgggtcagcc tgggcggtea 1620
ctgaggctgt cctgcaagcg ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680
aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggatata ttaatctag cagtgttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcaaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860
cgcccccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg gactcccgtc 1920
actgtctcta gcggtggcgg agggctctggg ggtggcggat ccggcgggtg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgaccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 74

<211> 754

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC452 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp

165 170 175
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
 180 185 190
 Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe

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

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

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

 405 410 415

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

 465 470 475 480
 Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
 485 490 495
 Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 500 505 510
 Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
 515 520 525
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro

 530 535 540
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
 545 550 555 560
 Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
 565 570 575
 Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu
 580 585 590
 Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr

 595 600 605
 Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 625 630 635 640
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 645 650 655
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser

660 665 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg

725 730 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750
Ser Ser

<210> 75

<211> 2322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC453 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 75

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tctgtgaagg gctccggtta ctcatctact ggtacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggctcggac accgccatgt attactgtgc acgtcagtc 360

ggccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg ggggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcttaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtggt ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
 acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
 ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagacct tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
 gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
 aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
 gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
 ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
 gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgctg tggactccga cggtccttc 1380

ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
 ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcatgagc aggtcattct 1560
 ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
 tgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gactgggtg 1680
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggatata ttaatcctag cagtgtttat 1740
 actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
 agacccaag tcactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg aacctggtc 1920
 accgtctcct caggtggagg cgggtcaggc ggaggtggat ccggaggtgg tggctctggt 1980
 ggcggcggat ctgacatcca gatgaccag tctccaagca gcctgtctgc aagcgtgggg 2040
 gacagggtca ccatgacctg cagtcccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtaccag 2100
 cagaagccgg gcaaggcccc caaaagatgg atttatgact catccaaact ggcttctgga 2160
 gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggaccgact ataccctcac aatcagcagc 2220

ctgcagcccg aagatttcgc cacttattac tgccagcagt ggagtcgtaa cccaccacg 2280
 ttcggagggg ggaccaagct acaaattaca tctccagct aa 2322

<210> 76
 <211> 753
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Anti-CD37 X TSC453 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp

165 170 175

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

180 185 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met

485	490	495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro		
500	505	510
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser		
515	520	525
Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro		
530	535	540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr		
545	550	555
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp		
565	570	575
Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu		
580	585	590
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr		
595	600	605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
610	615	620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
625	630	635
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser		
645	650	655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser		
660	665	670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys		
675	680	685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg		
690	695	700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser		
705	710	715
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg		
725	730	735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser

740

745

750

Ser

<210> 77

<211> 2325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC454 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 77

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tctgtgaagg gctccgggta ctcatcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatgggtg tactacctac 240
aacgggaagt tcaagggccca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgtcagtc 360
ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggteactg tctcctctgg ggggtggaggc 420
tctgggtggc gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcttaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtggt ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacacct catgatctcc cggaccctcg aggtcacatg cgtgggtgtg 960
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcttgacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgagge tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
 ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcatatggc aggtcattct 1560
 ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
 gtgaaggctc cctgcaagge ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggatata ttaatcctag cagtgcctat 1740
 actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
 acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agacccaag tccactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
 accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcgggtg cggatcgggt 1980
 ggccggcgat ctgacatcca gatgaccag tctccttcca cctgtctgc atctgtagga 2040
 gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
 cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
 gtcccatcaa gggtcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 2220
 ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccaccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 78
 <211> 754
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Anti-CD37 X TSC454 anti-CD3 bispecific molecule
 <400> 78

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

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

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

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

 420 425 430
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 435 440 445
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 450 455 460
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met

 485 490 495
 Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
 500 505 510
 Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 515 520 525
 Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 530 535 540
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr

 545 550 555 560

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
565 570 575
Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
580 585 590
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
610 615 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
645 650 655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750
Ser Ser

<210> 79

<211> 2325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC455 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 79

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggagagtc tctgaagatt 120
tctgtgaagg gctccggtta ctcatctact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggctactg tctcctctgg ggggtggaggc 420
tctgtgtggc gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaatatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcttaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtcct cctcttcccc 900
ccaaaacca aggacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacacct gcccctatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tgggtcaaagg ctctctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggtccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccttg aatacaggaa ctgagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaagcc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggatata ttaatcctag cagtgttat 1740
actaattaca atcagaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcgacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtcgc 1860

agacccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccttggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcgggtg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgaccag tctccttcca cctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt atactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccaccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 80

<211> 754

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC455 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

130	135	140	
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala			
145	150	155	160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp			
	165	170	175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala			
	180	185	190
Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser			
	195	200	205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe			
	210	215	220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly			
225	230	235	240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser			
	245	250	255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly			
	260	265	270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	275	280	285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
290	295	300	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
305	310	315	320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
	325	330	335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
	340	345	350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
355	360	365	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
370	375	380	

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 385 390 395 400
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 405 410 415
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 420 425 430

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 435 440 445
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 450 455 460
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
 485 490 495

 Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
 500 505 510
 Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 515 520 525
 Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 530 535 540
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
 545 550 555 560

 Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
 565 570 575
 Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
 580 585 590
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
 595 600 605
 Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 610 615 620

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

625 630 635 640
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 645 650 655
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
 660 665 670
 Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 675 680 685

Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
 690 695 700
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 705 710 715 720
 Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
 725 730 735
 Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
 740 745 750

Ser Ser

<210> 81

<211> 2325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC456 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 81

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt	120
tcctgtaagg gctccggtta ctcatctact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg	180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac	240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac	300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgtcagtc	360
ggcccttttc actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg ggggtggaggc	420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc	480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc acctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc	540

accctctcct gccgagcaag tgaatatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcttaggct cctcatctat ttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaacca aggacacct catgatctcc cggacctctg aggtcacatg cgtgggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgctg gcgggtctcc 1140

aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgiacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggicaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctccctgctc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgagc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggacacaaca ttcttcctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggctc cctgcaagcc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggatata ttaatcctag cagtgtttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcttaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agacccaag tcactatga ttacaacggg ttctcttact ggggccaagg aaccttggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcgggtg cggtatcggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgaccag tctccttcca ccctgtctgc atctgiagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt atactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccaccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggctcctcca gctaa 2325

<210> 82

<211> 754

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD37 X TSC456 anti-CD3 bispecific molecule

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp

165 170 175

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

180 185 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

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

450 455 460
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
 485 490 495
 Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro

 500 505 510
 Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 515 520 525
 Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 530 535 540
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
 545 550 555 560
 Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp

 565 570 575
 Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
 580 585 590
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
 595 600 605
 Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

 625 630 635 640
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 645 650 655
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
 660 665 670
 Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 675 680 685
 Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg

 690 695 700

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750
Ser Ser

<210> 83

<211> 251

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC455 CD3 scFv CD3-binding domain

<400> 83

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

Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
 165 170 175
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser

 180 185 190
 Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
 210 215 220
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 245 250

<210> 84

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC456 CD3 scFv CD3-binding domain

<400> 84

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

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

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
145 150 155 160

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser
180 185 190

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
245 250

<210> 85

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRA222 CD3 scFv CD3-binding domain

<400> 85

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

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

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

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

100 105 110
 Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

225 230 235 240
 Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser

245

<210> 86

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC455 and TSC456 variable heavy domain CD3-binding domain

<400> 86

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

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

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRA222 variable heavy domain CD3-binding domain

<400> 87

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

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

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 88

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC455 variable light domain CD3-binding domain

<400> 88

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser

100 105

<210> 89

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC456 variable light domain CD3-binding domain

<400> 89

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser

100 105

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DRA222 variable light domain CD3-binding domain

<400> 90

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser

100

105

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cris7 and DRA222 VH CDR1 (Kabat) CD3-binding domain

<400> 91

Arg Ser Thr Met His

1

5

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cris7 and DRA222 VH CDR2 (Kabat) CD3-binding domain

<400> 92

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

<210> 93

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cris7 and DRA222 VH CDR3 (Kabat) CD3-binding domain

<400> 93

Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr

1

5

10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cris7 and DRA222 VL CDR1 (Kabat) CD3-binding domain

<400> 94

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cris7 and DRA222 VL CDR2 (Kabat) CD3-binding domain

<400> 95

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cris7 and DRA222 VL CDR3 (Kabat) CD3-binding domain

<400> 96

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 97

<211> 2304

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR133 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 97

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgaccagtc cccctctctc ctgtccgcct ccgtgggcga cggggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gctccaacc tggcctccgg cgtgccttc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccactacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggctc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
 gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggttc 600
 atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcttgggtga agggccggtt caccatctcc 660
 cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
 gccgtgtact attgcgcccc gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780
 cagggcacc cagggtaccgt gtctctgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
 tggccaccgt gccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagcttctct cttccccca 900

 aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg tcacatgctg ggtggtggac 960
 gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggatcat 1020
 aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
 ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
 aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
 acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

 cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
 ggttctgggt gaggcgggtc aggcggagggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
 caggtccagc tgggtggagt tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
 tcttgcaagg ctcttgcta cactttact agatctacga tgactgggt aaggcaggcc 1680
 cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaataccta gcagtctta tactaattac 1740

 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
 ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 1860
 gtccactatg attacaacgg gtttctttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
 agcgggtggcg gagggctctgg ggggtggcgga tccggagggt gtggtctctgc acaagacatc 1980
 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
 tgcagtcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160

 ggacagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
 gccatttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
 ctacaaatta catctccag ctaa 2304

<210> 98

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR133 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp

180 185 190

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

195 200 205

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

210

215

220

Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly

225

230

235

240

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

245

250

255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala

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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val

 500 505 510
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

 515 520 525
 Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr

 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys

 565 570 575
 Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly

 580 585 590
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe

 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile

 625 630 635 640
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

 645 650 655
 Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp

 660 665 670
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser

 675 680 685
 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

 690 695 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly

725 730 735
 Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
 740 745

<210> 99

<211> 2316

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR193 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 99

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gacatccaga tgaccagtc cccctctctc ctgtccgcct ccgtgggcga cggggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc	240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcacctga ccatctctc cctgcagccc	300
gaggacgtgg ccactacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc	360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420
ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc	480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac	540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggttc	600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcttgggtga agggccggtt caccatctcc	660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc	720
gccgtgtact attgcgcccc gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc	780
cagggcacc tggtagacct gtcctcgagt gagcccaat cttctgacaa aactcacaca	840
tgccaccgt gccagcacc tgaagcccg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca	900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggttt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctcgg 1500
ggttctgggt gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tgggtcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg ctcttgata taccttcagc agatctacga tgcaactggg gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaactcta gcagtgtta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcagggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcgggt gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgacca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgt agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggttcttgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccaccac ttctggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 100

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR193 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

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

 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 130 135 140
 Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
 145 150 155 160
 Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

 165 170 175
 Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
 195 200 205
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly

 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr

545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr

565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

580 585 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe

595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val

645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile

675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro

725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

740 745 750

<210> 101

<211> 2304

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR134 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 101

atggaagcac cagcgcagct tctcttctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga cggggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc	240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcacctga ccatctctc cctgcagccc	300
gaggactgg ccacctacta ctgcctgggc ggctgggcg ccgtgtctta ccggacctcc	360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420
ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc	480
ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac	540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggttc	600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcgggtga agggccggtt caccatctcc	660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact cctgcgggc cgaggacacc	720
gccgtgtact tctgcgcccc gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc	780
cagggcacc tggtgaccgt gtctcagat gagcccaat cttctgacaa aactcacaca	840
tgccaccgt gccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca	900
aaaccaagg acacctcat gatctcccg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccagaa	1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1320
cagccggaga acaactaaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc	1380
ctctacagca agctcacgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1500
ggttctggtg gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct	1560
caggtccagc tggaggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg	1620
tcttgcaagg cttctgcta cacttttact agatctacga tgcaactgggt aaggcaggcc	1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac	1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 1920

agcgggtggcg gagggctctgg ggggtggcgga tccggagggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgacct agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcc gctcaagtgt aagttacatg aactgggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaagat ggatttatga ctcatcaaaa ctggcttctg gagtcctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 102

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR134 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115	120	125	
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro			
130	135	140	
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn			
145	150	155	160
Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
165	170	175	
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser			
180	185	190	
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu			
195	200	205	
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe			
210	215	220	
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly			
225	230	235	240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp			
245	250	255	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala			
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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495

 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 500 505 510
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 515 520 525
 Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560

 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
 565 570 575
 Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
 580 585 590
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

610											615											620											
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Asp	Ile																		
625											630											635											640
Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg																		
										645											650											655	
Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp																		
										660											665											670	
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ser																		
										675											680											685	

Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
690					695					700						
Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	
705					710					715						720
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Arg	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	
					725					730					735	
Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Ser	Ser						
740					745											

<210> 103

<211> 2316

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR189 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 103

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgt	60
gacatccaga tgaccagtc cccctctcc ctgtcgcct ccgtgggcga cggggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaactgg cctgggtcca gcagaagccc	180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gctccaacc tggectccgg cgtgccctcc	240
cggttctcgg gctccggctc cggcaccgac ttacacctga ccatctctc cctgcagccc	300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcggtggcg ccgtgtccta ccggacctcc	360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggcggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagt gatcggttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720
gccgtgtact tctgcgccc gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtctcagagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca 900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggatcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaagctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctgggt gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtctc ggtgaaggtc 1620

tctgcaagg ctcttgata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagt gataggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcgggt gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc acctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgt agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtctga acccaccac tttcgcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 104

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR189 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu

195	200	205	
Tyr Leu Gln Met Asn Ser	Leu Arg Ala Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Phe	
210	215	220	
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser	Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe	Asn Ile Trp Gly	
225	230	235	240
Gln Gly Thr Leu Val Thr	Val Ser Ser Ser Glu Pro	Lys Ser Ser Asp	
245	250	255	
Lys Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	Glu Ala Ala Gly Ala	
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 Ala 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	Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
 500 505 510

 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 515 520 525
 Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
 565 570 575

 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 580 585 590
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 625 630 635 640

 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
 645 650 655
 Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
 660 665 670
 Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
 675 680 685
 Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

690

695

700

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

705 710 715 720

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro

725 730 735

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

740 745 750

<210> 105

<211> 2304

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR154 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 105

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgaccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga cgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtcta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcgggtggcg gctccgggtg cggcggatct gaggtgcagc tgggtgagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc cgggcgggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcttgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcacc tggtagacct gtctctcagc gagcccaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca 900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcacgctcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggga gccccagaa 1200
 ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
 cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctc 1380
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
 ggttctgggt gaggcggctc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
 caggtccagc tgggtggatc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggctg 1620
 tcctgcaagg ctcttgcta caccittact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac 1740
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgagaca aatccaagag cacagccttc 1800
 ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 1860
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
 agcgggtggcg gagggctcgg ggggtggcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 1980
 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
 tgcagtgcc gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctatccaaa ctggcttctg gattccctgc tcgcttcagt 2160
 ggacgtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
 gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
 ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 106

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR154 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 106

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

1	5	10	15
Asp	Arg	Val	Thr
Ile	Asn	Cys	Gln
Ala	Ser	Gln	Ser
Ile	Asp	Ser	Asn
20	25	30	

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

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

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

 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 500 505 510
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

 515 520 525

Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
 565 570 575
 Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
 580 585 590
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
 625 630 635 640
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 645 650 655
 Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
 660 665 670
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
 675 680 685
 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 690 695 700
 Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 725 730 735
 Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
 740 745

<210> 107

<211> 2316

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR185 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 107

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccggt	60
gacatccaga tgaccagtc cccctctctc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcctctc	240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctgcagccc	300
gaggactgg ccacctacta ctgcctgggc ggctggggcg ccgtgtctta ccggacctcc	360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420
ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc	480
ctggtgcagc ccggcgggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac	540
gactaccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc	600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcttgggtga agggccggtt caccatctcc	660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc	720
gccgtgtact attgcgcccc gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc	780
cagggcacc tggtgaccgt gtctctgagt gagcccaat cttctgacaa aactcacaca	840
tgccaccgt gccagcacc tgaagcccg ggtgcaccgt cagtcttctt ctccccca	900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg tcacatgctt ggtggtggac	960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccagaa	1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc	1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct	1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	1620
tcttgaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcaactgggt gcgacaggcc	1680

cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaataccta gcagtgccta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaacctggt caccgtctcc 1920

tcagggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcgggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccaccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 108

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR185 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 130 135 140
 Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn

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

 210 215 220
 Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
 500 505 510
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 515 520 525
 Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
 565 570 575
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 580 585 590
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe

 595 600 605

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro

725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 109

<211> 2304

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR179 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 109

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gacatccaga tgaccagtc cccctctcc ctgtccgcct ccgtgggcga cgggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gctccaacc tggcctccgg cgtgcctcc	240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctgcagccc	300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ctggacctcc	360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420
ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc	480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tctgggtga agggccggtt caccatctec 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccc gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcacc caggtagcgt gtctctgagt gagcccaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgccaccgt gccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca 900
aaaccaagg acacctcat gatctcccg accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcacgttc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggga gccccagaa 1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaagctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactaca gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtaggtc tggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tctgcaagg ctcttgcta cactttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttcttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 1920
agcgtggcg gaggtctgg gggtagcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgacc agtctcaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcatgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
ccaaaagat ggatttatga ctatccaaa ctggcttctg ggtccctgc tcgttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctatccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 110

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR179 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95

Tyr Trp Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp

180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
 195 200 205
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly

 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 500 505 510
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 515 520 525
 Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
 565 570 575
 Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
 580 585 590
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
 625 630 635 640
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 645 650 655
 Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
 660 665 670
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser

675 680 685
 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 690 695 700
 Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 725 730 735
 Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
 740 745

<210> 111

<211> 2316

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR186 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 111

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gacatccaga tgaccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga cggggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc	240
cggttctcgg gctccggctc cggcaccgac ttcacctga ccatctctc cctgcagccc	300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcggtggcg ccgtgtccta ctggacctcc	360
ttcggcgggc gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420
ggcgggtggc gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc	480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac	540
gactaccca tcacctgggt gcggcaggcc ccggcaagg gcctggagtg gatcggttc	600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tctgggtga agggccggtt caccatctcc	660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc	720
gccgtgtact attgcgccc gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc	780
cagggcacc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaat cttctgaca aactcacaca	840
tgccaccgt gccagcacc tgaagcccg ggtgcaccgt cagtcttcct ctcccccca	900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac	960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tgggtgaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg ctcttgata taccttcagc agatctacga tgcaactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaacctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcgggt gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggtctctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgatattt caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccaccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 112

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR186 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 112

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

1 5 10 15

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510

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

515 520 525
 Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr

 565 570 575
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 580 585 590
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 625 630 635 640
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
 645 650 655
 Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
 660 665 670
 Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
 675 680 685
 Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 690 695 700
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 705 710 715 720
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
 725 730 735
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 740 745 750

<210> 113

<211> 2304

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR181 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 113

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc	240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctgcagccc	300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggctggggcg ccgtgtccta ccggacctcc	360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420
ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc	480
ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tctgcaccg tgtccggcac cgacatcaac	540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggttc	600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcgtga agggccggtt caccatctcc	660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact cctcgggc cgaggacacc	720
gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc	780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaat cttctgaaa aactcacaca	840
tgcccaccgt gccagcacc tgaagcccg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca	900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg tcacatgct ggtggtggac	960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagtt aactggtacg tggacggcgt ggaggatcat	1020
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080
ctcacgtcc tgcaccagga ctggtgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggga gccccgaga	1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc	1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc	1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct	1560

caggtccagc tggtaggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620

tcctgcaagg ctctggcta cacccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680

cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaataccta gcagtgtta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccaggagc accggcgtct atttctgtgc acggcccaaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 1920

agcggtaggc gagggctctgg gggtaggcgga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 1980

cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040

tgcaagtcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100

cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg ggtccctgc tcgcttcagt 2160

ggcagtaggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220

gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 114

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR181 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

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

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

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 500 505 510

 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 515 520 525
 Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
 565 570 575

 Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
 580 585 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
 625 630 635 640

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 645 650 655
 Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
 660 665 670
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
 675 680 685
 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 690 695 700

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 725 730 735
 Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
 740 745

<210> 115

<211> 2316

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR191 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 115

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcacctga ccatctcttc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
 ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc 480

 ctggtgcagc cggcggctc cctgcggtg tctgcaccg tgtccggcac cgacatcaac 540
 gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagt gatcggttc 600
 atcaactccg gcggtccac ctggtacgcc gactcgtga agggccggt caccatctcc 660
 cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720
 gccgtgtact tctgcgccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
 cagggcaccc tggtagacct gtctcagat gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
 tgcccaccgt gccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca 900

 aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg tcacatgct ggtggtggac 960
 gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
 aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
 ctccacgtcc tgcaccagga ctggtgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccagaa 1200
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
 acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

 cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
 tccgtgatgc atgaggtct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
 ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
 caggtccagc tggtgcaatc tgggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
 tcttgaagg ctcttgata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
 cctggacaag ggcttgagt gataggatac attaatccta gcagtgtta tactaattac 1740

 aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacccaa 1860
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaacctggt caccgtctcc 1920
 tcaggtgagg gcggttcagg cggaggtgga tccggcgtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
 tctgacatcc agatgacca gtctccttcc acctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
 accatgactt gcagtgccag ctcaagtgt agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccaccacac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 116

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR191 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Thr Asp Ile Asn

145 150 155 160

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

165 170 175
 Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
 195 200 205
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe

 210 215 220
 Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
 500 505 510
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 515 520 525
 Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
 565 570 575
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 580 585 590
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe

 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 625 630 635 640
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
 645 650 655
 Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro

725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 117

<211> 2304

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR182 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 117

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgaccagtc cccctctctc ctgtccgct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccagc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcacctga ccatctctc cctggaggcc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggctgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcgggtggc gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactaccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcttgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgccc gggtactctc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtagacct gtcctcgagt gagcccaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca 900

aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
 gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
 ctacacgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
 aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
 ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
 acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
 cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
 ctctacagca agctcacgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
 ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggtccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
 caggtccagc tggtaggagtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggctg 1620
 tcctgcaagg ctcttggtta cactttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
 cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaataccta gcagtgtta tactaattac 1740
 aatcagaaat tcaaggacag gtccacaatc agcgagaca aatccaagag cacagccttc 1800
 ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
 agcgttggtg gaggtctgg ggtggcgga tccggagggt gtggtctgc acaagacatc 1980
 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
 tgcagtcca gctcaagtgt aagttacatg aactgtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
 cccaaaagat ggatttatga ctatccaaa ctggcttctg gattccctgc tcgttcagt 2160
 ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
 gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 118
 <211> 747
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> ROR182 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule
 <400> 118
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

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

 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 130 135 140
 Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
 145 150 155 160
 Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu

 165 170 175
 Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
 195 200 205
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly

 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val

500 505 510
 Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 515 520 525
 Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 530 535 540
 Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr

 545 550 555 560
 Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
 565 570 575
 Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
 580 585 590
 Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
 625 630 635 640
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 645 650 655
 Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
 660 665 670
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser

 675 680 685
 Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 690 695 700
 Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 705 710 715 720
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 725 730 735
 Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
 740 745

<210> 119

<211> 2316

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR192 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 119

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60
gacatccaga tgaccacgtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga cggggtgacc	120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180
ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac	240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcacctga ccatctctc cctggaggcc	300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggctgggcg ccgtgtccta ccggacctcc	360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420
ggcgtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc	480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac	540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggttc	600
atcaactccg gcggctccac ctggtagccc tctgggtga agggccggtt caccatctcc	660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact cctgaagac cgaggacacc	720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc	780
cagggcaccc tggtagccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca	840
tgccaccgt gccagcacc tgaagcccg ggtgcaccgt cagtcttctt cttccccca	900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg tcacatgctg ggtggtggac	960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggatcat	1020
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggga gccccgagaa	1200
ccacagtggt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1260
acctgcctgg tcaaaggett ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc	1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1500

ggttctggtg gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tgggtcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620

tcctgcaagg ctcttgata taccttcagc agatctacga tgcactgggt ggcacaggcc 1680

cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920

tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100

gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatcacaac tggttcttgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccaccac ttctggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 120

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR192 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

85 90 95
 Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 130 135 140
 Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
 145 150 155 160
 Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
 165 170 175
 Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
 180 185 190
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
 195 200 205
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

580 585 590
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
 595 600 605
 Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 625 630 635 640
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
 645 650 655
 Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
 660 665 670
 Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
 675 680 685
 Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 690 695 700
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 705 710 715 720
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
 725 730 735
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
 740 745 750

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sss(s)-hIgG1 hinge

<400> 121

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> csc(s)-hIgG1 hinge

<400> 122

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser

1 5 10 15

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ssc(s)-hIgG1 hinge

<400>

> 123

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser

1 5 10 15

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> scc(s)-hIgG1 hinge

<400> 124

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser

1 5 10 15

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> css(s)-hIgG1 hinge

<400> 125

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> scs(s)-hIgG1 hinge

<400> 126

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ccc(s)-hIgG1 hinge

<400> 127

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser

1 5 10 15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ccc(p)-hIgG1 hinge

<400> 128

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sss(p)-hIgG1 hinge

<400> 129

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro

1 5 10 15

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> csc(p)-hIgG1 hinge

<400> 130
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ssc(p)-hIgG1 hinge

<400> 131

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> scc(p)-hIgG1 hinge

<400> 132

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> css(p)-hIgG1 hinge

<400> 133

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> scs(p)-hIgG1 hinge

<400> 134

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro

1 5 10 15

<210> 135

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Scppcp linker

<400> 135

Ser Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> STD1 linker

<400> 136

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Asn Ser

20

<210> 137

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> STD2 linker

<400> 137

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Asn Ser

35

<210> 138

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H1 linker

<400> 138

Asn Ser

1

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2 linker

<400> 139

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1 5

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H3 linker

<400> 140

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 141

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H4 linker

<400>

> 141

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H5 linker

<400> 142

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 143

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H6 linker

<400> 143

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Asn Ser

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H7 linker

<400> 144

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1 5

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> (G4S)3 linker

<400> 145

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 146

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H105 linker

<400> 146

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 147

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> (G4S)4 linker

<400> 147

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> 148

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H75 (NKG2A quadruple mutant) linker

<400> 148

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly

1 5 10 15

His Ser Pro Asn Ser

20

<210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H83 (NKG2A derived) linker

<400> 149

Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser

1 5 10 15

<210> 150

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H106 (NKG2A derived) linker

<400> 150

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly

1 5 10 15

His Ser

<210> 151

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H81 (NKG2D derived) linker

<400> 151

Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser

1 5 10

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H91 (NKG2D derived) linker

<400> 152

Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1 5 10 15

Ser Pro Asn Ser

20

<210> 153

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H94 linker

<400> 153

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 154

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H16 hinge

<400> 154

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 155

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H17 hinge

<400> 155

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Cys Pro Pro

1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 156

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H18 hinge

<400> 156

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 157

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H19 hinge
 <400> 157
 Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 Cys Pro Asn Ser
 20

<210> 158
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H20 hinge
 <400> 158
 Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser
 1 5 10 15

<210> 159
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H21 hinge
 <400> 159
 Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro
 1 5 10 15
 Cys Pro Asn Ser
 20

<210> 160
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H22 hinge
 <400> 160

Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser

1 5 10 15

<210> 161

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H23 hinge

<400> 161

Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro Asn Ser

20

<210> 162

<211>

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H24 hinge

<400> 162

Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser

1 5 10 15

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H25 hinge

<400> 163

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

1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 164

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H26 hinge

<400> 164

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser

1 5 10 15

<210> 165

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H27 hinge

<400> 165

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro

1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> H28 hinge

<400> 166

Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Ser Asn Ser

1 5 10 15

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H30 hinge

<400> 167

Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser

1 5 10 15

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H32 hinge

<400>

> 168

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser

1 5 10 15

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H33 hinge

<400> 169

Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro

1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 170

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H36 hinge

<400> 170

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H40 hinge

<400> 171

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H41 hinge

<400> 172

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser

1 5

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H42 hinge

<400> 173

Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1 5

<210> 174

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H44 hinge

<400> 174

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 175

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H45 hinge

<400> 175

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 176

<211>

12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H46 hinge

<400> 176

Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser

1 5 10

<210> 177

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H47 hinge

<400> 177

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H48 hinge

<400> 178

Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser

1 5 10

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H50 hinge

<400> 179

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H51 hinge

<400> 180

Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 181

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H52 hinge

<400> 181

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H53 hinge

<400> 182

Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser

1 5 10 15

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H54 hinge

<400> 183

Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Asn Ser

<210> 184

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H55 hinge

<400> 184

Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser

1 5 10 15

<210> 185

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H56 hinge

<400> 185

Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser

1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H57 hinge

<400> 186

Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser

1 5 10

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H58 hinge

<400> 187

Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser

1 5 10 15

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H59 hinge

<400> 188

Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser

1 5 10 15

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H60 hinge

<400> 189

Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met Pro Asn Ser

1 5 10 15

<210> 190

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H61 hinge

<400> 190

Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

Asp Cys Pro Asn Ser

20

<210> 191

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H62 hinge

<400> 191

Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg

1 5 10 15

His Cys Pro Asn Ser

20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H63 hinge

<400> 192

Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr

1 5 10 15

Cys Pro Asn Ser

20

<210> 193

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ((Gly4Ser)3) linker

<400> 193

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 194

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> (Gly4Ser)_n linker

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(25)

<223> amino acid residues may be absent

<400> 194

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> 195

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> secretory signal sequence

<400> 195

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 196

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H111 linker

<400> 196

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 197

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chimeric bispecific anti-CD123 (VLVH) x anti-CD3 (TSC456)

scFv-Fc-scFv CD3-binding domain

<400> 197

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

1 5 10 15

Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Met Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
 130 135 140
 Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Asp Tyr Ser
 145 150 155 160
 Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn
 165 170 175
 Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr
 180 185 190
 Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys
 195 200 205
 Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Thr Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Glu Gly Phe Tyr Phe Asp Ser Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 245 250 255
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
 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 Ala 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 Asp Glu Leu 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
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly			
485	490	495	
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys			
500	505	510	
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr			
515	520	525	
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly			
530	535	540	
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr			
545	550	555	560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr			
565	570	575	

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

580 585 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe

595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val

645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile

675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro

725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

740 745 750
<210> 198

<211> 753
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Chimeric bispecific anti-CD123 (VHVL) x anti-CD3 (TSC456)

scFv-Fc-scFv CD3-binding domain
<400> 198

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

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

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

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

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

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

260	265	270
Gly Ala 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 Ala 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
385	390	395
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
Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
485	490	495
Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu		
500	505	510

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
515 520 525

Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
530 535 540

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr
545 550 555 560

Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys
565 570 575

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
580 585 590

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn
595 600 605

Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
645 650 655

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val
660 665 670

Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg
675 680 685

Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
690 695 700

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
705 710 715 720

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn
725 730 735

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser
740 745 750

Ser

<210> 199
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cris7 and DRA222 VH CDR1 (IMGT) CD3-binding domain

<400> 199
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
 1 5

<210> 200
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cris7 and DRA222 VH CDR2 (IMGT) CD3-binding domain
 <400> 200

Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr
 1 5
 <210> 201
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cris7 and DRA222 VH CDR3 (IMGT) CD3-binding domain
 <400> 201
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
 1 5

<210> 202
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cris7 and DRA222 VL CDR1 (IMGT) CD3-binding domain
 <400> 202
 Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
 1 5
 <210> 203

<211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cris7 and DRA222 VL CDR2 (IMGT) CD3-binding domain
 <400> 203
 Asp Ser Ser
 1
 <210> 204
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cris7 and DRA222 VL CDR3 (IMGT) CD3-binding domain
 <400>
 > 204
 Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 205
 <211> 2286
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TSC471 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule
 <400> 205
 atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgtactct ggctcccaga taccaccggt 60
 gatatccaga tgaccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
 atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatathtag cctggtttca gcagaaacca 180
 gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
 ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
 gtgaaggctc cctgcaagcg ttctggatac acattcactg actactacat gactgggtg 540
 cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
 actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggcac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
 agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
 tcctcgagtg agcccaaate ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
 gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900
 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggaata caagtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
 ccatcccggtg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
 tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagaa gtcaccgtg 1380
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gttccggagg tggcggttcg 1500

ggaggtggcg ggtcaggagg tgggggctct ccttcacagg tgcagctggt gcagtctggt 1560
 cctgaggtga aaaagcctgg ctccagcgtg aaggtgtcct gcaaggccag cggatacacc 1620
 tttagccggt ccacatgca ttgggtgagg caggctcctg gacagggcct ggagtggatc 1680
 ggctacatca accccagcag cgcttatacc aactacaatc agaagtttaa ggaccgggtg 1740
 accatcaccg ccgataagtc caccagcacc gcctacatgg agctgtccag cctgaggagc 1800
 gaggataccg ccgtgtacta ttgcgcccgg cccaggtcc attacgacta caacggcttc 1860
 ccctattggg gccagggaa cctggtgacc gtgtccagcg gtggcggtgg cagcggcggc 1920

ggcggtctg gcggaggtgg cagcggcgga gggggctccg acattcagat gacccagtec 1980
 ccctccacc tgtccgctag cgtgggcgat cgggtgacca tgacctgcag gccagcagc 2040
 tcctgtcct acatgaactg gtaccagcag aagcccggca aggtcccaa gaggtggatt 2100
 tacgactcca gcaagctggc ctctggtgtc cccagcaggt tctctggtag cggcagcggc 2160
 acagactaca ccctgacat ctctccctg cagcccagc atttcgccac ctactattgc 2220
 cagcagtggt cccggaatcc ccctacctt ggcggcggca ccaaggtgga gatcaagagg 2280
 agctaa 2286

<210> 206

<211> 741

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC471 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 206

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 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 Asp Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro

165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg 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 Ser

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

225 230 235 240
 Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 245 250 255
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 260 265 270
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 275 280 285
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 290 295 300

 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 305 310 315 320
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 325 330 335
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser
 340 345 350
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 355 360 365

 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 370 375 380
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 385 390 395 400
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 405 410 415
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 420 425 430

 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 435 440 445
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu
485 490 495

Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
500 505 510

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
515 520 525

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
530 535 540

Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
545 550 555 560

Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
565 570 575

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
580 585 590

Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
595 600 605

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
610 615 620

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625 630 635 640

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
645 650 655

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
660 665 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
675 680 685

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
690 695 700

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
705 710 715 720

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

725	730	735
Glu Ile Lys Arg Ser		
740		
<210> 207		
<211> 2307		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<		
220><223> ROR243 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule		
<400> 207		
atggaggctc ccgtcagct gctgttctc ctgctgctct ggctgcccga caccacaggc		60
gacatccaga tgaccagtc ccttctctcc ctgtccgcta gcgtgggcga tagggtgacc		120
atcaactgcc aggcctccca gtccattgac tccaatctgg cctggttcca gcagaagccc		180
ggacagcccc ccaagctgct gatttacagg gcctccaacc tggtttccgg cgtgcctgac		240
aggtttctcg gatccggcag cggcacccag ttaccctga ccatctctc cctggaggcc		300
gaggatgtcg ccacctacta ctgtctgggc ggctgggcg ctgtgagcta tcggacctcc		360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggcgggcgcg gcagcggcgg cggcggcagc		420
ggcgggcgag gctccggcgg cggcggcagc gaggtgcagc tgggtgaaag cggaggaggc		480
ctggtgcagc ctggaaggtc cctgaggctg tcttgacag ccagcggctc cgacatcaac		540
gactacccca tcacctgggt gaggcaggct cctggccagg gcctggaatg gatcggtttt		600
atcaacagcg gcggcagcac ctggtatgct tctgggtga agggccggtt caccattagc		660
agggacgact ccaagtccat tgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc		720
gccgtgtact actgcgccag gggctacagc acctattacc gggactttaa catctggggc		780
cagggcacac tggtcaccgt gtcctcagat gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca		840
tgccaccgt gccagcacc tgaagcccg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca		900
aaaccaagg acacctcat gatctcccg accctgagg tcacatgct ggtggtggac		960
gtgagccagc aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggagggtcat		1020
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc		1080
ctcacgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac		1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggga gccccgagaa		1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg		1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg		1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
ctctacagca agtcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttccggag gaggggggttc aggtggggga ggttctggcg gcgggggaag cccttcacag 1560
gtgcaactgg tgcagagtgg acccgagggt aaaaaaccag ggtcctccgt taaggttagc 1620

tgcaaagcct ctggctacac attttcagg agtacaatgc actgggtgag gcaggtcct 1680
ggacagggac tcgagtggat cgggtatatc aacctatcta gcgcctatac caattacaac 1740
caaaagttta aggaccgagt taccattacc gctgacaaat ccaccagtac agcttatatg 1800
gagctgtcat ctcttaggtc cgaggacact gctgtttatt actgcgtcg tcctcaggtt 1860
cactatgact ataattggtt tccctactgg ggtcaggga ccctgggtgac tgtctcttct 1920
ggcgggtggag gcagcgggtg ggggtgggtct ggaggcgggt gcagtggcgg cggaggctct 1980
gatattcaga tgactcagtc tcctagcact ctacgcgcca gcgtggggga tcgtgtgaca 2040

atgacttgct ccgctagcag tagtgtgtct tacatgaatt ggtatcagca gaagcccggg 2100
aaagcaccta agcgtggat ctatgactct tccaagctgg caagtgggt cccctcacgg 2160
ttctctggct caggttctgg tactgactat actttgacta tctcttcct ccagccgat 2220
gatttcgcta cctattatg tcagcagtgg agccgtaacc caccacttt cggaggcgg 2280
accaaagtgg agatcaagag gtcatga 2307

<210> 208

<211> 748

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR243 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 208

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

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	Ala	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	Asp	Glu	Leu	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					
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly						
				485								490				495					
Ser	Pro	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Lys	Lys						
				500								505				510					
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe						
515								520								525					
Ser	Arg	Ser	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu						
530								535								540					
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Ala	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn						
545				550								555				560					

Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
565 570 575

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
580 585 590

Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro
595 600 605

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
645 650 655

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
660 665 670

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
675 680 685

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
690 695 700

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
705 710 715 720

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
725 730 735

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745

<210> 209

<211> 2289

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC266 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 209

atggaagcac cagcgagct tctcttcctc ctgctactct ggctccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagtgc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggtac tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcacatga ccagggcac gtcctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cgcccggtga ttactgtgca 720
agatcggtat gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaac ttctgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgagg gtgcaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 900

atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggt atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagca getcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaaacta gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctgggtg 1560
gagtctgggg gcggagtggg gcagcctggg cggctactga ggctgtcctg caaggcttct 1620
ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc agggccctgg acaaggtctg 1680
gaatggattg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacaggttca caatcagcgc agacaaatcc aagagcacag ccttcttgca gatggacagc 1800
ctgaggcccc aggacaccgg cgtctatttc tgtgcacggc ccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaagggact cccgtcactg tctctagcgg tggcggaggg 1920

tctgggggtg gcggatccgg aggtgggtggc tctgcacaag acatccagat gacccagtct 1980
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtggggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 2040
agtgtaaatt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca agggccccc aaagatggatt 2100
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 2160

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 2220
cagcagtggg gtcgtaacct acccagcttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 2280
tccagctaa 2289

<210> 210

<211> 742

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSC266 Anti-PSMA X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 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 Asp Tyr Tyr Met His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro

165 170 175

Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg 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 Ser

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser

340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

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

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

 465 470 475 480
 Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
 485 490 495
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
 500 505 510
 Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
 515 520 525
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

 530 535 540
 Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 545 550 555 560
 Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu
 565 570 575
 Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
 580 585 590
 Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

 595 600 605
 Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 610 615 620
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 625 630 635 640

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys

645 650 655

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

660 665 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

725 730 735

Gln Ile Thr Ser Ser Ser

740

<210> 211

<211> 2301

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR206 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 211

atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgaccagtc cccctctctc ctgtccgct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctcgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gtccggctc cggcaccgac ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccactacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
 gccgtgtact attgcgcccc gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
 cagggcaccc tggtagccgt gtctctgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
 tgcccaccgt gccacgaccc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca 900
 aaaccaag acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
 gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
 aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

 ctaccgttc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
 aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
 acctgctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
 cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1440
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

 ggttctggtg gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
 caggtccagc tggtaggtc tggggcgga gtggtgcagc ctggcggtc actgaggtg 1620
 tcctgcaagg ctcttgcta cactttact agatctacga tgcaactgggt aaggcaggcc 1680
 cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaataccta gcagtgtta tactaattac 1740
 aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgagaca aatccaagag cacagccttc 1800
 ctgcagatgg acagcctgag gcccaggac accggcgtct atttctgtgc acggcccaa 1860
 gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920

 agcgggtggcg gaggtctgg gggtagcgga tccggagggt gtggtctgc acaagacatc 1980
 cagatgacct agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
 tgcaagtcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
 ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
 gccattatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
 ctacaaatta catctccag c 2301

<210> 212

<211> 767

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR206 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 212

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val

100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr

225 230 235 240

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

 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 305 310 315 320
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 325 330 335
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 340 345 350
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 355 360 365

 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 370 375 380
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 385 390 395 400
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 405 410 415
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 420 425 430

 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 435 440 445
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 450 455 460
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 465 470 475 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
485 490 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
515 520 525

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala
530 535 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545 550 555 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
565 570 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala
580 585 590

Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro
595 600 605

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655

Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
660 665 670

Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
675 680 685

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
690 695 700

Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
705 710 715 720

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

725	730	735
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro		
740	745	750
Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser		
755	760	765
<210> 213		
<211> 2313		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> ROR207 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule		
<400> 213		
atggaagcac cagcgcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt	60	
gacatccaga tgaccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc	120	
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc	180	
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcctcc	240	
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctgcagccc	300	
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcggtggcg ccgtgtccta ccggacctcc	360	
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc	420	
ggcgggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc	480	
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac	540	
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc	600	
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc	660	
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact cctgaagac cgaggacacc	720	
gccgtgtact attgcgcccc gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc	780	
cagggcaccc tggtgaccgt gtctctgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca	840	
tgccaccgt gccacgacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca	900	
aaaccaagg acacctcat gatctccgg accctgagg tcacatgctg ggtggtggac	960	
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1020	
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1080	
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac	1140	
aaagcctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggga gccccgagaa	1200	

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctctcttctt 1380
ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tgggtgaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgaagg ctcttgata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaataccta gcagtgttta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaacctggt caccgtctcc 1920

tcagggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcgggtg gcggatcggg tggcggcggga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcacgc gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccaccac ttctggcggga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agc 2313

<210> 214

<211> 771

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR207 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 214

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
 100 105 110

 Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 115 120 125
 Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
 165 170 175

 Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 180 185 190
 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
 195 200 205
 Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
 210 215 220
 Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
 225 230 235 240

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

290	295	300	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
305	310	315	320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
	325	330	335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
	340	345	350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
	355	360	365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
	370	375	380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
385	390	395	400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn			
	405	410	415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
	420	425	430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
	435	440	445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
	450	455	460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
465	470	475	480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
	485	490	495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
	500	505	510
Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly			
	515	520	525
Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala			
	530	535	540

Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545 550 555 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
565 570 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
580 585 590

Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
595 600 605

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705 710 715 720

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
725 730 735

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750

Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
755 760 765

Ser Ser Ser
770

<210> 215

<211> 2301

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR208 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 215

```

atggaagcac cagcgcagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gacatccaga tgaccagtc cccctctcc ctgtccgcct ccgtgggcga cgggtgacc      120
atcaactgcc aggcctcca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc      180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccagc      240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctggaggcc      300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggctggggcg ccgtgtcta ccggacctcc      360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc      420
ggcgggtggcg gctccgggtg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc      480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggctc cgacatcaac      540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc      600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc      660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc      720
gccgtgtact attgcgcccc gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc      780
cagggcacc tggtagacct gtctcgagt gagcccaat cttctgacaa aactcacaca      840
tgcccaccgt gccacgacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca      900
aaaccaagg acacctcat gatctcccg acccctgagg tcacatgctt ggtgggtggac      960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat      1020

aatgccaaga caagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc      1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac      1140
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa      1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg      1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg      1320
cagccggaga acaactaaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc      1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc      1440

tccgtgatgc atgagctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg      1500
ggttctgggt gaggcgggtc aggcggagggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct      1560

```


caggtccagc tggtaggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
 tcctgcaagg ctcttggtta cacccttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
 cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaataccta gcagtgtta tactaattac 1740
 aatcagaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
 ctgcagatgg acagcctgag gcccaggagc accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactccgt cactgtctct 1920
 agcggtaggc gagggctctgg gggtaggcga tccggagggt gtggctctgc acaagacatc 1980
 cagatgacc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
 tgcagtgtca gtcgaagtgt aagttacatg aactgtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
 cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gaggccctgc tcgcttcagt 2160
 ggtagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gctgcagcc cgaagatttc 2220
 gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aaccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280

ctacaaatta catcctccag c 2301

<210> 216

<211> 767

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR208 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 216

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val

100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

305 310 315 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

325 330 335

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

340 345 350
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

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

 420 425 430
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 435 440 445
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 450 455 460
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 465 470 475 480
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 485 490 495
 Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 500 505 510
 Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 515 520 525
 Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala
 530 535 540
 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala

 545 550 555 560
 Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
 565 570 575
 Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala
 580 585 590

Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro

595 600 605

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp

610 615 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser

625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

645 650 655

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

660 665 670

Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser

675 680 685

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp

690 695 700

Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

<210> 217

<211> 2313

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR209 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 217

atggaagcac cagcgagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgaccagtc cccctcctcc ctgtccgct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttaccctga ccatctctc cctggaggcc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcgttggcg gctccgtgg cggcggatct gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tctgcaccg cctccggtc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggttc 600

atcaactccg gcggtccac ctggtacgcc tctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtagacct gtctctcagc gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttct cttccccca 900
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg accctgagg tcacatgct ggtggtggac 960
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccg cgaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccagaa 1200
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggtct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctgggt gaggcgggtc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tctgcaagg ctcttgata taccttcagc agatctacga tgactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagt gataggatac attaactcta gcagtgtta tactaattac 1740
aatcagaat tcaaggacag agtcacgatt acccgagaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaacctggt caccgtctcc 1920
tcagggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040

accatgactt gcagtgccag ctcaagtgtg agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
 gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccaccac tttcggcgga 2280

gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agc 2313

<210> 218

<211> 771

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR209 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 218

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val

100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

305 310 315 320

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

325 330 335

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

340 345 350

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

355 360 365

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

370 375 380

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

385 390 395 400

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

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

420 425 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

435 440 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

450 455 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

465 470 475 480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

485 490 495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

500 505 510
Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly

515 520 525
Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala

530 535 540
Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala

545 550 555 560
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala

565 570 575
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala

580 585 590
Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser

595 600 605
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp

610 615 620
Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

625 630 635 640
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

645 650 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685
Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700
Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705 710 715 720
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
725 730 735
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750
Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
755 760 765
Ser Ser Ser
770
<210> 219
<211> 2313
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> ROR231 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule
<400> 219
atggaggcac ccgcccagct gctgttcttg ttgctgctgt ggctccctga taccaccgga 60
gacatccaga tgaccaatc ccttctagt ctctccgcta gcgtcggaga ccgcgtgacc 120

atcaattgtc aagcatctca gagtattgac agcaatctcg cctggtttca gcagaagcca 180
ggaaagccac ccaagctcct gatttatagg gctagcaacc tggcttctgg tgtccctagt 240
aggttcagcg gctctgggag tggcacagac ttcacctga ccattagtag tctgcagccc 300
gaagatgtcg ctacctatta ctgcctcgga ggagtgggtg ccgtttctta tcgcacctca 360
tttggagggtg gcaccaaagt ggagatcaaa ggtgggtggcg gctccggggg tggcgggtca 420
ggggggggag ggtctggagg cggcggatca gaagttcagc tgggtggaatc tggaggaggt 480
ctggtgcagc caggcaggtc cctccggctg agctgcactg catccggctc tgacattaat 540

gactacccta tcacctgggt gaggcaggcc cccggtaaag gcctggagtg gatcgggttc 600
atcaattctg gtggatctac ttggtacgca agctgggtga aaggacgctt cacaattagt 660
agagacgact ctaagtctat cgcatatctg cagatgaata gcttgaagac agaggacacc 720
gccgtgtact attgtcaag aggatactcc acttactacc gcgatttcaa tatctggggc 780
cagggaaacc tggtagacgt gtccctcagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccacgt gccagcacc tgaagcccg ggtgcaccgt cagtcttcct ctcccccca 900
aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcttg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttccggag gcggcggtc cgccggcggc ggagcggcgc gcggcggcag ccccggatec 1560
caggtgcagc tggtagcagc tggctctgag gtgaaaaagc ctggctccag cgtgaagggtg 1620
tcctgcaagg ccagcggata cacctttagc cggccacca tgcatgggt gaggcaggct 1680
cctggacagg gcctggagtg gatcggctac atcaaccca gcagcgctta taccaactac 1740
aatcagaagt ttaaggaccg ggtgaccatc accgccgata agtccaccag caccgcctac 1800

atggagctgt ccagcctgag gagcaggat accgccgtgt actattgcgc ccggccccag 1860
gtccattacg actacaacgg cttccctat tggggccagg gaaccctggt gaccgtgtcc 1920
agcggaggcg gcggcagcgg cgccggcggc agcggcgag gaggcagcgg cggaggaggc 1980
tccgacattc agatgacca gtccccctcc accctgtccg ctacgctggg cgatcgggtg 2040
accatgacct gcagcggcag cagctccgtg tcctacatga actggtacca gcagaagccc 2100
ggcaaggctc ccaagaggtg gatttacgac tccagcaagc tggcctctgg tgtccccagc 2160
aggttctctg gtagcggcag cggcacagac tacacctga ccatctctc cctgcagccc 2220

gacgatttcg ccacctacta ttgccagcag tggccccgga atccccctac ctttgccggc 2280
ggcaccaagg tggagatcaa gaggagctcc agc 2313

<210> 220

<211> 771

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR231 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 220

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val

100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp

195 200 205

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

210	215	220	
Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr			
225	230	235	240
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe			
	245	250	255
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro			
	260	265	270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
	275	280	285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
	290	295	300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
305	310	315	320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
	325	330	335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
	340	345	350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
	355	360	365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
	370	375	380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
385	390	395	400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn			
	405	410	415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
	420	425	430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
	435	440	445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
	450	455	460

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465 470 475 480

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
485 490 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
515 520 525

Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
530 535 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545 550 555 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
565 570 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
580 585 590

Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
595 600 605

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700

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

705	710	715	720
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser			
	725	730	735
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser			
	740	745	750
Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
	755	760	765
Ser Ser Ser			
	770		
<210> 221			
<211> 2313			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> ROR233 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule			
<400> 221			
atggaggctc ccgctcagct gctgttcttc ctgctgctct ggctgcccga caccacaggc			60
gacatccaga tgacceagtc ccttctctcc ctgtccgcta gcgtgggcga tagggtgacc			120
atcaactgcc aggcctccca gtccattgac tccaatctgg cctggttcca gcagaagccc			180
ggacagcccc ccaagctgct gatttacagg gcctccaacc tggcttccgg cgtgcctgac			240
aggtttctccg gatccggcag cggcaccgac ttcacctga ccatctcttc cctggaggcc			300
gaggatgtcg ccacctacta ctgtctgggc ggcgtgggcg ctgtgagcta tcggacctcc			360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggcggcggcg gcagcggcgg cggcggcagc			420
ggcggcggag gctccggcgg cggcggcagc gaggtgcagc tgggtgaaag cggaggaggc			480
ctggtgcagc ctggaaggtc cctgaggctg tcctgcacag ccagcggctc cgacatcaac			540
gactacccca tcacctgggt gaggcaggct cctggccagg gcctggaatg gatcggtttt			600
atcaacacg cgccgcagcac ctggtatgct tcctgggtga agggccggtt caccattagc			660
agggacgact ccaagtccat tgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc			720
gccgtgtact actgcgccag gggctacagc acctattacc gggactttaa catctggggc			780
cagggcacac tggtcaccgt gtcctcgagt gagcccaat cttctgacaa aactcacaca			840
tgccaccgt gccacgacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttctt ctcccccca			900
aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac			960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttccggag gcggcggctc cggcggcggc ggacagcggc gcggcggcag ccccggatcc 1560
caggtgcagc tgggtgcagtc tggctctgag gtgaaaaagc ctggctccag cgtgaaggtg 1620
tcctgcaagg ccagcggata cacctttagc cggctccacca tgcatgggt gaggcaggct 1680
cctggacagg gcctggagtg gatcggctac atcaaccca gcagcgctta taccaactac 1740

aatcagaagt ttaaggaccg ggtgaccatc accgccgata agtccaccag caccgcctac 1800
atggagctgt ccagcctgag gagcaggat accgccgtgt actattgcgc ccggccccag 1860
gtccattacg actacaacgg cttcccctat tggggccagg gaacctggt gaccgtgtcc 1920
agcggaggcg gcggcagcgg cggcggcggc agcggcggag gaggcagcgg cggaggaggc 1980
tccgacattc agatgaccca gtccccctcc accctgtccg ctagcgtggg cgatcgggtg 2040
accatgacct gcagcggcag cagctccgtg tcctacatga actggtacca gcagaagccc 2100
ggcaaggctc ccaagagggtg gatttacgac tccagcaagc tggcctctgg tgtccccagc 2160

aggttctctg gtagcggcag cggcacagac tacacctga ccatctctc cctgcagccc 2220
gacgatttcg ccacctacta ttgccagcag tggctccgga atccccctac ctttggcggc 2280
ggcaccaagg tggagatcaa gaggagctcc agc 2313

<210> 222

<211> 771

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ROR233 Anti-ROR1 X anti-CD3 bispecific molecule

<400> 222

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1

5

10

15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val

100 105 110

Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

275 280 285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

290 295 300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

305 310 315 320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

325 330 335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

340 345 350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

355 360 365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

370 375 380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

385 390 395 400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

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

420 425 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

435 440 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

450 455 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

465 470 475 480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

485 490 495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
515 520 525
Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
530 535 540
Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545 550 555 560
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
565 570 575
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
580 585 590
Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
595 600 605
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620
Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625 630 635 640
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685
Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700
Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705 710 715 720
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
725 730 735
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750
Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

755	760	765
Ser Ser Ser		
770		