(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0059806
(43) 공개일자 2011년06월03일

(51) Int. Cl.
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7011604(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년07월30일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2006-7002177
원출원일자(국제출원일자) 2004년07월30일
심사청구일자 2008년12월30일
(85) 번역문제출일자 2011년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/024662
(87) 국제공개번호 WO 2005/012359
국제공개일자 2005년02월10일
(30) 우선권주장
60/491,877 2003년08월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
푸, 저메인
미국 94044 캘리포니아주 퍼시피카 아마폴라 애비뉴 149
게르버, 한스페터
미국 94107 캘리포니아주 샌프란시스코 테네시 스트리트 #5 1121
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 장수길

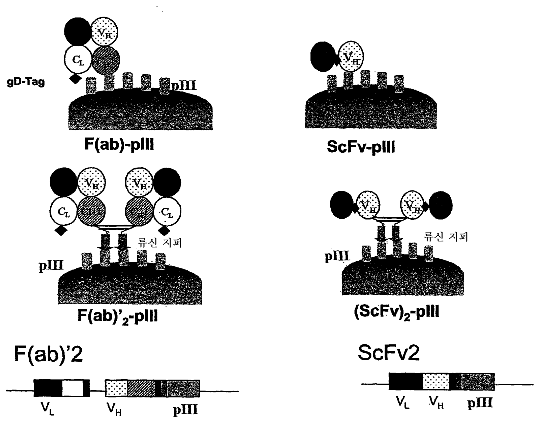
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 항-V E G F 항체

(57) 요 약

항-VEGF 항체 및 VEGF에 결합하기 위한 고친화도를 갖는 것을 포함하는 그의 변이체가 본 발명에서 개시된다. 또한, 목적하는 결합 및 다른 생물학적 활성을 갖는 항-VEGF 항체를 생성 및 선택하기 위해 나이브 (naive) 라이브러리를 사용하여 파지 디스플레이 기술을 이용하는 방법이 제공된다. 또한, 연구, 진단 및 치료 응용시에 합성 항체의 사용도 고려된다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

리앙, 웨이-칭

미국 94404 캘리포니아주 포스터 씨티 씨 스프레이 레인 #112 840

펠로스, 프레데릭, 아.

미국 94110 캘리포니아주 샌프란시스코 23번 스트리트 3648

시두, 사치데브, 에스.

미국 94107 캘리포니아주 샌프란시스코 프릴론 스트리트 150

비스만, 크리스티안

미국 94005 캘리포니아주 브리스반 스왈로우테일 512

(30) 우선권주장

60/516,495 2003년11월01일 미국(US)

60/570,912 2004년05월12일 미국(US)

60/571,239 2004년05월13일 미국(US)

60/576,315 2004년06월01일 미국(US)

60/580,757 2004년06월18일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

서로에 대해 10배 이내인 Kd 값으로 마우스 VEGF 및 인간 VEGF에 결합할 수 있고 VEGF의 VEGF 수용체에 대한 결합을 억제할 수 있는 항체를 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 병리적 혈관신생에 관련된 질환의 치료가 필요한 포유동물에서 상기 질환의 치료를 위해 상기 항체를 사용하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] <관련 출원>

[0002] 본 출원은 2003년 8월 1일 출원된 미국 가출원 60/491,877, 2003년 11월 1일 출원된 미국 가출원 60/516,495, 2004년 5월 12일 출원된 미국 가출원 60/570,912, 2004년 5월 13일 출원된 미국 가출원 60/571,239, 2004년 6월 1일 출원된 미국 가출원 60/576,315, 및 2004년 6월 18일 출원된 미국 가출원 60/580,757로부터의 이익을 주장한다.

[0003] 본 발명은 일반적으로 연구, 치료 및 진단 목적을 위한 유리한 특성을 갖는 항-VEGF 항체 선택된 폴리펩티드 서열 및 항체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] **혈관신생 및 VEGF**

[0005] 혈관신생은 혈관 내피세포가 증식하고, 잘라내고 재구성되어 기존재하는 혈관 네트워크로부터 새로운 혈관을 형성하는 중요한 세포 현상이다. 혈관 공급의 발달은 정상 및 병리적 증식 과정에 필수적이라는 주목하지 않을 수 없는 증거가 존재한다 (Folkman and Klagsbrun (1987) Science 235: 442-447). 산소 및 영양분의 전달 및 이화 산물의 제거는 다세포 기관에서 발생하는 성장 과정의 대부분에서 속도 제한 단계를 나타낸다. 따라서, 충분하지는 않지만 혈관 구획이 배형성 동안의 기관 발생 및 분화 뿐만 아니라 성인에서 상처 치료 및 생식 기능에 필요하다고 일반적으로 가정되어 왔다.

[0006] 혈관신생은 또한 증식성 망막병증, 노화성 황반변성, 종양, 류마티스성 관절염 (RA) 및 건선을 포함하여 이로 제한되지 않는 다양한 질환의 발병에 관련된다. 혈관신생은 1) 프로테아제 방출 후에 국소 발생지의 세포외 매트릭스의 분해, 2) 모세 내피세포의 증식, 및 3) 혈관신생 자극을 향한 모세 세관의 이동으로 이루어지는 일련의 과정이다 (Ferrara et al. (1992) Endocrine Rev. 13: 18-32).

[0007] 혈관신생의 현저한 생리학적 및 병리적 중요성의 측면에서, 상기 과정을 조절할 수 있는 인자의 규명에 대한 많은 연구가 수행되었다. 혈관신생 과정은 혈관신생성 분자 및 항혈관신생성 분자 사이의 균형에 의해 조절되고 다양한 질병, 특히 암에서 손상된다고 제안된다 (Carmeliet and Jain (2000) Nature 407: 249-257).

[0008] 혈관 내피세포의 효능있는 미토겐인 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF)는 정상적 및 비정상적 혈관신생의 중추적인 조절인자로 보고되었다 (Ferrara and Davis-Smyth (1997) Endocrine Rev. 18: 4-25; Ferrara (1999) J. Mol. Med. 77:527-543). 혈관 형성 과정에 기여하는 다른 성장 인자에 비해, VEGF는 혈관계 내의 내피세포에 대한 높은 특이성에서 특유하다. 최근의 증거는 VEGF가 배아 혈관형성 및 혈관신생에 필수적임을 나타낸다 (Carmeliet et al. (1996) Nature 380: 435-439; Ferrara et al. (1996) Nature 380: 439-442). 또한, VEGF는 여성 생식로에서의 주기적인 혈관 증식에, 골 성장 및 연골 형성에 필요하다 (Ferrara et al. (1998) Nature Med. 4: 336- 340; Gerber et al. (1999) Nature Med. 5: 623-628).

[0009] 혈관신생 및 혈관형성에서 혈관신생 인자인 것 이외에, 다면 성장 인자로서 VEGF는 다른 생리학적 과정, 예를 들어 내피세포 생존, 혈관 투과성 및 혈관확장, 단핵구 화학주성 및 칼슘 유입에서 다중의 생물학적 효과를 보인다 (Ferrara and Davis-Smyth (1997), 상기 문헌). 또한, 최근 연구는 일부 비-내피세포 타입, 예를 들어 망막 색소 상피세포, 췌장 도관 세포 및 쉬반 (Schwann) 세포에 대한 VEGF의 미토겐 활성을 보고하였다 (Guerrin et al. (1995) J. Cell Physiol. 164 : 385-394; Oberg-Welsh et al. (1997) Mol. Cell.

Endocrinol. 126: 125-132; Sondell et al. (1999) J. Neurosci. 19: 5731-5740).

[0010] 또한, 실질적인 증가는 병리적 혈관신생을 수반하는 상태 또는 질병의 발생시에 VEGF의 중요한 역할을 제시한다. VEGF mRNA는 조사된 대부분의 인간 종양에 의해 과다발현된다 (Berkman et al. J Clin Invest 91: 153-159 (1993); Brown et al., Human Pathol. 26: 86-91 (1995); Brown et al., Cancer Res. 53: 4727-4735 (1993); Mattern et al., Brit. J. Cancer. 73: 931-934 (1996); 및 Dvorak et al., Ain J. Pathol. 146: 1029-1039 (1995)). 또한, 안액 내의 VEGF의 농도는 당뇨 및 다른 허혈 관련 망막병증 환자의 혈관의 활발한 증식의 존재에 매우 밀접한 관련이 있다 (Aiello et al. N. Engl. J. Med. 331: 1480-1487 (1994)). 또한, 최근의 연구는 AMD 이환 환자의 맥락막 신생혈관 막 내의 VEGF의 편재를 보여주었다 (Lopez et al. Invest. Ophtalmo. Vis. Sci. 37: 855-868 (1996)).

[0011] 병리적 상태에서 혈관신생의 1차 조절자로서 VEGF를 인식함으로써 VEGF 활성을 차단하기 위한 많은 시도가 실시되었다. 억제성 항-VEGF 수용체 항체, 가용성 수용체 구조체, 안티센스 전략, VEGF에 대한 RNA 앱타머 및 저분자량 VEGF 수용체 타이로신 키나제 (RTK) 억제제 모두가 VEGF 시그날링 방해에 사용하기 위해 제안되었다 (Siemeister et al. Cancer Metastasis Rev. 17: 241-248 (1998)). 실제로, 항-VEGF 중화 항체는 누드마우스에서 다양한 인간 종양 세포주의 성장을 억제하는 것으로 밝혀졌고 (Kim et al., Nature 362: 841-844 (1993); Warren et al. J. Clin. Invest. 95: 1789-1797 (1995); Borgstrom et al. Cancer Res. 56: 4032-4039 (1996); 및 Melnyk et al. Cancer Res. 56: 921-924 (1996)), 또한 허혈성 망막 질환 모델에서 안내 혈관신생을 억제하는 것으로 밝혀졌다 (Adamis et al. Arch. Ophthalmol. 114: 66-71 (1996)). 따라서, 항-VEGF 모노클로날 항체 또는 다른 VEGF 활성 억제제는 고형 종양 및 다양한 안내 신생혈관 질환의 치료를 위한 유망한 후보물질이다. VEGF 분자는 종양 세포에서 상향조절되고 그의 수용체는 종양 침윤 혈관 내피세포에서 상향조절되지만, VEGF 및 그의 수용체의 발현은 혈관신생에 관련되지 않은 정상 세포에서 낮게 유지된다.

[0012] **치료 항체**

[0013] 모노클로날 항체는 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 모노클로날 항체, 특히 설치류로부터 유래한 항체가 널리 사용되고 있지만, 비인간 항체는 인간에서 자주 항원성이다. 당업계는 비인간 항원 결합 도메인이 인간 불변 도메인에 커플링된 "키메릭 (chimeric)" 항체를 제조함으로써 상기 문제를 극복하고자 시도하였다 (카빌리 (Cabilly) 등의 미국 특허 4,816,567). 인간 불변 도메인의 아이소타입은 항체 의존성 세포 독성 (ADCC) 및 보체 의존적 세포독성에 참여하기 위해 키메릭 항체를 테일러링하도록 선택할 수 있다. 항체의 항원 결합 기능을 해결하고 인간 항체의 이종 서열 사용을 최소화하기 위한 추가의 노력에서, 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 작은 도메인이 비인간종의 대응하는 서열에 의해 영역에서 치환된 다양한 항원에 대한 인간화 항체가 생성되었다. 예를 들어, 설치류 (CDR) 잔기가 인간 항체의 대응하는 세그먼트 대신에 사용되었다. 실제로, 인간화 항체는 일부 상보성 결정 영역 (CDR) 잔기 및 가능하게는 일부 프레임워크 영역 (FR) 잔기가 설치류 항체의 유사 부위로부터의 잔기로 대체된 인간 항체이다 (Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239: 1534-1536 (1988)).

[0014] 복수의 인간화 항-인간 VEGF 항체가 성공적으로 개발되었고, 시험관내 및 생체내 모두에서 충분한 huVEGF-억제 활성을 보였다 (Presta et al. (1997) Cancer Research 57: 4593-4599; Chen et al. (1999) J. Mol. Biol. 293: 865-881). 한 특정 인간화 항-VEGF 항체, Avastin(등록상표) 항체는 상이한 고형 종양 치료를 위한 복수의 임상 시험에 현재 사용되고 있고, 인간화 항-VEGF 항체의 다른 고친화도 변이체가 현재 맥락막 혈관신생 관련 노화 황반변성 (AMD) 치료를 위해 임상적으로 시험되고 있다.

[0015] 치료 항체를 인간에 투여하기 전에, 항체의 효능 및(또는) 독성을 평가하기 위해 비인간 포유동물에서의 전임상 연구가 일반적으로 필요하다. 이상적으로는, 상기 연구에 적용되는 항체는 숙주 동물, 예를 들어 마우스 또는 비인간 영장류에 내인성인 표적 항원을 인식하여 고효능으로 반응할 수 있다.

[0016] **파지 디스플레이**

[0017] 파지 디스플레이 기술은 리간드, 예를 들어 항원에 결합하는 신규 단백질 생성 및 선택을 위한 유용한 도구를 제공하였다. 파지 디스플레이 기술을 사용하여, 단백질 변이체의 큰 라이브러리를 생성시켜 고친화도를 갖는 표적 항원에 결합하는 서열에 대해 분류할 수 있다. 변이체 폴리펩티드를 코딩하는 핵산은 바이러스 코트 단백질, 예를 들어 유전자 III 단백질 또는 유전자 VIII 단백질을 코딩하는 핵산 서열에 융합된다. 단백질 또는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열이 유전자 III 단백질의 일부를 코딩하는 핵산 서열에 융합된 일가 파지 디스플레이 시스템이 개발되었다 (Bass, S., Protein, 8: 309 (1990); Lowman and Wells, Method: A Companion to

Method Enzymology, 3: 205 (1991)). 일가 파지 디스플레이 시스템에서, 유전자 융합은 저수준에서 발현되고, 야생형 유전자 III 단백질도 발현되어 입자의 감염성이 유지된다. 펩티드 라이브러리의 생성 및 상기 라이브러리의 스크리닝 방법은 많은 특허(예를 들어, 미국 특허 5,723,286, 미국 특허 5,432,018, 미국 특허 5,580,717, 미국 특허 5,427,908 및 미국 특허 5,498,530)에 개시되어 있다.

[0018] 이. 콜라이 (E. coli)의 주변세포질에서 필라멘트성 파지의 표면 상의 펩티드의 발현 및 기능성 항체 단편의 발현의 입증은 항체 파지 디스플레이 라이브러리의 개발에 중요하였다 (Smith et al., Science (1985), 228: 1315; Skerra and Pluckthun, Science (1988), 240: 1038). 항체 또는 항원 결합 폴리펩티드의 라이브러리는 랜덤 DNA 서열의 삽입에 의해 또는 일군의 관련 유전자의 클로닝에 의해 단일 유전자를 변경시키는 것을 포함하여 많은 방법으로 제조되었다. 파지 디스플레이를 사용하여 항체 또는 항원 결합 단편을 디스플레이하는 방법은 미국 특허 5,750,373, 5,733,743, 5,837,242, 5,969,108, 6,172,197, 5,580,717 및 5,658,727에 기재되어 있다. 이어서, 라이브러리는 요구되는 특성을 갖는 항체 또는 항원 결합 단백질의 발현에 대해 스크리닝된다.

[0019] 파지 디스플레이 기술은 통상적인 하이브리도마 및 요구되는 특성을 갖는 항체의 재조합 제조 방법에 대해 몇가지의 잇점을 갖는다. 상기 기술을 통해 더 단시간 내에 동물을 사용하지 않으면서 큰 항체 라이브러리를 개발할 수 있다. 하이브리도마의 제조 또는 인간화 항체의 제조는 수개월의 제조 기간이 소요될 수 있다. 또한, 면역처리가 필요하지 않기 때문에, 독성이거나 낮은 항원성을 갖는 항원에 대한 파지 항체 라이브러리를 제조할 수 있다 (Hogenboom, Immunotechnologies (1988), 4: 1-20). 파지 항체 라이브러리는 또한 신규한 치료 항체의 제조 및 확인에 사용될 수도 있다.

[0020] 파지 디스플레이 라이브러리는 면역화, 비면역화 인간, 생식선 서열 또는 나이브 (naive) B 세포 Ig 레퍼토리로부터 인간 항체를 생성시키기 위해 사용될 수 있다 (Barbas & Burton, Trends Biotech (1996), 14: 230; Griffiths et al., EMBO J. (1994), 13: 3245; Vaughan et al., Nat. Biotech. (1996), 14: 309; Winter EP 0368 684 B 1). 나이브, 또는 비면역 항원 결합 라이브러리는 다양한 임파구양 조직을 사용하여 생성시켜왔다. 상기 라이브러리의 일부는 상업적으로 입수가능하다 (예를 들어 문헌 [Cambridge Antibody Technology and Morphosys (Vaughan et al. (1996) Nature Biotech 14: 309; Knappik et al. (1999) J. Mol. Biol. 296: 57] 에 의해 개발된 라이브러리). 그러나, 상기 많은 라이브러리는 그 다양성이 제한되었다.

[0021] 파지 디스플레이로부터 고친화도 항체를 확인 및 단리하는 능력은 치료용의 신규한 항체 단리에 중요하다. 라이브러리로부터 고친화도 항체의 단리는 라이브러리의 크기, 세균 세포에서 제조 효능 및 라이브러리의 다양성에 의존한다 (예를 들어, Knappik et al., J. Mol. Biol. (1999), 296: 57 참조). 라이브러리의 크기는 항체 또는 항원 결합 단백질의 부적절한 폴딩 및 정지 코돈의 존재 때문에 제조 효능에 의해 감소된다. 세균 세포에서의 발현은 항체 또는 항원 결합 도메인이 부적절하게 폴딩될 경우 억제될 수 있다. 발현은 가변/불변 계면의 표면에서 또는 선택된 CDR 잔기에서 잔기를 차례로 변이시켜 개선시킬 수 있다 (Deng et al., J. Biol. Chem. (1994), 269: 9533, Ulrich et al., PNAS (1995), 92: 11907-11911; Forsberg et al., J. Biol. Chem. (1997), 272: 12430). 프레임워크 영역의 서열은 항체 파지 라이브러리가 세균 세포에서 생성될 때 적절한 폴딩 제공시의 작용 인자이다.

[0022] 또한, 항체 또는 항원 결합 단백질의 다양한 라이브러리의 생성은 고친화도 항체 단리에 중요하다. 제한된 CDR의 다양성을 갖는 라이브러리는 다양한 방법을 사용하여 생성시켜왔다 (예를 들어, Tomlinson, Nature Biotech. (2000), 18: 989-994 참조). CDR3 영역은 항원 결합에 참여하는 것으로 종종 밝혀졌기 때문에 부분적으로 관심의 대상이다. 중쇄 상의 CDR3 영역은 크기, 서열 및 구조적 형태에서 크게 상이하다.

[0023] 또한, 다른 연구자들은 각각의 위치에서 모든 20개의 아미노산을 사용하여 가변 중쇄 및 경쇄의 CDR 영역을 랜덤화하여 다양성을 생성시켰다. 모든 20개의 아미노산의 사용은 변이체 항체 서열의 큰 다양성을 생성시키고 신규 항체를 확인할 가능성을 증가시킨 것으로 생각된다 (Barbas, PNAS 91: 3809 (1994); Yelton, DE, J. Immunology 155: 1994 (1995); Jackson, J.R., J. Immunology 154: 3310 (1995) 및 Hawkins, RE, J. Mol. Biology, 226: 889 (1992)).

[0024] 또한, 천연 항체에서 아미노산 분포를 반영하기 위해 일부 CDR에서 아미노산 치환을 제한함으로써 다양성을 생성시키려는 시도가 있었다 (Garrard & Henner, Gene (1993), 128: 103; Knappik et al., J. Mol. Biol. (1999) 296 : 57 참조). 그러나, 이러한 시도는 그 성공이 변동적이고, 시스템 및 정량적 방법으로 적용되지 않았다. 아미노산 변경을 최소화하면서 CDR 영역의 다양성 생성이 연구 대상이 되었다.

발명의 내용

[0025] <발명의 개요>

[0026] 본 발명은 신규한 항체 및 폴리펩티드 서열을 제공한다. 또한, 본 발명은 각 수치의 10배 이내의 Kd값으로 설치류 VEGF 및 인간 VEGF에 결합할 수 있는, VEGF의 VEGF 수용체 결합을 억제할 수 있는 항체를 제공하는 것이다. 한 실시태양에 따르면, 항체는 비돌연변이된 인간 VEGF의 Kd값의 10배 이내의 Kd값으로 Gly88Ala (G88A) 또는 Gly88Ser (G88S) 인간 VEGF 돌연변이체 중의 하나 또는 둘 모두에 결합할 수 있다.

[0027] 본 발명은 25℃에서 10 nM 이하의 Kd값으로 인간 VEGF 및 마우스 VEGF에 결합할 수 있고 VEGF의 VEGF 수용체에 대한 결합을 억제할 수 있는 항체를 제공한다. 다른 실시태양에 따르면, Kd값은 2 nM 이하이다. 다른 실시태양에 따르면, Kd값은 0.1 nM 이하이다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 약 1 nM 이하, 또는 약 500 pM 이하의 Kd값으로 VEGF에 결합한다.

[0028] 또한, 본 발명은 인간 VEGF 및 인간 VEGF의 G88A 및 G88S 돌연변이체의 하나 또는 둘 모두에 10 nM 이하의 Kd값으로 결합할 수 있는, VEGF의 VEGF 수용체에 대한 결합을 억제할 수 있는 항체를 제공한다. 다른 실시태양에서, 항체는 인간 VEGF 및 인간 VEGF G88A 및 G88S 돌연변이체의 하나 또는 둘 모두에 10 nM 이하의 Kd값으로 결합한다.

[0029] 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체의 인간 및(또는) 마우스 VEGF에 결합하기 위한 온-레이트 (on-rate) (k_{on})는 1.0 이상 ($10M^{-1}S^{-1}$)이다. 다른 실시태양에 따르면, 온-레이트는 5.0 이상 ($10M^{-1}S^{-1}$)이다. 또다른 실시태양에 따르면, 온-레이트는 10.0 이상 ($10M^{-1}S^{-1}$)이다.

[0030] 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 G88의 총 표면적 ($Å^2$)의 80% 미만과 접촉한다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 G88의 총 표면적 ($Å^2$)의 70% 미만과 접촉한다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 G88의 총 표면적 ($Å^2$)의 60% 미만과 접촉한다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 G88의 총 표면적 ($Å^2$)의 1% 미만과 접촉한다. 상기 항체는 일반적으로 마우스 VEGF에도 결합할 수 있다.

[0031] VEGF에 대한 결합이 억제되는 VEGF 수용체는 VEGF 수용체 1 (Flt-1), VEGF 수용체 2 (KDR) 또는 두 수용체 모두일 수 있다.

[0032] 한 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 VEGF의 20s 헬릭스와 접촉한다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 VEGF의 80s 루프와 접촉한다. 본 발명의 또다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 20s 헬릭스 및 80s 루프와 접촉한다.

[0033] 한 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 잔기 F17, M18, Q22, Y25, D63, L66, C104 및 P106의 어느 하나에 대한 상대 친화도를 갖거나 상기 어느 한 잔기에 접촉할 수 있다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 잔기 F17, M18, Q22, Y25, D63, L66, C104 및 P106에 대한 상대 친화도를 갖거나 상기 잔기에 접촉할 수 있다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 잔기 F17 및 Y21에 대한 상대 친화도를 갖거나 상기 잔기에 접촉할 수 있다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 VEGF의 잔기 Y25에 대한 추가의 상대 친화도를 갖거나 상기 잔기에 접촉할 수 있다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 잔기 M18 및 Q89에 대한 상대 친화도를 갖거나 상기 잔기에 접촉할 수 있다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인간 VEGF의 잔기 M18, Y21 및 Y25에 대한 상대 친화도를 갖거나 상기 잔기에 접촉할 수 있다. 바람직한 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 상기 언급한 실시태양의 3 이상의 조합을 가질 수 있다.

[0034] 추가 실시태양에서, 발명의 항체는 본원에서 설명하는 기능적 에피토프를 갖는다. 한 실시태양에 따르면, 본 발명에 따른 항체의 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17을 포함한다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명에 따른 항체의 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17 및 I83을 포함한다. 또다른 실시태양에 따르면, 항체의 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17, I83 및 Q89를 포함한다. 한 실시태양에 따르면, 본 발명에 따른 항체의 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17 및 M18을 포함한다. 추가 실시태양에서, 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17, M18 및 I89를 포함한다. 한 실시태양에 따르면, 본 발명에 따른 항체의 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17, Y21 및 Y25를 포함한다. 또다른 실시태양에 따르면, 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17, Y21, Q22, Y25, D63 및 I83을 포함한다. 다른 실시태양에 따르면, 기능적 에피토프는 인간 VEGF의

잔기 F17, Y21, Y25 및 Q89를 포함한다. 또다른 실시태양에 따르면, 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101, E103 및 C104를 포함한다. 또다른 실시태양에 따르면, 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17, Y21, Q22, Y25, D63, I83 및 Q89를 포함한다. 본 발명에 따른 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 F17, M18, Y21, Q22, Y25, K48, D63, L66, M81, I83, H86, Q89, I91, C104 및 P106으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 임의의 잔기의 조합을 포함할 수 있다. 다른 실시태양에 따르면, 기능적 에피토프는 인간 VEGF의 잔기 F17, M18, Y21, Q22, Y25, K48, D63, L66, M81, I83, H86, Q89, I91, C104 및 P106을 포함한다.

[0035] 한 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 인접하는 아미노산 서열 $X_1X_2FX_4X_5X_6X_7$을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 상기 서열에서,

[0036] X_1은 Y 또는 F이고;

[0037] X_2는 V 또는 A이고;

[0038] X_4는 F 또는 Y이고;

[0039] X_5는 L 또는 A이고;

[0040] X_6은 P 또는 A이고;

[0041] X_7은 Y 또는 F이다.

[0042] 다른 실시태양에 따르면, 항체는 인접하는 아미노산 서열 GX_2TPX_5G (서열 1)을 추가로 포함한다. 상기 서열에서,

[0043] X_2는 I 또는 V이거나 다른 소수성 아미노산이고,

[0044] X_5는 임의의 아미노산 잔기이다.

[0045] 또다른 실시태양에 따르면, 항체는 또한 인접하는 아미노산 서열 $X_1X_2X_{3z}$IH (서열 2)을 갖는 CDR-H1을 추가로 포함한다. 상기 서열에서,

[0046] X_1은 임의의 아미노산 잔기이고;

[0047] X_2는 Y 또는 F이고;

[0048] X_3은 W 또는 L이다.

[0049] 한 바람직한 실시태양에 따르면, 항체는 도 7의 항체 중의 임의의 하나의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 추가로 포함한다. 다른 실시태양에 따르면, CDR-L1은 대략 잔기 28-33에 위치하고, CDR-L2는 대략 잔기 50-55에 위치하고; CDR-L3은 대략 잔기 91-96에 위치한다. 다른 실시태양에 따르면, CDR-H1은 대략 잔기 30-33에 위치하고, CDR-H2은 대략 잔기 50-58에 위치하고; CDR-L3은 대략 잔기 94-100a에 위치한다. 한 바람직한 실시태양에 따르면, 항체는 G6 항체, G6-23 항체 또는 G6-31 항체의 프레임워크 영역을 포함한다. 다른 실시태양에 따르면, 항체는 G6 항체, G6-23 항체 또는 G6-31 항체의 경쇄 CDR 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0050] 한 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는

[0051] (a) 인접하는 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5$L (여기서 X_1 및 X_2는 임의의 아미노산이고; X_3 또는 X_4 또는 둘 모두는 R이고; X_5는 S 또는 A이다)(서열 916)을 포함하는 CDR-L1 ;

[0052] (b) 인접하는 아미노산 서열 $X_1X_2X_3$ (여기서 X_1은 S 또는 A 또는 G이고; X_2 및 X_3은 임의의 아미노산 잔기이다)(서열 917)을 포함하는 CDR-L2 ; 및

[0053] (c) 인접하는 아미노산 서열 $SX_1X_2X_3$PL (여기서 X_1 및 X_2는 임의의 아미노산 잔기이고; X_3은 S 또는 A이다)(서열 918)을 포함하는 CDR-L3

[0054] 를 포함하는 항체이다.

[0055] 한 바람직한 실시태양에 따르면, 항체는 B20-4.1 항체 또는 B20-4 항체의 프레임워크 영역을 포함한다. 다른 실시태양에 따르면, 항체는 B20 중쇄 가변 영역의 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 다른 실시태양에 따르면, CDR-L2의 $X_1X_2X_3$ (서열 917)은 $X_1ASX_4LX_6$ (서열 919) (여기서, X_4 및 X_6은 임의의 아미노산임)에 의해 코딩된다. 다른 실시태양에 따르면, CDR-L1은 대략 잔기 28-33에 위치하고, CDR-L2은 대략 잔기 50-55에 위치하고; CDR-L3은 대략 잔기 91-96에 위치한다. 다른 실시태양에 따르면, CDR-H1은 대략 잔기 30-33에 위치하고, CDR-H2은 대략 잔기 50-58에 위치하고; CDR-L3은 대략 잔기 94-100a에 위치한다.

[0056] 또한, 도 2, 7, 24-29 및 34-43의 항체의 어느 하나의 CDR-H3 서열을 포함하고, 임의로 도 2, 7, 24-29 및 34-43의 동일한 항체의 CDR-H2 및(또는) CDR-H1을 추가로 포함하는 항체가 본 발명에 포함된다. 또한, G6 계열 항체, B20 계열 항체, YADS 계열 항체 및 YS 계열 항체로 이루어지는 군 중에서 선택되는 항체가 본 발명에 포함된다. 또한, 추가의 본 발명의 항체는 도 2, 7, 24-29 및 34-43의 항체 중의 어느 하나의 가변 영역을 포함하는 항체이다.

[0057] 한 바람직한 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 하이브리도마로부터 직접 생성되거나 또는 하이브리도마로부터의 항체 서열로부터 유래되기보다는 재조합 방법으로 합성된다. 한 바람직한 실시태양에서, 항체는 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하, 또는 약 500 pM 이하의 10 nM 이하의 Kd값으로 hVEGF에 결합한다. 한 실시태양에 따르면, 항체는 모노클로날 항체이다. 다른 실시태양에 따르면, 항체는 다중 특이적 (multi-specific) 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체)이다.

[0058] 본 발명의 추가의 실시태양에서, 고친화도 항-hVEGF 항체는 또한 그의 hVEGF 결합을 위한 Kd값에 대등하거나 또는 적어도 10배 이내의 Kd값으로 비인간 포유동물 종으로부터의 VEGF에 결합할 수 있다. 종간 높은 결합 친화도를 갖는 상기 항체는 특히 진단 및 치료 용도 뿐만 아니라 전임상 연구에도 유용하다. 치료용 항체의 일부는 면역원으로서 표적 인간 항원을 사용하여 생성시켰다. 생성되는 항체는 "종 의존성"일 수 있다. 즉, 인간 항원에 특이적으로 결합하면서 비인간 포유동물로부터의 항원의 상동체에 결합시에 훨씬 덜 효과적일 수 있다. 이것은 본원에서 특히 비인간 포유동물이 항체의 전임상 연구가 수행되는 대상인 경우에 문제가 됨이 밝혀졌다. 그 일례는 암 치료에 사용되는 항-VEGF 항체, Avastin(등록상표) 항체이다. Avastin(등록상표) 항체는 인간 VEGF에 대해 강한 결합 친화도를 갖지만 (즉, Kd=1.8 nM), 쥐 VEGF에 대한 친화도는 마우스 모델에서 실험을 수행하기에 부적합하였다.

[0059] 한 특징에서, 항체는 그의 가변 도메인에 적어도 하나의 변이체 CDR을 포함하는 합성 항체로서, 상기 변이체 CDR은 하나 이상의 용매 접근가능하고 매우 다양한 아미노산 위치에 변이체 아미노산을 포함하고, 변이체 아미노산은 비랜덤 코돈 세트에 의해 코딩되고, 비랜덤 세트에 의해 코딩되는 아미노산의 적어도 70%는 공지의 항체 가변 도메인 내의 위치에 대한 표적 아미노산이다. 항체는 CDR H1, H2 및 H3으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 적어도 1, 2 또는 3개의 변이체 CDR을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 가질 수 있다. 바람직하게는, 중쇄 가변 도메인은 변이체 CDR H3을 포함한다. 또한, 항체는 CDR L1, L2 및 L3으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 적어도 1, 2 또는 3개의 변이체 CDR을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 가질 수 있다.

[0060] 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 요구되는 친화도를 갖는 인간 VEGF 및 설치류 VEGF에 결합하지만, 인간 VEGF-B, 인간 VEGF-D 및 인간 P1GF-2로 이루어지는 군 중에서 선택되는 VEGF-관련 상동체의 어느 하나 또는 모두에 결합하지 않는다.

[0061] 한 바람직한 실시태양에 따르면, 본 발명의 항체는 상기 언급한 실시태양의 어느 하나의 3 이상의 조합을 갖는다. 다른 실시태양에 따르면, 본 발명의 Fab 항체는 Fab 항체의 반감기를 증가시키는 물질에 컨쥬게이팅된다. 한 바람직한 실시태양에 따르면, 상기 물질은 서열 DICLPRWGCLW를 포함하는 폴리펩티드이다. 한 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 항체는 P1GF, VEGF-D 또는 VEGF-B에 결합하지 않는다.

[0062] 또한, 본 발명은 a) 적어도 하나의 CDR에 고안된 다양성을 갖는 합성 항체의 라이브러리를 생성시키는 단계; b) 라이브러리를 hVEGF와 접촉시켜 바인더를 형성하는 단계; c) 비-바인더로부터 바인더를 분리하고, 표적 hVEGF로부터 바인더를 용출시켜 약 0.1 nM 내지 1000 nM 농도로 표적 hVEGF의 양을 감소시키면서 용액에서 바인더를 인큐베이션하는 단계 및 d) 표적 VEGF의 가장 낮은 농도에서 결합할 수 있고 친화도가 약 500 pM 내지 2 nM인 바인더를 선택하는 단계를 포함하는, 합성 항체의 라이브러리로부터 hVEGF 항체를 선택하는 방법을 제공한다.

[0063] 또한, hVEGF 또는 비인간종의 VEGF 또는 둘 모두에 대한 결합 친화도가 개선된 합성 항체의 변이체도 본 발명에 포함된다. 항체 및 그의 변이체의 다양한 형태가 본원에 개시된다. 예를 들어, 항체 돌연변이체는 전장 (full length) 항체 (예를 들어 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는) 또는 항체 단편 (예를 들어 Fab 또는 $F(ab')_2$) 일 수 있다. 또한, 항체 돌연변이체는 검출가능한 표지로 표지되고, 고상에 고정 및(또는) 이종 화합물 (예를 들어 세포독성제)에 컨쥬게이팅될 수 있다.

[0064] 항체의 진단 및 치료 용도도 포함된다. 한 진단 용도에서, 본 발명은 단백질을 포함하는 것으로 의심되는 시료를 항체 돌연변이체에 노출시키는 단계 및 항체 돌연변이체의 시료에 대한 결합을 결정하는 단계를 포함하는, 목적 단백질의 존재를 결정하는 방법을 제공한다. 이 용도를 위해, 본 발명은 항체 돌연변이체 및 단백질을 검출하기 위해 항체 돌연변이체를 사용하기 위한 지시서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0065] 본 발명은 또한 항체를 코딩하는 단리된 핵산; 임의로 벡터로 형질전환된 숙주에 의해 인식되는 조절 서열에 작동가능하게 연결된 핵산을 포함하는 벡터; 핵산이 발현되도록 숙주 세포를 배양하고, 임의로 숙주 세포 배양액으로부터 (예를 들어 숙주 세포 배양 배지로부터) 항체 돌연변이체를 회수하는 것을 포함하는 항체의 제조 방법을 또한 제공한다.

[0066] 또한, 본 발명은 항체 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다. 상기 치료용 조성물은 멸균되고 동결건조될 수 있다. 또한, 본원에서 설명되는 증상의 치료용 의약 제조시의 본 발명의 항체 또는 폴리펩티드의 용도도 포함된다. 상기 조성물은 제2 치료제, 예를 들어 화학요법제, 세포독성제 또는 항혈관형성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0067] 본 발명은 유효량의 항체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 치료 방법을 추가로 제공한다. 본 방법에서 치료할 포유동물은 비인간 포유동물, 예를 들어 임상 데이타 수집에 적합한 영장류 또는 설치류 (예를 들어, 마우스 또는 래트 또는 토끼)일 수 있다. 비인간 포유동물은 건강할 수 있거나 (예를 들어, 독성학 연구에서) 또는 목적하는 항체로 치료되는 질환이 있을 수 있다. 한 실시태양에서, 포유동물은 비정상적 혈관신생 (예를 들어, 병리적 혈관신생)으로 고통받거나 발생할 위험이 있다. 하나의 특정한 실시태양에서, 상기 질환은 결장직장암, 신세포암, 난소암, 폐암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 세기관지폐포암 및 췌장암으로 이루어진 군 중에서 선택된 암이다. 다른 실시태양에서, 상기 질환은 안구 혈관신생에 의해 야기되는 질병, 예를 들어, 당뇨성 실명, 망막병증, 1차적 당뇨성 망막증, 노화성 황반변성 및 조홍 (rubeosis)이다. 다른 실시태양에서, 치료되는 포유동물은 부종 (예를 들어, 뇌종양과 관련된 부종, 뇌졸중과 관련된 부종, 또는 뇌부종)으로 고통받거나 발생할 위험이 있다. 다른 실시태양에서, 포유동물은 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 난치성 복수, 건선, 유육종증, 폐쇄성 동맥경화증, 패혈증, 화상 및 췌장염으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 질환 또는 병으로 고통받거나 발생할 위험이 있다. 다른 실시태양에 따르면, 포유동물은 다낭성 난소 질환 (POD), 내분열증 및 자궁 섬유종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 비뇨생식 질병으로 고통받거나 발생할 위험이 있다. 투여되는 항체의 양은 질환 치료를 위한 치료 유효량일 것이다. 투여량 단계적 확대 연구에서, 항체의 다양한 투여량을 포유동물에 투여할 수 있다. 다른 실시태양에서, 치료 유효량의 항체가 환자의 질환을 치료하기 위해 인간 환자에 투여된다. 한 바람직한 실시태양에서, 본원에서 설명되는 염증성 또는 면역 질병 (예를 들어, 류마티스성 관절염) 치료에 유용한 본 발명의 항체는 Fab 또는 scFv 항체, 특히 항체의 G6 계열 또는 항체의 B20 계열에서 유도된 Fab 또는 scFv 항체이다. VEGF의 응집을 야기하지 않고 그 자체, 예를 들어 IgG 항체의 B20 계열을 응집시키지 않는 항체가 염증성 및 면역 질병 치료에 특히 유용하다. 따라서, 상기 항체는 염증성 또는 면역 질병 치료용 의약 제조에 사용될 수 있다. 본원에서 설명되는 질환 또는 질병으로 고통받거나 발생할 위험이 있는 포유동물은 본 발명의 항체와 동시에, 순차적으로 또는 조합하여 제2 치료제를 투여함으로써 치료될 수 있다. 제2 치료제 이외의 다른 치료제가 포유동물에 투여하거나 목적하는 증상에 대한 의약 제조에 사용될 수 있다.

[0068] 이들 항체 및 폴리펩티드는 이식된 비숙주 종양의 성장시에, 예를 들어 인간 종양이 이식된 마우스 모델에서 숙주 기질 세포 협조의 역할 이해에 사용될 수 있다. 상기 항체 및 폴리펩티드는 본 발명의 항-VEGF 항체로 처리한 후에 설치류 또는 토끼에 이식된 종양의 성장을 관찰 또는 모니터링함으로써 항-VEGF 치료를 회피할 수 있는 인간 종양을 확인하는 방법에 사용될 수 있다. 본 발명의 항체 및 폴리펩티드는 또한 발명의 항-VEGF 항체 및 다른 치료제와의 조합 요법의 연구 및 평가에 사용될 수 있다. 본 발명의 항체 및 폴리펩티드는 유사한 질병으로 고생하는 동물에 항체 또는 폴리펩티드를 투여하고 질병의 하나 이상의 증상이 경감되는지를 결정함으로써 다른 질병에서 VEGF의 역할 연구에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0069] 도 1은 파지 디스플레이에 유용한 항체 단편의 상이한 종류의 모식도이다.

도 2는 주형 항체 h4D5 및 4개의 선택된 신규 합성 항체 (서열 921-928, 933 및 934)의 중쇄 CDR 내의 잔기 변화를 비교한 것이다. 또한, 4개의 항체의 VEGF 결합도 비교하여 보여준다.

도 3은 신규한 항-VEGF 항체의 VEGF 결합을 차단하는 VEGF 수용체 (Flt1-d2 및 KDR)의 능력을 보여준다. Y0959A, 항-VEGF 변이체는 대조군으로 사용되었다.

도 4는 G6 항체가 hVEGF와 mVEGF 모두에 특이적으로 결합하지만 VEGF 관련 항원에는 결합하지 않음을 보여준다.

도 5는 hVEGF와 mVEGF의 KDR 수용체에 대한 결합을 효과적으로 차단할 수 있음을 보여준다. Fab-12 및 Y0317는 대조군으로서 사용하였다.

도 6은 VEGF-유도 HUVEC 증식에 대한 G6의 효과를 보여준다.

도 7은 고친화도 항-VEGF 항체 및 잔기 리스트를 생성시키고 상이한 친화도 개선된 G6 변이체 (서열 44-84)에 관련된 결합 친화도를 보여준다.

도 8은 G6, G6-23 및 Fab-12의 VEGF 결합을 비교한 것이다. hVEGF와 mVEGF 모두에 대한 회합률 (온-레이트)는 경시적으로 측정하고, 계산된 Kon, Koff 및 Kd를 나타낸다.

도 9는 G6 및 G6-23의 추가의 개선된 변이체의 VEGF 결합 온-레이트를 비교한다.

도 10은 신생 마우스 체중 및 생존율에 대한 VEGF 길항제 (G6-23 및 Flt1-3Fc)의 효과를 도시한 것이다.

도 11은 치료 일수에 대한 종양 부피로 측정한, 이종이식된 인간 종양 세포 (KM12 세포 및 SW480 세포)를 갖는 누드 마우스에서 종양 성장에 대한 G6-23의 효과를 보여준다.

도 12는 G6-23의 존재 또는 부재 하에 KM12 이종이식 마우스에서의 VEGF 발현 (hVEGF와 mVEGF 모두)을 보여준다.

도 13은 치료 일수에 대한 종양 부피로 측정한, 이종이식된 마우스 종양 (LL2)을 갖는 누드 마우스에서의 종양 성장에 대한 VEGF 길항제 (G6-23 및 Flt1-3Fc)의 효과를 보여준다.

도 14A 및 B는 G6 및 G6-23의 샷건 (shotgun) 스캐닝 코돈을 위해 디자인된 코돈을 설명한다. 각 스캔에서, (A) 중쇄 및 (B) 경쇄에 대한 변성 샷건 코돈은 G6 및 G6-23 Fab 모두에 대해 알라닌-스캔에서 야생형 아미노산 및 알라닌 (m1) 및 상동체-스캔에서 유사한 아미노산 (m4)을 코딩하도록 디자인되었다. 샷건 코돈은 IUB 코드 (K=G/T, M=A/C, R=A/G, S=G/C,V=A/C/G, W=A/T, Y=C/T)로 표시된다. 모다 많은 치환 (m2, m3 및 m5)이 유전 코드의 특성에 의해 일부 잔기에서 발생하였다. 야생형 알라닌의 경우에, 샷건 코돈은 알라닌 및 글리신을 코딩하도록 디자인되었다. CDR 상의 각 잔기는 아미노산에 대해 일문자 코드로, 그 다음에 문헌 [Kabat et al., 1987]의 방식에 따라 그의 위치를 나타내는 숫자로 표시한다. G6 및 G6-23의 서열이 상이한 위치에서는 두 문자로 표시하였다. 예를 들어, Q89K는 각각 G6 또는 G6-23에서 Gln 또는 Lys인 89 위치를 나타낸다. 별표 (*)는 알라닌- 및 상동체-스캔 코돈이 모두 공통적인 치환체를 코딩함을 의미한다.

도 15는 G6 및 G6-23 샷건 스캐닝 라이브러리의 구조에 대한 정보를 제공한다. 샷건 스캐닝 라이브러리는 알라닌- 또는 상동체-스캔 샷건 코돈 (도 14A 및 B)을 갖는 G6 및 G6-23의 중쇄 (hc) 또는 경쇄 (lc) 상의 표시된 잔기의 코돈을 돌연변이시키기 위해 수행하였다. 총 8개의 라이브러리를 실시예 1에 제시된 바와 같이 돌연변이원성 올리고뉴클레오티드를 사용하여 제조하였다. 각 라이브러리의 이론적 다양성, 돌연변이원성 올리고뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 조합의 총수는 제조된 라이브러리의 실제 다양성에 의해 적어도 100배를 초과하였다.

도 16A 및 B는 G6 및 G6-23 중쇄 샷건 스캔의 결과를 보여준다. 각 돌연변이 (도 14A 및 B)의 (A) G6 및 (B) G6-23의 중쇄 CDR 잔기에 대한 효과는 hVEGF (표적 선택) 또는 항-gD 태그 항체 (디스플레이 선택)에 대한 결합 선택 후에 단리된, 알라닌-스캔 라이브러리 (m1, m2 및 m3) 또는 상동체-스캔 라이브러리 (m4 및 m5)로부터 기능성 클론의 서열로부터 wt/mut 비율을 계산하여 평가하였다. hVEGF에 대한 G6 및 G6-23의 결합 친화도에 대한 각 돌연변이의 효과의 정량적 평가를 제공하기 위해서, 각 돌연변이 부위에서의 기능 비율 (Fwt/mut)은 표적 선택에 의한 wt/mut 비율을 디스플레이 선택에 의한 비율로 나누어 얻었다. 유해한 효과는 1.0 초과의 Fwt/mut 값에 의해 표시되고, 크게 유해한 효과(Fwt/mut > 10)를 생성시키는 돌연변이는 진하게 표시하였다. 복수의 돌연변이는 표적 선택 중에서 관찰되지 않았고, 단지 보다 낮은 한계치를 그의 wt/mut 비율에 대해 규정할 수 있었다. 따라서, Fwt/mut 값은 보다 큰 사인으로 나타내었다.

도 17A 및 B는 G6 및 G6-23 경쇄 샷건 스캔의 결과를 보여준다. (A) G6 및 (B) G6-23의 경쇄 CDR 잔기에 대한 각 돌연변이 (도 14A 및 B)의 효과는 hVEGF (표적 선택) 또는 항-gD 태그 항체 (디스플레이 선택)에 대한 결합 선택 후에 단리된, 알라닌-스캔 라이브러리 (m1, m2 및 m3) 또는 상동체-스캔 라이브러리 (m4 및 m5)로부터 기능성 클론의 서열로부터 wt/mut 비율을 계산하여 평가하였다. hVEGF에 대한 G6 및 G6-23의 결합 친화도에 대한 각 돌연변이의 효과의 정량적 평가를 제공하기 위해서, 각 돌연변이 부위에서의 기능 비율 (Fwt/mut)은 표적 선택에 의한 wt/mut 비율을 디스플레이 선택에 의한 비율로 나누어 얻었다. 유해한 효과는 1.0 초과의 Fwt/mut 값에 의해 표시되고, 크게 유해한 효과(Fwt/mut > 10)를 생성시키는 돌연변이는 진하게 표시하였다.

도 18은 샷건 스캐닝으로부터의 기능 값 (Fwt/mut)을 사용하여 FabG6 및 G6-23 점 돌연변이체의 hVEGF에 대한 상대 결합 활성의 비교이다. 각 돌연변이체 단백질의 hVEGF에 대한 상대 결합 활성은 IC50, mut/IC50, wt 비율, 각각의 점 돌연변이에 의한 hVEGF 결합 활성의 감소 배수를 사용하여 평가하였다. G6 및 G6-23의 IC50, wt값은 각각 2.5 nM 및 20 pM이다. 표준오차를 제시하지 않으면서 비율을 추정하고, 오차는 ±5%이다. 상당히 유해한 돌연변이의 비율은 분석에 사용된 hVEGF의 가장 높은 농도 (G6 및 G6-23에 대해 각각 1 uM 및 0.1 uM)에서 어떠한 억제도 관찰되지 않았고 단지 hVEGF 결합의 감소 배수에 대한 더 낮은 한계 (G6 및 G6-23 돌연변이체에 대해 각각 > 400 및 > 5000)로서만 표시되기 때문에 정확하게 정량화될 수 없었다. 샷건 스캐닝의 기능값 (Fwt/mut)은 도 16 및 17로부터 얻는다. 두 돌연변이 발생 스캐닝에 대한 DDGmut-wt 값은 도 22A 및 B의 설명문에서 알 수 있는 바와 같은 식을 사용하여 계산하였다.

도 19는 파지 유래 $hVEGF_{1-109}$ 단일 알라닌 돌연변이체가 상이한 종류의 항-hVEGF 항체 또는 hVEGF 수용체 (각각 G6, G6-23 및 B20-4 Fab, 모노클로날 항체 A4.6.1 및 수용체 Flt-1 (1-3), $Flt\text{-}1_{D2}$ 및 KDR-Ig)에 결합하는, 파지 ELISA에 의해 측정한 상대 결합 친화도를 보여준다. 항-hVEGF 항체 및 hVEGF 수용체의 결합 친화도에 대한 hVEGF의 파지 유래 단일 알라닌 돌연변이체의 효과는 파지 ELISA로부터 $IC_{50,ala}/ID_{50,wt}$로서 계산한 상대 IC50 값으로서 평가하였다. 1.0보다 큰 수치는 결합 친화도의 감소를 나타내고, 상대 IC50 값이 10보다 큰 임의의 변이체는 굵은 글씨로 표시하였다. G6 및 G6-23의 $IC_{50,Wt}$ 값은 각각 2.5 nM 및 20 pM이다. 표준오차를 제시하지 않으면서 비율을 추정하고, 평균 오차는 ±5%이다. 파지 ELISA는 측정가능한 시그날을 생성시키기 위해 돌연변이체 파지미드가 그의 단백질 표적에 실질적으로 결합할 것을 필요로 하기 때문에, 비-바인더 (NB)는 정확하게 정량화될 수 없지만, 크게 감소된 결합 친화도 (1000 초과의 IC50 값)를 갖는 것으로 해석될 수 있다. 별표 (*)는 Fab-12 및 hVEGF 수용체의 hVEGF에 대한 알라닌 스캐닝 데이타가 문헌 [Muller et al., (1997) PNAS USA 94: 7192-7197 및 Li et al., (2000) Cancer Res. 57: 4593-4599]에서 유래한 것임을 나타낸다.

도 20A 및 B는 FabG6 및 G6-23 중쇄 샷건 스캔의 결과를 설명한다. Fwt/mut 값은 hVEGF의 결합 친화도에 대한 FabG6 및 G6-23 중쇄 CDR 알라닌 (검정 막대) 또는 상동체 (흰 막대) 치환의 효과를 측정하였다. (A) FabG6 중쇄에 대한 샷건 스캐닝 데이타는 도 16A으로부터, (B) FabG6-23 중쇄에 대한 데이타는 도 16B로부터 얻었다.

도 21A 및 B는 FabG6 및 G6-23 경쇄 샷건 스캔의 결과를 설명한다. Fwt/mut 값은 hVEGF의 결합 친화도에 대한 FabG6 및 G6-23 경쇄 CDR 알라닌 (검정 막대) 또는 상동체 (흰 막대) 치환의 효과를 측정하였다. (A) FabG6 경쇄에 대한 샷건 스캐닝 데이타는 도 17A으로부터, (B) FabG6-23 경쇄에 대한 데이타는 도 17B로부터 얻었다.

도 22A 및 B는 FabG6 및 G6-23 샷건 스캔에 대한 DDGAla-wt 값을 보고한다. hVEGF의 결합 친화도에 대한 (A) FabG6 및 (B) FabG6-23 CDR 알라닌 치환의 효과를 측정한 DDGAla-wt 값은 문헌 (Weiss et al., (2000) PNAS USA 97: 8950-8954)에 기재된 바와 같이 생물리학적 식 (DDGAla-wt = RTln(Ka,wt/Ka,Ala) = RTIn (Fwt/Ala))을 사용하여 계산하였고, Fwt/Ala 값은 도 16 및 17로부터 얻었다.

도 23은 BIAcore 칩 상에 고정된 hVEGF 상에서 25℃에서 100 nM Fab의 주입에 대한 센소그램 (sensogram) 결과를 보여준다. 이것은 CDR-H2의 위치 58에서 알라닌 치환을 갖는 G6 변이체의 온-레이트 개선을 보여주었다. 또한, 추가의 온-레이트 개선을 CDR-H2의 위치 51에서 발린 치환을 갖는 상기 변이체에서 관찰할 수 있다. 상기 도면은 GraphPad Prism 4.0 버전 소프트웨어 (http://www. graphpad.com)를 사용하여 작성하였다.

도 24는 각각 G6 Fab 경쇄 및 G6 Fab 중쇄의 아미노산 서열 (서열 28-29, 48, 49, 261, 363, 474, 475, 929 및 930)을 보여준다. 밑줄은 Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR1-LC, CDR2-LC 및 CDR3-LC 또는 CDR1-HC, CDR2-HC 또는 CDR3-HC 내의 잔기를 나타낸다.

도 25는 G6-23 Fab 경쇄 및 G6-23 Fab 중쇄의 아미노산 서열 및 G6-31 및 G6-8 Fab 경쇄의 아미노산 서열 (서열 30-33, 48, 49, 52, 68, 143, 261, 474, 475, 929 및 930)을 보여준다. 밑줄은 Kabat 넘버링 체계에 따른

CDR의 위치를 나타낸다.

도 26은 G6-23.1 및 G6-23.2 Fab 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열 (서열 34-36, 48, 49, 261, 475, 929, 930 및 940)을 보여준다. 밑줄은 Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR의 위치를 나타낸다.

도 27은 B20 Fab 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열 (서열 37-38, 85-87, 931, 932, 936 및 937)을 보여준다. 밑줄은 Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR의 위치를 나타낸다.

도 28은 B20계 라이브러리에서 유래한 VEGF의 고친화도 바인더 (서열 85-140)를 보여준다.

도 29는 B20-4 및 B20-4.1 Fab 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열 (서열 39-41, 117-119, 931, 932, 및 936-939)을 보여준다.

도 30은 경쇄 랜덤화에 의한 항-mVEGF Fab G6의 친화도 개선을 보여준다. (A) mVEGF 고정화된 BIAcore 칩 상에서 37℃에서 500 nM Fab 주입의 센소그램은 오프 (off) 레이트 및 온 (on) 레이트 개선을 보여주고, (B) 형광 강도 감소 속도로서 G6과 변이체 Fab 및 mVEGF 사이의 복합체 형성의 관찰된 속도 (K_{obs},s^{-1})를 사용된 mVEGF (nM)의 농도에 대해 플로팅하고, 유사 1차 반응 (pseudo-first-order) 분석에 기초한 기울기는 온 레이트 (x $10^9 M^{-1} s^{-1}$)이었다.

도 31은 G6이 Flt-1 수용체에 대한 hVEGF 및 mVEGF의 결합을 효과적으로 차단할 수 있음을 보여준다. Fab-12 및 Y0317은 대조군으로서 사용하였다.

도 32는 BIAcore를 사용하는 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 방법 또는 경쟁 ELISA를 사용하는 용액 결합 분석 또는 대조용으로서 Fab-12 및 Y0317를 사용한 형광 켄칭을 사용하여 Fab 단백질-인간 VEGF 또는 Fab 단백질-마우스 VEGF 상호작용에 대한 25℃ 및 37℃에서의 온-레이트, 오프-레이트, Kd값 및 IC50 값을 보여준다. "NB"는 비-바인더를 나타낸다. "ND"는 미측정을 나타낸다.

도 33A-E는 (A) 0.1 mg/kg 투여량, 매주 2회, (B) 0.25 mg/kg 투여량, 매주 2회; (C) 0.5 mg/kg 투여량 매주 2회; (D) 2 mg/kg 매주 2회 및 (E) 5 mg/kg 투여량 매주 2회로 G6 항체, G6-31 항체, Y0317 항체 및 Avastin(등록상표) 항체를 투여한 후에 누드 마우스에서 HM7 종양 성장의 억제를 보여준다. 항-두드러기쑥 (ragweed) 항체를 대조군으로서 사용하였다.

도 34는 서열 및 IC50 분석을 기초로 한 상이한 G6 (A) 경쇄 및 (B) 중쇄 변이체 (서열 361-488)를 보여준다. 야생형 IC50은 상이한 실험에서 얻은 값의 평균을 반영한다. 변경된 아미노산 위치는 진하게 표시하였다. 야생형 G6과 상이한 잔기는 하일라이트로 표시하였다. 잔기는 일문자 아미노산 코드 및 문헌 [Kabat et al., 1987.]의 방식에 따라 그의 위치를 나타내는 숫자로 표시한다.

도 35는 서열 및 IC50 분석을 기초로 한 상이한 G6-23 (A) 경쇄 및 (B) 중쇄 변이체 (서열 141-272)를 보여준다. 야생형 IC50은 상이한 실험에서 얻은 값의 평균을 반영한다. 변경된 아미노산 위치는 진하게 표시하였다. 야생형 G6과 상이한 잔기는 하일라이트로 표시하였다. 잔기는 일문자 아미노산 코드 및 문헌 [Kabat et al., 1987.]의 방식에 따라 그의 위치를 나타내는 숫자로 표시한다.

도 36은 YADS-1, YADS-2 및 YADS-3 항체 및 다른 클론의 아미노산 서열 (서열 489-560)의 일부를 보여준다. YADS-II 라이브러리로부터 선택된 3개의 hVEGF 바인더의 서열이 제시된다. 라이브러리에 랜덤화되지 않은 잔기는 회색 음영으로 표시된다.

도 37은 일군의 YADS 계열 항체의 아미노산 서열 (서열 273-332)을 보여준다. hVEGF에 대한 라이브러리 YADS-A의 분류로부터 얻은 특유한 클론의 서열이 제시된다. 라이브러리에 랜덤화되지 않은 잔기는 회색 음영으로 표시된다.

도 38은 일군의 YADS 계열 항체의 아미노산 서열 (서열 333-360)을 보여준다. hVEGF에 대한 라이브러리 YADS-B의 분류로부터 얻은 특유한 클론의 서열이 제시된다. 라이브러리에 랜덤화되지 않은 잔기는 회색 음영으로 표시된다.

도 39는 YADS2 및 YADS3 항체의 Fab 서열 (서열 19-24)을 보여준다. 진하게 표시된 부분은 가변 도메인 잔기를 나타낸다. 밑줄친 부분은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 또는 CDR-H3의 유사 잔기를 나타낸다.

도 40은 YADS2 항체의 NNK 변이체 (서열 723-794)를 보여준다. "x"는 정지 코돈 또는 판독불가 서열을 나타낸

다.

도 41은 일군의 YS 계열 항체의 아미노산 서열 (서열 795-914)을 보여준다. 이들은 라이브러리 YS-A 및 YS-B의 선택로부터 얻은 바인더의 서열을 나타낸다.

도 42는 YS 라이브러리의 항-VEGF 항체로부터의 CDR 서열 (서열 561-722)을 보여준다. 클론 1-52는 라이브러리 B로부터 선택되었고, 클론 53-63은 라이브러리 A로부터 선택되었다. 왼쪽으로부터 오른쪽으로 CDR-L3의 컬럼 1-5는 각각 Kabat 넘버링에 따른 위치 91, 92, 93, 94 및 96을 나타내고, CDR-H1의 컬럼 1-5는 위치 28, 30, 31, 32 및 33을 나타내고; CDR-H2의 컬럼 1-6은 위치 50, 52, 53, 54, 56 및 58을 나타내고; CDR-H3의 컬럼 1-15는 위치 95, 96, 97, 98, 99, 100 및 100a-i을 나타낸다.

도 43은 YS1 Fab의 서열을 보여준다. 진한 부분은 가변 영역의 잔기 (서열 42-43)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 모노클로날 항체(전장 모노클로날 항체를 포함), 폴리클로날 항체, 다중 특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 및 항체 단편 (단, 이들은 원하는 생물활성을 나타내어야 함)이 포함된다. 본 발명에 따른 "G6 계열 폴리펩티드"는 도 2, 7, 24-26 및 34-35의 어느 하나에 따른 G6 항체 또는 G6 유래 항체의 서열로부터 유래하고 본 발명에 따른 요구되는 친화도 (예를 들어, 25℃에서 항체의 Fab 형태에 대해 10 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.1 nM 이하, 500pM 이하)를 갖는 인간 VEGF에 결합하는, 본 발명에 따른 항체를 포함하는 폴리펩티드이다. 본 발명에 따른 "B20 계열 폴리펩티드"는 도 27-29의 어느 하나에 따른 B20 항체 또는 B20 유래 항체의 서열로부터 유래하고 본 발명에 따른 요구되는 친화도를 갖는 VEGF에 결합하는, 본 발명에 따른 항체를 포함하는 폴리펩티드이다. 본 발명에 따른 "YADS 계열 폴리펩티드" 또는 "YADS 폴리펩티드"는 도 36-40의 어느 하나에 따른 YADS의 서열로부터 유래하고 본 발명에 따른 요구되는 친화도를 갖는 VEGF에 결합하는, 본 발명에 따른 항체를 포함하는 폴리펩티드이다. 본 발명에 따른 "YADS-2 계열 폴리펩티드" 또는 "YADS2 폴리펩티드"는 도 36 또는 도 39에 따른 YADS2의 서열로부터 유래하고 본 발명에 따른 요구되는 친화도를 갖는 VEGF에 결합하는, 본 발명에 따른 항체를 포함하는 폴리펩티드이다. 본 발명에 따른 "YADS-3 계열폴리펩티드" 또는 "YADS3폴리펩티드"는 도 36 또는 도 39에 따른 YADS3의 서열로부터 유래하고 본 발명에 따른 요구되는 친화도를 갖는 VEGF에 결합하는, 본 발명에 따른 항체를 포함하는 폴리펩티드이다. 본 발명에 따른 "YS 계열 폴리펩티드" 또는 "YS 폴리펩티드"는 도 41-43에 따른 YS 항체의 서열로부터 유래하고 본 발명에 따른 요구되는 친화도를 갖는 VEGF에 결합하는, 본 발명에 따른 항체를 포함하는 폴리펩티드이다. 한 바람직한 실시태양에 따르면, G 계열 폴리펩티드, B20 계열 폴리펩티드, YADS 계열 폴리펩티드, YADS2 계열 폴리펩티드, YADS3 계열 폴리펩티드 또는 YS 계열 폴리펩티드는 서로에 대해 10배 이내인 Kd 값으로 인간 및 비인간 포유동물 VEGF에 결합한다. 한 실시태양에 따르면, 인간 VEGF 및 마우스 VEGF에 결합하는 항체의 Kd값은 10 nM 이하이다. 다른 실시태양에서, 항체는 Kd값이 2 nM 이하인 인간 VEGF 및 마우스 VEGF에 결합한다. 다른 실시태양에서, 항체는 Kd값이 1 nM 이하인 인간 VEGF에 결합한다. 상기 G6 계열, B20 계열, YADS 및 YS 계열 폴리펩티드의 VEGF에 대한 친화도는 예를 들어 본원에서 개시되는 파지 디스플레이 기술과 같은 방법에 의해 개선될 수 있다.

[0071] 본원에서 사용되는 "항체 가변 도메인"은 상보성 결정 영역 (CDR; 즉 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및 프레임워크 영역 (FR)의 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자의 경쇄 및 중쇄의 일부를 의미한다. V_H는 중쇄의 가변 도메인을 의미한다. V_L은 경쇄의 가변 도메인을 의미한다. 본 발명에서 사용되는 방법에 따르면, CDR 및 FR에 할당된 아미노산 위치는 카바트 (Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991))에 따라 규정할 수 있다. 또한, 항체 또는 항원 결합 단편의 아미노산 넘버링은 카바트에 따라 수행한다.

[0072] 본원에서 사용되는 용어 "상보성 결정 영역 (CDR; 즉 CDR1, CDR2 및 CDR3)"은 그의 존재가 항원 결합에 필요한 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기를 의미한다. 각각의 가변 도메인은 일반적으로 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 확인된 3개의 CDR 영역을 갖는다. 각각의 상보성 결정 영역은 "카바트에 의해 규정된 상보성 결정 영역"으로부터의 아미노산 잔기 (즉, 경쇄 가변 도메인의 잔기 약 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3) 및 중쇄 가변 도메인의 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); Kabat et al., Sequences of Proteins of Irauaunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) 및(또는) "초가변 루프"로부터의 잔기 (즉, 경쇄 가변 도메인의 잔기 약 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3) 및 중쇄 가변 도메인의 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3); Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196: 901-917

(1987))를 포함한다. 몇몇 경우에, 상보성 결정 영역은 카바트에 따라 규정된 CDR 영역과 초가변 루프 모두로부터의 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체 4D5의 중쇄의 CDRH1은 아미노산 26 내지 35를 포함한다.

[0073] "프레임워크 영역" (이하 FR)은 CDR 잔기 이외의 다른 가변 도메인 잔기이다. 각각의 가변 도메인은 일반적으로 FR1, FR2, FR3 및 FR4로 확인된 4개의 FR을 갖는다. CDR이 카바트에 따라 규정될 경우, 경쇄 FR 잔기는 거의 잔기 1-23 (LCFR1), 35-49 (LCFR2), 57-88 (LCFR3) 및 98-107 (LCFR4)에 위치하고, 중쇄 FR 잔기는 거의 중쇄 잔기 내의 잔기 1-30 (HCFRI), 36-49 (HCFR2), 66-94 (HCFR3), 및 103-113 (HCFR4)에 위치한다. CDR이 초가변 루프로부터의 아미노산 잔기를 포함할 경우, 경쇄 FR 잔기는 경쇄 내의 잔기 1-25 (LCFR1), 33-49 (LCFR2), 53-90 (LCFR3), 및 97-107 (LCFR4)에 거의 위치하고, 중쇄 FR 잔기는 거의 중쇄 잔기 내의 잔기 1-25(HCFR1), 33-52 (HCFR2), 56-95 (HCFR3), 및 102-113 (HCFR4)에 위치한다. 일부 경우에, CDR이 카바트에 의해 규정된 CDR과 초가변 루프로부터의 아미노산을 포함할 때, FR 잔기는 그에 따라 조절될 것이다. 예를 들어, CDRH1이 아미노산 H26-H35을 포함할 때, 중쇄 FR1 잔기는 위치 1-25에, FR2 잔기는 위치 36-49에 존재한다.

[0074] 본원에서 사용되는 "코돈 세트"는 목적하는 변이체 아미노산을 코딩하기 위해 사용되는 상이한 뉴클레오티드 트리플렛 서열의 세트를 의미한다. 올리고뉴클레오티드의 세트는 예를 들어 코돈 세트에 의해 제공되는 뉴클레오티드 트리플렛의 모든 가능한 조합을 제시하고 목적하는 아미노산 그룹을 코딩하는 서열을 포함하여 고상 합성에 의해 합성할 수 있다. 코돈 명명의 표준 형태는 당업계에 공지되고 본원에서 설명되는 IUB 코드의 형태이다. 코돈 세트는 일반적으로 3개의 대문자 이탤릭체, 예를 들어 *NNK, NNS, XYZ, DVK* 등으로 표시된다. 본원에서 사용되는 "비랜덤 코돈 세트"는 따라서 본원에서 설명되는 아미노산 선택 기준을 부분적으로, 바람직하게는 완전히 충족시키는 선택된 아미노산을 코딩하는 코돈 세트를 의미한다. 특정 위치에서 선택된 뉴클레오티드 "다의성 (degeneracy)"을 갖는 올리고뉴클레오티드의 합성은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어 TRIM 방법 (Knappek et al.; J. Mol. Biol. (1999), 296: 57-86); Garrard & Henner, Gene (1993), 128: 103). 특정 코돈 세트를 갖는 상기 올리고뉴클레오티드 세트는 시판되는 핵산 합성기 (예를 들어, Applied Biosystems, Foster City, CA)를 사용하여 합성할 수 있거나, 또는 구입할 수 있다 (예를 들어, Life Technologies, Rockville, MD). 따라서, 특정 코돈 세트를 갖는 합성된 올리고뉴클레오티드의 세트는 일반적으로 상이한 서열을 갖는 다수의 올리고뉴클레오티드를 포함할 것이고, 서열 차이는 전체 서열 내의 코돈 세트에 의해 확립된다. 본 발명에 따라 사용되는 올리고뉴클레오티드는 가변 도메인 핵산 주형에 대한 혼성화를 허용하는 서열을 갖고, 반드시 그렇지는 않지만, 예를 들어 클로닝 목적에 유용한 제한 효소 부위를 포함할 수 있다.

[0075] "Fv" 단편은 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 포함하는 항체 단편이다. 이 영역은 예를 들어 scFv에서 그 특성상 공유결합될 수 있는, 긴밀하게 회합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 구성된다. 상기 형태에서, 각 가변 도메인의 3개의 CDR은 상호작용하여 V_H-V_L 이량체의 표면 상의 항원 결합 부위를 규정한다. 집합적으로, 6개의 CDR 또는 그의 서브세트는 항체에 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도 통상 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화도이지만 항원을 인식하여 결합할 능력을 갖는다.

[0076] "Fab" 단편은 경쇄의 가변 및 불변 도메인 및 중쇄의 가변 도메인 및 제1 불변 도메인 (CH1)을 포함한다. $F(ab')_2$ 항체 단편은 통상 그들 사이의 힌지 시스테인에 의해 카르복시 말단 근처에 공유결합으로 연결된 한쌍의 Fab 단편을 포함한다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 당업계에 공지되어 있다.

[0077] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하고, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 사슬 내에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합에 요구되는 구조를 형성하게 하는 V_H 도메인과 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv에 대해서는, 문헌 [Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)] 참조.

[0078] 용어 "디아바디 (diabody)"는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 의미하고, 이 단편은 동일한 폴리펩티드 사슬 (V_H 및 V_L) 내의 경쇄 가변 도메인 (V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함한다. 동일한 사슬 상의 2개의 도메인 사이의 페어링을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 다른 사슬의 상보성 도메인과 페어링하여 2개의 항원 결합 부위를 생성시키게 된다. 디아바디는 예를 들어 EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌 [Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)]에 상세하게 기재되어 있다.

[0079] 표현 "선형 항체"는 문헌 [Zapata et al., Protein Eng., 8 (10): 1057-1062 (1995)]에 기재된 항체를 의미한다. 간단히 설명하면, 상기 항체는 한쌍의 상보적인 경쇄 폴리펩티드와 함께 한쌍의 항원 결합 영역을 형성하는 한쌍의 탠덤 Fd 세그먼트 (V_H-C_H1-V_H-C_H1)를 포함한다. 선형 항체는 이중특이적 또는 1 특이적일 수 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 말하는데, 즉 이러한 집단을 구성하는 개개의 항체는 소량으로 존재할 수도 있는 가능한 자연발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 단일 항원 부위에 대해 특이성이 높다. 또한, 상이한 결정자 (에피토프)에 대해 작용하는 상이한 항체를 일반적으로 포함하는 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제에 비해, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정자에 대해 작용한다. 변경 표현 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 얻은 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정 방법에 의해 항체 제조를 필요로 하는 것으로서 생각하지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature 256: 495 (1975)]에 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조할 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어 미국 특허 4,816,567 참조)에 의해 제조할 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어 문헌 [Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991) 및 Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1991)]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리할 수 있다.

[0081] 본원에서 모노클로날 항체는 구체적으로 요구되는 생물학적 활성을 보이는 한, 중쇄 및(또는) 경쇄의 일부가 특정 종에서 유래하거나 특정 항체 종류 또는 서브클래스에 속하는 대응하는 서열과 동일하거나 상동성이고 사슬(들)의 나머지는 다른 종에서 유래하거나 다른 항체 종류 또는 서브클래스에 속하는 대응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메릭" 항체 (면역글로불린) 및 상기 항체의 단편을 포함한다 (미국 특허 4,816, 567; 및 Morrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855 (1984)).

[0082] 비인간 (예를 들어, 쥐) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 면역글로불린에서 유래한 최소 서열을 포함하는 키메릭 항체이다. 대부분의 경우, 인간화 항체는 수여자의 초가변 영역의 잔기가 요구되는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비인간종 (공여 항체), 예를 들어 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 초가변 영역의 잔기로 치환된 인간 면역글로불린 (수여자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 대응하는 비인간 잔기로 치환된다. 또한, 인간화 항체는 수여자 항체 또는 공여 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변경은 항체 성능을 보다 개선하기 위한 것이다. 일반적으로, 인간화 항체는 실질적으로 적어도 하나, 일반적으로 2개의 가변 도메인을 모두 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비인간 면역글로불린의 초가변 루프에 대응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 FR 영역에 대응한다. 인간화 항체는 또한 임의로 적어도 일부의 면역글로불린 불변 영역 (Fc), 일반적으로 일부의 인간 면역글로불린을 포함할 것이다. 보다 상세한 내용은 문헌 [Jones et al, Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al, Nature 332: 323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593-596 (1992)] 참조.

[0083] "종 의존성 항체"는 제2 포유동물 종의 항원의 상동체에 대한 것보다 제1 포유동물 종의 항원에 대해 보다 강한 결합 친화도를 갖는 것이다. 통상적으로, 종 의존성 항체는 인간 항원 (즉, 결합 친화도 (Kd) 값이 약 1 x 10^{-7} M 이하, 바람직하게는 약 1 x 10^{-8} M 이하, 가장 바람직하게는 약 1 x 10^{-9} M 이하)에 "특이적으로 결합"하지만, 제2 비인간 포유동물 종의 항원의 상동체에 대한 결합 친화도는 인간 항원에 대한 그의 결합 친화도보다 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000배 더 약하다. 종 의존성 항체는 상기 정의한 항체의 다양한 형태일 수 있지만, 바람직하게는 인간화 또는 인간 항체이다.

[0084] 본원에서 사용되는 "항체 돌연변이체" 또는 "항체 변이체"는 종 의존성 항체의 하나 이상의 아미노산 잔기가 변형된 종 의존성 항체의 아미노산 서열 변이체를 의미한다. 상기 돌연변이체는 반드시 종 의존성 항체와 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성을 갖는다. 바람직한 실시태양에서, 항체 돌연변이체는 종 의존성 항체의 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 더 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 상기 서열에 대한 동일성 또는 유사성은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 서열 동일성 비율을 달성하기 위해 갭을 도입한 후에 종 의존성 항체 잔기와 동일하거나 (즉 동일한 잔기) 또는 유사한 (즉 공통적인 측쇄 특성을 기초로 한 동일한 군으로부터의 아미노산 잔기, 아래 참조) 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 비율로서 본원에서 정의된다. 어떠한 N-말단, C-말단, 또는 내부 연장, 결실 또는 가변 도메인 외부의 항체 서열 내의 삽입도 서열 동일성 또는 유사성에 영향을 주는 것으로 간주되지 않는다.

[0085] 본 발명의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 폴리펩티드의 반감기를 증가시키기 위해, 예를 들어 미국 특허 5,739,277에 기재된 항체 (특히, 항체 단편)에 샐비지 (salvage) 수용체 결합 에피토프를 부착시킬 수 있다. 예를 들어, 샐비지 수용체 결합 에피토프를 코딩하는 핵산 분자는 엔지니어링된 핵산 분자에 의해 발현되는 융합 단백질이 본 발명의 샐비지 수용체 결합 에피토프 및 폴리펩티드 서열을 포함하도록 본 발명의 폴리펩티드 서열을 코딩하는 핵산에 인 프레임으로 연결된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "샐비지 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 하는 IgG 분자(예, IgG_1, IgG_2, IgG_3 또는 IgG_4)의 Fc 영역의 에피토프를 의미한다 (예를 들어, Ghetie, V et al., (2000), Ann. Rev. Immunol. 18: 739-766, Table 1). 그의 Fc 영역에 치환을 갖고 혈청내 반감기가 증가된 항체는 또한 WO00/42072 (Presta, L.), WO 02/060919; 문헌 [Shields, R. L, et al., (2001) JBC 276 (9): 6591-6604; Hinton, P. R., (2004) JBC 279 (8): 6213-6216]에 기재되어 있다. 다른 실시태양에서, 혈청 반감기는 또한 예를 들어 다른 폴리펩티드 서열을 부착시킴으로써 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 아미노산 서열을 포함하는 본 발명의 항체 또는 다른 폴리펩티드는 혈청 알부민이 항체 또는 폴리펩티드에 결합하도록 FcRn 수용체 또는 혈청 알부민 결합 펩티드에 결합하는 혈청 알부민 또는 혈청 알부민의 일부에 부착될 수 있다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드 서열은 WO01/45746에 개시되어 있다. 한 바람직한 실시태양에서, 부착되는 혈청 알부민 펩티드는 DICLPRWGCLW (서열 935)의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명에 따른 Fab의 반감기는 상기 방법에 의해 증가된다 (혈청 알부민 결합 펩티드 서열에 대해서는 Dennis, M. S., et al., (2002) JBC 277 (38) : 35035-35043 참조).

[0086] "단리된" 항체는 그의 자연 환경의 성분으로부터 확인 및 분리 및(또는) 회수된 것이다. 그의 자연 환경의 오염 성분은 항체의 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질 또는 비단백질 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 항체는 (1) 로우리 (Lowry) 방법에 의해 측정시에 항체의 95 중량% 초과, 가장 바람직하게는 99 중량% 초과 수준까지, (2) 스피닝 컵 (spinning cup) 서열분석기를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15 잔기를 얻기에 충분한 수준까지 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 균질할 때까지 정제될 것이다. 단리된 항체는 항체의 자연 환경의 적어도 한 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 세포 내의 계내 (in situ) 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로 단리된 항체는 적어도 한 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0087] "혈관신생 인자 또는 혈관신생제"는 혈관 발생을 자극하는, 예를 들어 혈관신생, 내피세포 성장, 혈관 안정성 및(또는) 혈관형성 등을 촉진하는 성장인자이다. 예를 들어, 혈관신생 인자는 예를 들어 VEGF 및 VEGF 패밀리, PIGF, PDGF 패밀리의 멤버, 섬유아세포 성장 인자 패밀리 (FGF), TIE 리간드 (앤지오포이에틴), 에프린, Del-1, 섬유아세포 성장 인자: 산성(aFGF) 및 염기성 (bFGF), 폴리스타틴, 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF), 간세포 성장 인자 (HGF)/산란 인자 (SF), 인터루킨-8 (IL-8), 렙틴, 미드카인, 태반 성장 인자, 혈소판 유래 내피세포 성장 인자 (PD-ECGF), 혈소판 유래 성장 인자, 특히 PDGF-BB 또는 PDGFR-베타, 플레이오트로핀 (PTN), 프로그라뉼린, 프로리페린, 형질전환 성장 인자-알파 (TGF-알파), 형질전환 성장 인자-베타 (TGF-베타), 종양 괴사 인자-알파 (TNF-알파), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)/혈관 투과 인자 (VPF) 등을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 또한, 상처 치유를 촉진하는 인자, 예를 들어 성장 호르몬, 인슐린 유사 성장 인자-I (IGF-I), VIGF, 상피 성장 인자 (EGF), CTGF 및 그의 패밀리의 멤버, 및 TGF-알파 및 TGF-베타를 포함한다 (예를 들어, Klagsbrun and D'Amore, Annu. Rev. Plzysiol., 53: 217-39 (1991); Streit and Detmar, Oncog ne, 22: 3172-3179 (2003); Ferrara & Alitalo, Nature Medicine 5 (12): 1359-1364 (1999); Tonini et al., Oncog ne, 22: 6549-6556 (2003) (예를 들어 공지의 혈관신생 인자를 나열하는 표 1); 및 SatoInt. J. Clin. Oncol., 8: 200-206 (2003) 참조).

[0088] "항혈관신생제" 또는 "혈관신생 억제제"는 혈관신생, 혈관형성, 또는 바람직하지 않은 혈관 투과성을 직접 또는 간접적으로 억제하는 저분자량 물질, 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드, 단리된 단백질, 재조합 단백질, 항체, 또는 이들의 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 의미한다. 항혈관신생제는 혈관신생 인자 또는 그의 수용체에 결합하여 혈관신생 활성을 차단하는 물질을 포함함을 이해하여야 한다. 예를 들어, 항혈관신생제는 상기 정의한 바와 같이 혈관형성제에 대한 항체 또는 다른 길항제, 예를 들어 VEGF-A 또는 VEGF-A 수용체 (예를 들어, KDR 수용체 또는 Flt-1 수용체)에 대한 항체, 항-PDGFR 억제제, 예를 들어 Gleevec(등록상표) (이마티닙 메실레이트)이다. 항혈관신생제는 천연 혈관신생 억제제, 예를 들어 안지오스타틴, 엔도스타틴 등을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Klagsbrun and D'Amore, Annu. Rev. Physio., 53: 217-39 (1991); Streit and Detmar, Oncogene, 22: 3172-3179 (2003) (예를 들어, 악성 흑색종의 항-혈관신생 요법을 나열한 표 3); Ferrara & Alitalo, Nature Medicine 5 (12): 1359-1364 (1999); Tonini et al., Oncogene, 22: 6549-6556 (2003) (예를 들어 공

지의 항혈관신생 인자를 나열한 표 2 참조); 및 Sato Int. J. Clin. Oncol, 8: 200-206 (2003) (예를 들어 임상 시험에 사용되는 항혈관형성제를 나열하는 표 1)] 참조.

[0089] 본 발명에 따른 "Kd" 또는 "Kd 값"은 한 바람직한 실시태양에서 비표지된 VEGF의 적정 시리즈의 존재 하에 (^{125}I)-표지된 VEGF (109)의 최소 농도로 Fab를 평형화시킨 후, 항-Fab 항체-코팅된 플레이트로 결합된 VEGF를 포획함으로써 VEGF에 대한 Fab의 용액 결합 친화도를 측정하는 하기 분석에서 설명되는 바와 같이 항체의 Fab 버젼 및 VEGF 분자를 사용하여 수행되는 방사성 표지된 VEGF 결합 분석 (RIA)에 의해 수행된다 (Chen, et al., (1999) J. Mol Biol. 293 : 865-881). 분석 조건을 확립하기 위해서, 마이크로타이터 플레이트 (Dynex)를 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6) 중의 5 ㎍/ml의 포획 항-Fab 항체 (Cappel Labs)로 밤새 코팅한 후, PBS 중의 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 2 내지 5시간 동안 실온 (약 23℃)에서 차단하였다. 비흡착 플레이트 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I] VEGF (109)를 목적하는 Fab, 예를 들어 Fab-12의 연속 희석액과 혼합한다 (Presta et al., (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599). 이어서, 목적하는 Fab를 밤새 인큐베이션하지만, 인큐베이션은 평형이 도달하는 것을 확실하게 하기 위해 65시간 동안 계속할 수 있다. 이어서, 혼합물은 1시간 동안 실온에서 인큐베이션을 위해 포획 플레이트에 이송된다. 이어서, 용액은 제거되고, 플레이트를 PBS 중의 0.1% Tween-20으로 8회 세척한다. 플레이트를 건조시킬 때, 150 ul/웰의 신틸런트 (scintillant) (MicroScint-20; Packard)를 첨가하고, 플레이트를 Topcount 감마 계수기 (Packard)로 10분 동안 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도를 경쟁 결합 분석을 위해 선택한다. 다른 실시태양에 따르면, Kd 또는 Kd 값은 10 이하의 응답 단위 (RU)에서 고정된 hVEGF (8-109) CM5 칩을 사용하여 25℃에서 BIAcore (등록상표)-2000 또는 BIAcore (등록상표)-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정한다. 간단히 설명하면, 카르복시메틸화 덱스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIAcore, Inc..)은 제조사의 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화시킨다. 인간 VEGF는 커플링된 단백질의 약 10 응답 단위 (RU)를 달성하기 위해서 5 ul/분의 유속으로 주입하기 전에 10 mM 아세트산 나트륨 (pH 4.8)을 사용하여 5 ㎍/ml(~0.2 uM)으로 희석한다. 인간 VEGF의 주입 후에, 1M 에탄올아민을 미반응군을 차단하기 위해 주입한다. 동역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액 (0.78 nM 내지 500 nM)을 약 25 ul/분의 유속으로 25℃에서 0.05% Tween 20 (PBST)과 함께 PBS에 주입한다. 회합률 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})은 회합 및 해리 센소그램의 동시 설치에 의해 간단한 일대일 랭그뮈어 (Langmuir) 결합 모델 (BIAcore 평가 소프트웨어 버젼 3.2)을 사용하여 계산한다. 평형 해리 상수 (Kd)는 비율 k_{off}/k_{on}으로서 계산하였다 (예를 들어, Chen, Y., et al., (1999) J. Mol Biol 293: 865-881 참조). 온-레이트가 상기 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 10^6 $M^{-1}S^{-1}$을 초과할 경우, 온-레이트는 분광계, 예를 들어 정지 유동 설치 분광분석기 (Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 존재하는 8000-계열 SLM-Aminco 분광광도계 (ThermoSpectronic)로 측정한 인간 VEGF 단쇄 형태 (8-109) 또는 마우스 VEGF의 농도 증가의 존재 하에 PBS (pH 7.2) 중의 20 nM 항-VEGF 항체 (Fab 형태)의 25℃에서의 형광 방출 강도 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 밴드 통과)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 켄칭 기술을 사용하여 결정할 수 있다.

[0090] 본 발명에 따른 "온-레이트" 또는 "회합률" 또는 "회합 속도" 또는 "k_{on}"는 바람직하게는 10 이하의 응답 단위 (RU)에서 고정된 hVEGF (8-109) CM5 칩을 사용하여 25℃에서 BIAcore (등록상표)-2000 또는 BIAcore (등록상표)-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)를 사용하여 상기한 바와 동일한 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정한다. 간단히 설명하면, 카르복시메틸화 덱스트란 바이오센서 칩(CM5, BIAcore, Inc..)은 제조사의 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화시킨다. 인간 VEGF는 커플링된 단백질의 약 10 응답 단위 (RU)를 달성하기 위해서 5 ul/분의 유속으로 주입하기 전에 10 mM 아세트산 나트륨 (pH 4.8)을 사용하여 5 ㎍/ml(~0.2 uM)으로 희석한다. 1M 에탄올아민을 미반응군을 차단하기 위해 주입한다. 동역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액 (0.78 nM 내지 500 nM)을 약 25 ul/분의 유속으로 25℃에서 0.05% Tween 20 (PBST)과 함께 PBS에 주입한다. 회합률 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})은 회합 및 해리 센소그램의 동시 설치에 의해 간단한 일대일 랭그뮈어 결합 모델 (BIAcore 평가 소프트웨어 버젼 3.2)을 사용하여 계산한다. 평형 해리 상수 (Kd)는 비율 k_{off}/k_{on}으로서 계산하였다 (예를 들어, Chen, Y., et al., (1999) J. Mol Biol 293: 865-881 참조). 그러나, 온-레이트가 상기 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 10^6 $M^{-1}S^{-1}$을 초과할 경우, 온-레이트는 분광계, 예를 들어 정지 유동 설치 분광분석기 (Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 존재하는 8000-계열 SLM-Aminco 분광광도계 (ThermoSpectronic)로 측정한 인간 VEGF 단쇄 형태

(8-109) 또는 마우스 VEGF의 농도 증가의 존재 하에 PBS (pH 7.2) 중의 20 nM 항-VEGF 항체 (Fab 형태)의 25℃에서의 형광 방출 강도 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 밴드 통과)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 켄칭 기술을 사용하여 결정할 수 있다.

[0091] 본 발명에 따른 "기능적 에피토프"는 항체의 결합에 크게 기여하는 항원의 아미노산 잔기를 의미한다. 항원의 크게 기여하는 잔기의 임의의 하나의 돌연변이 (예를 들어, 야생형 VEGF의 알라닌 또는 상동체 돌연변이에 의한 돌연변이)는 항체의 상대 친화도 비율 ($IC50_{돌연변이체}$ VEGF/$IC50_{야생형}$ VEGF)이 5를 초과하도록 항체의 결합을 방해할 것이다 (실시예 2 참조). 바람직한 실시태양에서, 상대 친화도 비율은 용액 결합 파지 디스플레이 ELISA에 의해 결정한다. 간단히 설명하면, 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 (NUNC)는 PBS 중의 2 ㎍/ml의 농도에서 시험되는 항체의 Fab 형태로 4℃에서 밤새 코팅하고, PBS, 0.5% BSA 및 0.05% Tween20 (PBT)로 실온에서 2h 동안 차단한다. PBT 중의 hVEGF 알라닌 점 돌연변이체 (잔기 8-109 형태) 또는 야생형 hVEGF (8-109)를 보이는 파지의 연속 희석액을 먼저 실온에서 15분 동안 Fab-코팅된 플레이트 상에서 인큐베이션하고, 플레이트를 PBS, 0.05% Tween20 (PBST)으로 세척한다. 결합된 파지는 PBT 중에 1:5000로 희석된 항-M13 모노클로날 항체 양고추냉이 퍼옥시다제 (Amersham Pharmacia) 컨쥬게이트로 검출하고, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB, Kirkegaard & Perry Labs, Gaithersburg, MD) 기질로 약 5분 동안 현상하고, 1.0M H_3PO_4로 켄칭하고, 450 nm에서 분광광도계로 판독한다. IC50 값의 비율 (IC50,ala/IC50,wt)은 결합 친화도의 감소 배수를 나타낸다 (상대 결합 친화도).

[0092] 경쟁 결합 분석을 위해, Maxisorb 플레이트를 상기한 바와 같이 코팅하고 차단한 후, 비표지된 VEGF (109)의 3배 연속 희석액을 Nunc 플레이트 내에서 PBS/Tween 버퍼에 제조한다. [^{125}I]VEGF(109)를 첨가한 후, 고정된 농도의 목적하는 Fab를 첨가한다. 목적하는 Fab의 최종 농도는 각각 100 pM 및 10 pM이다. 인큐베이션 후에 (상기와 같이), 결합된 VEGF를 상기와 같이 포획하여 정량화한다. 결합 데이타는 해리 결합 상수 Kd의 결정을 위해 스캐챠드 (Scatchard) 분석 (P. Munson et al., (1980) Anal. Biochem. (1980) 107: 220-239)을 수행하기 위해 컴퓨터 프로그램을 사용하여 분석한다.

[0093] 본원에서 사용되는 "라이브러리"는 다수의 항체 또는 항체 단편 서열 (예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드), 또는 상기 서열을 코딩하는 핵산을 의미하고, 상기 서열은 본 발명의 방법에 따라 상기 서열 내로 도입되는 변이체 아미노산의 조합물과는 상이하다.

[0094] "파지 디스플레이"는 변이체 폴리펩티드를 파지, 예를 들어 필라멘트성 파지 입자의 표면 상에 코트 단백질의 적어도 일부에 융합 단백질로서 디스플레이시키는 기술이다. 파지 디스플레이의 유용성은 랜덤화된 단백질 변이체의 큰 라이브러리를 표적에 고친화도로 결합하는 서열에 대해 신속하고 효율적으로 분류할 수 있다는 점에 있다. 파지 상의 펩티드 및 단백질 라이브러리의 디스플레이는 특이적 결합 특성을 갖는 것에 대한 수백만 폴리펩티드의 스크리닝에 사용되어 왔다. 다가 파지 디스플레이 방법은 필라멘트성 파지의 유전자 III 또는 유전자 VIII에 대한 융합을 통해 작은 랜덤 펩티드 및 작은 단백질의 디스플레이에 사용되어 왔다 (Wells and Lowman, Curr. Open. Struct. Biol., 3: 355-362 (1992) 및 본원에서 인용된 문헌). 일가 파지 디스플레이에서, 단백질 또는 펩티드 라이브러리는 유전자 III 또는 그의 일부에 융합되고, 파지 입자가 1카피의 융합 단백질을 디스플레이하거나 또는 전혀 디스플레이하지 않도록 야생형 유전자 III 단백질의 존재 하에 낮은 수준으로 발현된다. 갈망 (avidity) 효과는 분류가 본질적인 리간드 친화도를 기초로 하도록 다가 파지에 비해 감소하고, DNA 조작을 단순화하는 파지미드 벡터가 사용된다 (Lowman and Wells, Methods: A companion to Methods in Enzymology, 3: 205-0216 (1991) 참조).

[0095] "파지미드"는 세균의 복제 기점, 예를 들어 ColE1, 및 박테리오파지의 내부유전자간 (intergenic) 영역의 1카피를 갖는 플라스미드 벡터이다. 파지미드는 필라멘트성 박테리오파지 및 람다상 (lambdoid) 박테리오파지를 포함하여 임의의 공지의 박테리오파지에 대해 사용될 수 있다. 또한, 플라스미드는 일반적으로 항생제 내성의 선택가능 마커를 포함할 것이다. 상기 벡터 내에 클로닝된 DNA 세그먼트는 플라스미드로서 증식할 수 있다. 상기 벡터를 포함하는 세포에는 파지 입자의 생성에 필요한 모든 유전자가 제공되고, 플라스미드의 복제 방식은 플라스미드 DNA의 한 가닥의 복수개의 카피를 생성시키고 파지 입자를 패키징하도록 롤링 써클 (rolling circle) 복제로 변경된다. 파지미드는 감염성 또는 비감염성 파지 입자를 형성할 수 있다. 이 용어는 이종 폴리펩티드가 파지 입자의 표면에 디스플레이되도록 유전자 융합으로서 이종 폴리펩티드 유전자에 연결된 파지 코트 단백질 유전자 또는 그의 단편을 포함하는 파지미드를 포함한다.

[0096] 용어 "파지 벡터"는 이종 유전자를 포함하고 복제가 가능한 박테리오파지의 이중가닥 복제 형태를 의미한다. 파지 벡터는 파지 복제 및 파지 입자 형성을 허용하는 파지 복제 기점을 갖는다. 파지는 바람직하게는 필라멘

트성 박테리오파지, 예를 들어 M13, f1, fd, Pf3 파지 또는 그의 유도체, 또는 람다상 파지, 예를 들어 람다, 21, phi80, phi81, 82, 424, 434 등, 또는 그의 유도체이다.

[0097] 본원에서 사용되는 "용매 접근성 위치"는 용매 접근이 잠재적으로 가능하고(하거나) 분자, 예를 들어 항체 특이적 항원과 접촉하는, 항체 또는 항원 결합 단편의 구조, 구조 세트 및(또는) 모델링된 구조를 기초로 하여 결정된 공급원 항체 또는 항원 결합 단편의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 내의 아미노산 잔기의 위치를 의미한다. 상기 위치는 CDR 및 단백질의 외부에서 일반적으로 발견된다. 본원에서 정의되는 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편의 용매 접근성 위치는 당업계에 공지된 많은 연산법을 사용하여 결정할 수 있다. 바람직하게는, 용매 접근성 위치는 항체의 3차원 모델을 사용하여, 바람직하게는 컴퓨터 프로그램, 예를 들어 InsightII 프로그램 (Accelrys, San Diego, CA)을 사용하여 결정한다. 용매 접근성 위치는 당업계에 공지된 연산을 사용하여 결정할 수도 있다 (예를 들어, Lee and Richards, J. Mol. Biol. 55,379 (1971) 및 Connolly, J. Appl. Cryst. 16,548 (1983)). 용매 접근성 위치의 결정은 단백질 모델링 및 항체로부터 얻은 3차원 구조 정보에 적합한 소프트웨어를 사용하여 수행할 수 있다. 상기 목적에 이용될 수 있는 소프트웨어는 SYBYL Biopolymer Module 소프트웨어 (Tripos Associates)를 포함한다. 일반적으로 및 바람직하게는, 연산 (프로그램)이 사용자 입력 크기 매개변수를 필요로 하는 경우에, 계산에 사용된 프로브의 "크기"는 약 1.4 Å 이하의 반경으로 설정된다. 또한, 개인 컴퓨터용 소프트웨어를 사용하는 용매 접근성 영역의 결정 및 영역 방법은 문헌 [Pacios (1994) "ARVOMOL/CONTOUR: molecular surface areas and volumes on Personal Computers." Comput. Chem. 18(4): 377-386; and (1995). "Variations of Surface Areas and Volumes in Distinct Molecular Surfaces of Biomolecules." J. Mol. Model. 1: 46-53]에 기재되어 있다.

[0098] "치료"는 치료적 처리 및 예방적 조치를 모두 의미한다. 치료를 필요로 하는 대상은 질환이 이미 발생한 대상 및 질환 예방이 필요한 대상을 포함한다.

[0099] "질환"은 항체 치료로부터 잇점을 얻게 되는 임의의 상태이다. 예를 들어, 포유동물은 비정상적 혈관신생 (과도한, 부적절한 또는 비제어된 혈관신생) 또는 혈관 투과성으로 고생하거나 이에 대한 예방을 필요로 한다. 질환은 포유동물이 문제가 되는 질환에 걸리기 쉬운 병리적 상태를 포함하여 만성 및 급성 질환 또는 질병을 포함한다. 본원에서 치료하고자 하는 질환의 비제한적인 예는 악성 및 양성 종양; 비백혈병 및 임파구양 악성 종양; 뉴런, 신경교, 성상세포, 시상하부 및 다른 선, 마크로파지, 상피, 기질 및 포배강 질환; 및 염증성, 혈관신생 및 면역학적 질환을 포함한다.

[0100] 용어 "비정상적 혈관신생"은 질병 상태에서 또는 질병 상태를 야기하도록 새로운 혈관이 과도하게, 불충분하게 또는 부적절하게 성장 (예를 들어, 의학적 관점에서 바람직하지 않은 혈관신생의 위치, 타이밍 또는 발현)할 때 발생한다. 과도한, 부적절한 또는 비제어된 혈관신생은 질병 상태의 악화에 작용하거나 질병 상태, 예를 들어 암, 특히 혈관형성된 고형 종양 및 전이성 종양 (결장, 폐암 (특히 소세포 폐암) 또는 전립선암 포함), 안구 혈관신생에 의해 야기되는 질병, 특히 당뇨성 실명, 망막병증, 일차성 당뇨성 망막증 또는 노화성 황반변성 및 조홍; 건선, 건선성 관절염, 혈관모세포종, 예를 들어 혈관종; 염증성 신장 질환, 예를 들어 사구체신염, 특히 메산지움증식성 사구체신염, 용혈성 요독 증후군, 당뇨성 신염 또는 고혈압성 신경화증; 다양한 염증성 질환, 예를 들어 관절염, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 건선, 유육종증, 폐쇄성 동맥경화증 및 이식후 발생하는 질병, 내분열증 또는 만성 천식 및 70종 이상의 다른 상태를 야기하는 새로운 혈관 성장이 존재할 때 발생한다. 신생 혈관은 질병 조직에 영양을 공급하고, 정상 조직을 파괴할 수 있으며, 암의 경우에, 신생 혈관은 종양 세포가 혈류 내로 빠져나가 다른 기관에 존재하게 할 수 있다 (종양 전이). 불충분한 혈관신생은 질병, 예를 들어 관상동맥 질환, 뇌졸중, 및 상처 치유 지연에서 질병 상태의 악화에 작용하는 부적합한 혈관 성장이 존재하는 경우에 발생한다. 추가로, 궤양, 뇌졸중, 및 심장마비는 자연 치유에 통상 필요한 혈관신생의 부재시에 발생할 수 있다. 본 발명은 상기 질병의 발생 위험이 있는 환자의 치료를 포함한다.

[0101] 본 발명의 항체 또는 폴리펩티드의 투여 후보인 다른 환자는 섬유혈관성 조직의 비정상적 증식, 여드름, 후천성 면역결핍증, 동맥폐색증, 아토피성 각막염, 세균성 궤양, 베체트병, 혈액계 종양, 경동맥 폐쇄성 질환, 맥락막 혈관신생, 만성 염증, 만성 망막 박리, 만성 포도막염, 만성 비트리티스 (vitritis), 콘택트렌즈 과착용증후군, 각막 이식편 거부반응, 각막 혈관신생, 각막 이식편 혈관신생, 크론 (Crohn) 병, 일스 (Eales) 병, 유행성 각결막염, 진균성 궤양, 단순포진 감염, 대상 포진, 고점도 증후군, 카포시 육종, 백혈병, 지질 변성, 라임 (Lyme) 병, 주변 각질융해, 무렌 (Mooren) 궤양, 나병 이외의 항산균 감염, 근시, 안구 신생혈관병, 시신경 소와, 오슬러-웨버 (Osler-Weber) 신드롬, 오슬로-웨버-렌두 병, 골관절염, 파제트 (Pagets) 질병, 파르스플래니티스 (parsplanitis), 유천포창, 소수포증, 다발동맥염, 레이저 치료후 합병증, 원충 감염증, 탄성섬유가황색종, 건성 익상편 각막염, 방사상각막절개, 망막 혈관신생, 미숙아망막병증, 수정체뒤섬유증식, 사르코이드, 공막염,

겸상 적혈구성 빈혈, 쇼그렌 (Sogrens) 증후군, 고형 종양, 스타가르츠 (Stargarts) 질환, 스티븐 존슨 (Steven's Johnson) 질환, 상윤부 각막염, 매독, 전신성 루푸스, 테리엔 (Terrien's) 변연 각막변성, 톡소포자충증, 외상, 유잉 (Ewing) 육종의 종양, 신경모세포종의 종양, 골육종의 종양, 망막모세포종의 종양, 횡문근육종의 종양, 궤양성 대장염, 정맥 폐쇄증, 비타민 A 결핍증 및 베게너 (Wegeners) 유육종증, 당뇨와 관련된 바람직하지 않은 혈관신생, 기생충 질환, 비정상적 상처 치유, 수술, 상해 또는 외상 이후 비대증, 모발 성장의 억제, 배란 및 황체 형성의 억제, 자궁내 착장의 억제 및 배아 발달의 억제가 있거나 발생할 위험이 있는 환자이다.

[0102] 항혈관신생 요법은 이식 거부, 폐 염증, 신 증후군, 자간전증, 예를 들어 심막염에 관련된 심낭 삼출, 및 흉막 삼출, 바람직하지 않은 혈관 투과성의 특징을 갖는 질병 및 질환, 예를 들어, 뇌종양 관련 부종, 악성종양 관련 복수, 메이그스 (Meigs) 증후군, 폐렴, 콩팥 증후군, 심낭삼출, 흉막삼출, 심혈관 관련 투과, 예를 들어 심근경색 및 뇌졸중 후의 질환 등의 일반적인 치료에 유용하다.

[0103] 본 발명에 따른 다른 혈관신생-의존성 질병은 혈관섬유종 (출혈이 발생하기 쉬운 혈관의 비정상적 혈액), 신생혈관 녹내장 (안내 혈관 성장), 동정맥기형 (동맥과 정맥 사이의 비정상적 소통), 불유합 골절 (치유되지 않는 골절), 죽상경화판 (동맥의 경화), 화농육아종 (혈관의 통상적인 피부 병변), 공피증 (결합 조직 질병의 형태), 혈관종 (혈관으로 이루어진 종양), 트라코마 (제3세계 시력상실의 주요 원인), 혈우병성 관절, 혈관 협착 및 비대흉터 (비정상적 상처 형성)를 포함한다.

[0104] 본원에서 사용되는 용어 "VEGF" 또는 "VEGF"는 천연 대립유전자 및 그의 프로세싱된 형태와 함께 문헌 [Leung et al. Science, 246: 1306 (1989), 및 Houck et al. Mol. Endocrin. 5: 1806 (1991)]에 기재된 바와 같은 165-아미노산 인간 혈관 내피세포 성장 인자 및 관련 121-, 189-, 및 206-아미노산 인간 혈관 내피세포 성장 인자에 관한 것이다. 용어 "VEGF"는 또한 비인간종, 예를 들어 마우스, 쥐 또는 영장류의 VEGF를 의미한다. 때로, 특정 종의 VEGF는 인간 VEGF의 경우 hVEGF, 쥐 VEGF의 경우 mVEGF 등과 같은 용어로 표시된다. 또한, 용어 "VEGF"는 165-아미노산 인간 혈관 내피세포 성장 인자의 아미노산 8 내지 109 또는 1 내지 109를 포함하는 폴리펩티드의 절단된 (truncated) 형태를 의미하기 위해 사용된다. 상기 임의의 형태의 VEGF에 대한 언급은 본원에서 예를 들어 "VEGF (8-109)", "VEGF (1-109)" 또는 "$VEGF_{165}$"에 의해 확인할 수 있다. "절단된" 천연 VEGF에 대한 아미노산 위치는 천연 VEGF 서열에 나타낸 바와 같이 넘버링된다. 예를 들어, 절단된 천연 VEGF의 아미노산 위치 17 (메티오닌)은 천연 VEGF의 위치 17 (메티오닌)이다. 절단된 천연 VEGF는 천연 VEGF에 필적할만한 KDR 및 Flt-1 수용체에 대한 결합 친화도를 갖는다.

[0105] 본원에서 사용되는 용어 "VEGF 변이체"는 천연 VEGF 서열 내의 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함하는 VEGF 폴리펩티드를 의미한다. 임의로, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환(들)을 포함한다. 본원에서 설명하는 VEGF 변이체의 간단한 명명을 위해, 숫자는 추정된 천연 VEGF (Leung 등의 상기 문헌 및 Houck 등의 상기 문헌에 제공된)의 아미노산 서열을 따른 아미노산 잔기 위치를 의미한다.

[0106] 용어 "암" 및 "암성"은 일반적으로 비조절된 세포성장이라는 특징을 갖는 포유동물의 생리학적 상태를 의미하거나 설명한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 그러한 암의 보다 특정한 예는 편평세포암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 위장관암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 대장암, 결장직장암, 자궁내막암종, 타액선 암종, 신장암, 신세포암, 전립선암, 여성 외음부암, 갑상선암, 간세포 암종 및 다양한 종류의 두경부암을 포함한다. 치료를 목적으로 하는 "포유동물"은 포유동물로 분류된 임의의 동물을 가리키며, 인간, 가축, 비인간 영장류, 및 동물원, 운동, 또는 애완 동물, 예를 들어 개, 말, 고양이, 소 등을 포함한다.

[0107] 용어 "항신생 조성물"은 적어도 하나의 활성 치료제, 예를 들어 "항암제"를 포함하는, 암 치료에 유용한 조성물을 의미한다. 치료제 (항암제)의 예는 예를 들어 화학요법제, 성장 억제제, 세포독성제, 방사선 치료에 사용되는 약제, 항혈관신생제, 세포사멸제, 항-튜불린제 및 다른 암 치료제, 예를 들어 항-HER-2 항체, 항-CD20 항체, 외피 성장 인자 수용체 (EGFR) 길항제 (예를 들어, 타이로신 키나제 억제제), HER1/EGFR 억제제 (예를 들어 에르로티닙 (Tarceva (등록상표)), 혈소판 유래 성장 인자 억제제 (예를 들어, Gleevec (등록상표) (이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레콕시브), 인터페론, 사이토카인, 표적 ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-베타, BlyS, APRIL, BCMA 또는 VEGF 수용체(들) 중의 하나 이상에 결합하는 길항제 (예를 들어, 중화 항체), TRAIL/Apo2, 및 다른 생물활성 및 유기 화학제 등을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 이들의 조합물도 본 발명에 포함된다.

[0108] 본원에서 사용되는 용어 "에피토프 태그 결합된 (tagged)"은 "에피토프 태그"에 융합된 항체 돌연변이체를 의미

한다. 에피토프 태그 폴리펩티드는 그에 대한 항체를 제조할 수 있는 에피토프를 제공하기에 충분한 잔기를 갖지만, 항체 돌연변이체의 활성을 방해하지 않도록 충분히 짧다. 에피토프 태그는 또한 바람직하게는 그에 대한 항체가 다른 에피토프와 실질적으로 교차 반응하지 않도록 매우 특유하다. 적합한 태그 폴리펩티드는 일반적으로 적어도 6 아미노산 잔기, 보통 약 8-50 아미노산 잔기 (바람직하게는 약 9-30 잔기)를 갖는다. 그 예는 flu HA 태그 폴리펩티드 및 그의 항체 12CA5 (Field et al. Mol. Cell. Biol. 8: 2159-2165 (1988)); c-myc 태그 및 그에 대한 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 및 9E10 항체 (Evan et al. Mol. Cell. Biol. 5 (12): 3610-3616 (1985)); 및 단순 포진 바이러스 당단백질 D (gD) 태그 및 그의 항체 (Paborsky et al. Protein Engineering 3 (6): 547-553 (1990))를 포함한다. 특정 실시태양에서, 에피토프 태그는 "샐비지 수용체 결합 에피토프"이다.

[0109] 본원에서 사용되는 용어 "세포독성제"는 세포의 기능의 억제 또는 제한 및(또는) 세포의 파괴를 야기하는 물질을 의미한다. 이 용어는 방사성 동위원소 (예를 들어 I^{131}, I^{125}, Y^{90} 및 Re^{186}), 화학요법제, 및 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 특신, 예를 들어 효소학적 활성 특신, 또는 그의 단편을 포함하고자 한 것이다.

[0110] "화학요법제"는 암 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 예를 들어 티오테파 및 CYTOXAN(등록상표) 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트, 예를 들어 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예를 들어 벤조도파, 카르보쿠온, 메트우레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄포테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도제레신, 카르제레신 및 비제레신 합성 유사체 포함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 도라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 에류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕타이인; 스폰기스타틴; 질소 머스타드, 예를 들어 클로람부실, 클로나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레틸아민 옥시드 염산염, 멜파란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예를 들어 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 아니무스틴; 항생제, 예를 들어 에네디와인 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신-감마1I 및 칼리케아미신-오메가I1 (예를 들어, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33 : 183-186 (1994) 참조); 다이네미신, 예를 들어 다이네미신 A; 비스포스포네이트, 예를 들어 클로드로네이트; 아네스페라미신; 및 네오카르지노스타틴 흡광단 (chromophore) 및 관련 크로모단백질 에네디와인 항생제 흡광단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우쓰라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN(등록상표) 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예를 들어 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜버시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신, 항-대사산물, 예를 들어 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예를 들어 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예를 들어 플루다라빈, 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예를 들어 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-아드레날, 예를 들어 아미노글루테치미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제, 예를 들어 프로리닌산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예를 들어 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미토잔트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소잔트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK(등록상표) 폴리사카라이드 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 로족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 특신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안귀딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, TAXOL(등록상표) 파클리탁셀 (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE(등록상표) Cremophor-free, 파클리탁셀의 알부민-처리된 나노입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois), 및 TAXOTERE(등록상표) 독세탁셀 (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로란부신; GEMZAR(등록상표) 겜시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토푸린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예를 들어 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드 (VP-16); 이포스파미드; 미토잔트론; 빈크리스틴; NAVELBINE(등록상표) 비노렐빈; 노반트론; 테니포사이드; 아다트

렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (Camptosar, CPT-11) (5-FU 및 류코보린과 함께 이리노테칸의 치료 계획 포함); 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예를 들어 레티노산; 카페시타빈; 콤브레타스타틴; 류코보린 (LV); 옥살리플라틴 (옥살리플라틴 치료 계획 (FOLFOX) 포함); PKC-알파, Raf, H-Ras의 억제제, EGFR (예를 들어, 에르노티닙 (Tarceva (등록상표)) 및 세포증식을 감소시키는 VEGF-A 및 상기 물질의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0111] 또한, 상기 정의에 종양에서 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예를 들어 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예를 들어 타목시펜 (NOLVADEX(등록상표) 타목시펜 포함), 랄록시펜, 드로록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON-토레미펜; 부신선에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테치미드, MEGASE(등록상표) 메게스트롤 아세테이트, AROMASIN(등록상표) 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, RIVISOR(등록상표) 보로졸, FEMARAO 레트로졸, 및 ARIMIDEX(등록상표) 아나스트로졸 및 항-안드로겐, 예를 들어 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린, 및 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 이상 (abherant) 세포 증식에 관여하는 신호전달 경로에서 유전자 발현을 억제하는 것, 예를 들어 PKC-알파, Raf 및 H-Ras, 리보자임, 예를 들어 VEGF 발현 억제제 (예를 들어 ANGIOZYME(등록상표) 리보자임) 및 HER2 발현 억제제, 백신, 예를 들어 유전자 요법 백신, 예를 들어 ALLOVECTIN(등록상표) 백신, LEUVECTIN(등록상표) 백신 및 VAXID(등록상표) 백신, PROLEUKIN(등록상표) rIL-2, LURTOTECAN(등록상표) 토포이소머라제 1 억제제, ABARELIX(등록상표) rmRH, 비노렐빈 및 에스페라마이신 (미국 특허 4,675,187 참조) 및 이들의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체가 포함된다.

[0112] 본원에 사용되는 용어 "전구약물"은 모약물에 비해 종양 세포에 대한 세포독성이 작고 효소 활성화되거나 보다 활성의 모형태로 전환될 수 있는, 제약상 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 의미한다 (예를 들어, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al. (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985) 참조). 본 발명의 전구약물은 보다 활성인 세포독성 유리 약물로 전환될 수 있는 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 펩티드-함유 전구약물, D-아미노산-변형 전구약물, 글리코실화 전구약물, 베타-락탐-함유 전구약물, 임의 치환된 페녹시아세타미드-함유 전구약물 또는 임의 치환된 페닐아세타미드-함유 전구약물, 5-플루오로사이토신 및 다른 5-플루오로우리딘 전구약물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 본 발명에서 사용하기 위한 전구약물 형태로 유도될 수 있는 세포독성 약물의 예는 상기한 화학요법제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0113] 류마티스성 관절염 치료를 위해, 환자는 DMARDS (질병 조정 항류마티스 약물 (예를 들어, 메토트렉세이트), NSAI 또는 NSAID (비스테로이드 항염 약물), HUMIRA(등록상표) (아달리무맙; Abbott Laboratories), ARAVA(등록상표) (레플루노마이드), REMICADE(등록상표) (인플릭시맙; Centocor Inc., Malvern, Pa), ENBREL(등록상표) (에타네르셉트; Immunex, WA), COX-2 억제제 중의 하나 이상과 함께 본 발명의 항체로 처리될 수 있다. RA에 통상 사용되는 DMARD는 히드록시클로로퀸, 술파살라진, 메토트렉세이트, 레플루노마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 아자티오프린, D-페니실라민, 금 (경구), 금 (근육내), 미노사이클린, 시클로스포린, 스타필로코커스 단백질 A 면역흡착제이다. 아달리무맙은 TNF 알파에 결합하는 인간 모노클로날 항체이다. 인플릭시맙은 TNF 알파에 결합하는 키메릭 모노클로날 항체이다. 에타네르셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 연결되는 인간 75 kD (p75) 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR)의 세포외 리간드 결합 부분으로 구성되는 "이뮤노어드헤신" 융합 단백질이다. 종래의 RA 치료에 대해서는, 예를 들어 "Guidelines for the management of rheumatoid arthritis" Arthritis & Rheumatism 46 (2): 328-346 (February, 2002)을 참조한다. 구체적인 실시태양에서, RA 환자는 본 발명의 CD20 항체로 메토트렉세이트 (MTX)와 배합하여 치료받는다. MTX의 예시적인 용량은 약 7.5-25 mg/kg/wk이다. MTX는 경구 및 피하 투여할 수 있다.

[0114] 강직성 척추염, 건선성 관절염 및 크론씨 병 치료를 위해, 환자는 예를 들어 Remicade(등록상표) (인플릭시맙; Centocor Inc., Malvern, Pa.), ENBREL (에타네르셉트; Immunex, WA)와 함께 본 발명의 항체로 치료될 수 있다.

[0115] SLE 치료를 위해, 환자는 예를 들어 고용량 코티코스테로이드 및(또는) 시클로포스파미드 (HDCC)와 함께 본 발

명의 항체로 치료될 수 있다.

[0116] 건선 치료를 위해, 환자는 국소 치료, 예를 들어 국소 스테로이드, 안쓰랄린, 칼시포트리엔, 클로베타솔 및 타자로텐, 또는 메토트렉세이트, 레티노이드, 시클로스포린, PUVA 및 UVB 요법과 함께 본 발명의 항체를 투여할 수 있다. 한 실시태양에서, 건선 환자는 시클로스포린과 동시에 순차적으로 항체로 치료된다.

[0117] "단리된" 핵산 분자는 항체 핵산의 천연 공급원에 통상 회합하는 적어도 하나의 오염 핵산 분자로부터 확인 및 분리된 핵산 분자이다. 단리된 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 세팅과 상이하다. 단리된 핵산 분자는 따라서 천연 세포에 존재하는 핵산 분자와 구별된다. 그러나, 단리된 핵산 분자는 예를 들어 핵산 분자가 천연 세포와 상이한 염색체 위치에 존재하는 경우에 통상 항체를 발현하는 세포에 포함된 핵산 분자를 포함한다.

[0118] 표현 "조절 서열"은 특정 숙주 유기체 내에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 의미한다. 예를 들어, 원핵생물에 적합한 조절 서열은 프로모터, 임의로 오퍼레이터 서열 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 시그날 및 인핸서를 이용하는 것으로 알려져 있다.

[0119] 핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계에 있을 때 "작동가능하게 연결된다". 예를 들어, 예비 서열 또는 분비 리더용 DNA는 폴리펩티드의 분비에 참여하는 예비 단백질로서 발현될 경우 폴리펩티드용 DNA에 작동가능하게 연결되고, 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사에 영향을 줄 경우 코딩 서열에 작동가능하게 연결되고, 리보솜 결합 부위는 번역을 촉진하도록 위치할 경우 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결되는 DNA 서열이 인접함을 의미하고, 분비 리더의 경우 인접하고 리딩 페이스 (reading phase)로 존재한다. 그러나, 인핸서는 인접할 필요는 없다. 연결은 편리한 제한 부위에서 라이게이션에 의해 달성된다. 상기 부위가 존재하지 않을 경우, 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커가 통상의 용례에 따라 사용된다.

[0120] 본원에서 사용되는 표현 "세포", "세포주" 및 "세포 배양액"은 상호 교환가능하게 사용되고, 이러한 모든 명명은 자손체를 포함한다. 따라서, 용어 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"는 1차 대상 세포 및 이로부터 유래한 배양액을 이전 횟수에 관계없이 포함한다. 또한, 모든 자손체는 인위적 또는 우연한 돌연변이에 의해 DNA 함량에서 정확히 동일하지 않을 수 있다. 본래 형질전환된 세포에 대해 스크리닝된 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이 자손체도 포함된다. 고유한 명명법을 의도할 경우, 그 기재 내용으로부터 분명히 알 수 있을 것이다.

[0121] **II. 본 발명을 수행하는 방식**

[0122] <u>합성 고친화도 항-VEGF 항체</u>

[0123] 본 발명은 VEGF에 대한 높은 결합 친화도를 갖는 신규한 항-VEGF 항체를 제공한다. 항체를 생성시키는 방법의 예가 하기 설명에서 상세하게 설명된다.

[0124] 신규한 항-VEGF 항체는 제1 포유동물 종으로부터 유래한 VEGF 항원을 사용하여 선택한다. 바람직하게는, 항원은 인간 VEGF (hVEGF)이다. 그러나, 다른 종으로부터 유래한 VEGF, 예를 들어 쥐 VEGF (mVEGF)도 제1 표적 항원으로서 사용될 수 있다. 상이한 포유동물 종으로부터 유래한 VEGF 항원은 천연 공급원으로부터 단리할 수 있다. 다른 실시태양에서, 항원은 재조합 방법으로 제조하거나 또는 당업계에 공지된 다른 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0125] 선택된 항체는 제1 VEGF 항원의 충분히 강한 결합 친화도를 통상 가질 것이다. 예를 들어, 항체는 약 5 nM 미만, 바람직하게는 약 2 nM 미만, 보다 바람직하게는 약 500 pM 미만의 Kd 값으로 hVEGF에 결합할 수 있다. 항체 친화도는 예를 들어 표면 플라즈몬 공명 기반 분석 (예를 들어 실시예에서 설명하는 BIAcore 분석); 효소 면역 측정법 (ELISA); 및 경쟁 분석 (예를 들어 RIA)에 의해 결정할 수 있다.

[0126] 또한, 항체는 예를 들어 치료제로서의 그의 효능을 평가하기 위해서 다른 생물학적 활성 분석을 실시할 수 있다. 상기 분석은 당업계에 공지되어 있고, 표적 항원 및 의도하는 항체에 대한 용도에 따라 결정된다. 그 예는 HUVEC 억제 분석 (하기 실시예에 기재된 바와 같은); 종양 세포 성장 억제 분석 (예를 들어 WO 89/06692에 기재된 바와 같은); 항체 의존성 세포 독성 (ADCC) 및 보체 매개 세포독성 (CDC) 분석 (미국 특허 5,500,362); 및 아고니스트 활성 또는 조혈 분석 (WO 95/27062 참조)를 포함한다.

[0127] 목적하는 항원에 대한 특정 에피토프에 결합하는 항체를 스크리닝하기 위해, 예를 들어 문헌 [Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기재된 통상적인 교차-차단 분석을 수행할 수 있다. 별법으로, 예를 들어 문헌 {Champe et al., J. Biol. Chem. 270: 1388-

1394 (1995)]에 기재된 에피토프 맵핑 (mapping)을 수행하여 항체가 목적하는 에피토프에 결합하는 지를 결정할 수 있다.

[0128] 신규한 항체의 종 특이성을 이어서 결정한다. 항체 선택에 사용되는 항원의 상동체에 대한 항체의 결합 친화도 (여기서, 상동체는 "제2 포유동물 종"에서 유래함)는 예를 들어 상기 설명한 기술을 사용하여 평가한다. 바람직한 실시태양에서, 제2 포유동물 종은 전임상 연구에서 항체가 투여되는 비인간 포유동물이다. 따라서, 제2 포유동물 종은 비인간 영장류, 예를 들어 붉은털원숭이, 사이노몰거스 원숭이, 개코원숭이, 침팬지 및 짧은꼬리 원숭이일 수 있다. 다른 실시태양에서, 제2 포유동물 종은 예를 들어 설치류 (예를 들어, 마우스 또는 래트), 고양이 또는 개일 수 있다.

[0129] 종 의존성을 결정하기 위한 (및 개선된 특성을 갖는 항체 돌연변이체를 평가하기 위한, 하기 참조) 본 발명의 바람직한 방법은 항체 결합 친화도를 정량화하는 것이지만, 본 발명의 다른 실시태양에서, 합성 항체 및 항체 변이체의 하나 이상의 생물학적 특성은 결합 친화도 결정과 함께 또는 그 대신에 평가된다. 상기 생물학적 분석의 예는 상기 설명한 바와 같다. 상기 분석은 항체의 치료 효능에 대한 지표를 제공할 때 특히 유용하다. 통상, 반드시 그렇지는 않지만, 상기 분석에서 개선된 특성을 보이는 항체는 증강된 결합 친화도를 가질 것이다. 분석이 결합 친화도가 아니라 다른 생물학적 활성 분석인 본 발명의 한 실시태양에서, 종 의존성 항체는 제1 포유동물 종으로부터의 시약을 사용하는 대응하는 분석에서 그의 생물학적 활성보다 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000배 덜 효과적인 제2 포유동물 종으로부터의 "물질" (예를 들어 항원, 세포, 조직, 기관 또는 전체 동물)을 사용하여 "생물학적 활성"을 통상 가질 것이다.

[0130] 종 의존성 항체는 이어서 종 의존성 항체보다 제2 포유동물 종의 항원에 대해 보다 강한 결합 친화도를 갖는 항체 돌연변이체를 생성시키도록 변경된다. 항체 돌연변이체는 바람직하게는 항원에 대한 종 의존성 항체의 결합 친화도보다 적어도 약 10배, 바람직하게는 적어도 약 20배, 보다 바람직하게는 적어도 약 50배, 때로 적어도 약 100배 또는 200배 더 강한 비인간 포유동물의 항원에 대한 결합 친화도를 갖는다. 요구되거나 필요한 결합 친화도의 증강은 종 의존성 항체의 초기 결합 친화도에 따라 결정될 것이다. 사용된 분석이 생물학적 활성 분석인 경우, 항체 돌연변이체는 바람직하게는 상기 분석에서 종 의존성 항체의 생물학적 활성보다 적어도 약 10배, 바람직하게는 적어도 약 20배, 보다 바람직하게는 적어도 약 50배, 때때로 적어도 약 100배 또는 200배 더 우수한 생물학적 활성을 분석시에 가질 것이다.

[0131] 항체 돌연변이체를 생성하기 위해, 하나 이상의 아미노산 변이 (예를 들어 치환)가 종 의존성 항체의 초가변 영역의 하나 이상에 도입된다. 별법으로, 또는 부가적으로, 프레임워크 영역 잔기의 하나 이상의 변이 (예를 들어 치환)가 종 의존성 항체에 도입될 수 있고, 이것은 제2 포유동물 종의 항원에 대한 항체 돌연변이체의 결합 친화도를 개선시킨다. 변형되는 프레임워크 영역 잔기의 예는 항원에 비공유결합에 의해 직접 결합하는 것 (Amit et al. Science 233: 747-753 (1986)); CDR의 형태와 상호작용/영향을 주는 것 (Chothia et al. J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)); 및(또는) V_L-V_H 계면에 참여하는 것 (EP 239 400B1)을 포함한다. 특정 실시태양에서, 상기 프레임워크 영역 잔기의 하나 이상의 변형은 제2 포유동물 종의 항원에 대한 항체의 결합 친화도를 증강시킨다. 예를 들어, 약 1 내지 약 5개의 프레임워크 잔기가 본 발명의 상기 실시태양에서 변경될 수 있다. 때로, 이것은 초가변 영역 잔기가 변형되지 않은 경우에도 전임상 시험에 사용하기 적합한 항체 돌연변이체 생성에 충분할 수 있다. 그러나, 일반적으로 항체 돌연변이체는 추가의 초가변 영역 변경(들)을 포함할 것이다.

[0132] 변형되는 초가변 영역 잔기는 특히 제2 포유동물 종의 항원에 대한 종 의존성 항체의 처음 결합 친화도가 랜덤하게 생성된 항체 돌연변이체가 용이하게 스크리닝될 수 있도록 하는 경우에 랜덤하게 변경될 수 있다.

[0133] 상기 항체 돌연변이체를 생성시키는 한 유용한 방법은 "알라닌 스캐닝 돌연변이"(Cunningham and Wells Science 244: 1081-1085 (1989))로 언급된다. 여기서, 하나 이상의 초가변 영역 잔기(들)은 제2 포유동물 종의 항원과 아미노산의 상호작용에 영향을 주는 알라닌 또는 폴리알라닌 잔기(들)로 치환된다. 치환에 대한 기능적 감수성을 보여주는 이들 초가변 영역 잔기(들)은 치환 부위에서 또는 치환 부위에 대해 추가의 또는 다른 돌연변이를 도입함으로써 개량된다. 따라서, 아미노산 서열 변형을 도입하는 부위는 미리 결정되지만, 돌연변이 자체의 특성은 미리 결정할 필요가 없다. 이와 같은 방식으로 생성된 ala-돌연변이체는 본원에서 설명하는 바와 같은 생물학적 활성에 대해 스크리닝된다.

[0134] 상기 항체 돌연변이체를 생성시키는 다른 과정은 파지 디스플레이를 사용하는 친화도 성숙 (Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254: 889-896 (1992) 및 Lowman et al. Biochemistry 30 (45): 10832-10837 (1991))을 수반한다. 간단히 설명하면, 복수개의 초가변 영역 부위 (예를 들어 6-7개의 부위)가 돌연변이되어 각 부위에 모든 가능한 아미노 치환을 생성시킨다. 이와 같이 생성된 항체 돌연변이체는 각 입자 내에 패키징된 M13의 유전자 III 산

물에 대한 융합체로서 필라멘트성 파지 입자로부터 일가 방식으로 디스플레이된다. 파지-디스플레이된 돌연변이체는 이어서 본원에서 설명한 바와 같이 그들의 생물학적 활성 (예를 들어 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.

[0135] 또한, 본 발명은 변형되는 아미노산 잔기를 확인하기 위한 보다 체계적인 방법을 제공한다. 이 방법에 따르면, 제1 포유동물 종의 항원에 대한 결합에 관련되는 종 의존성 항체의 초가변 영역 잔기 및 제2 포유동물 종의 항원의 상동체에 대한 결합에 관련된 초가변 영역 잔기를 확인할 수 있다. 이를 달성하기 위해, 종 의존성 항체의 초가변 영역 잔기의 알라닌-스캔을 수행하고, 각각의 ala-돌연변이체는 제1 및 제2 포유동물 종의 항원에 대한 결합에 대해 시험된다. 별법으로, 항체-항원 복합체의 X선 결정 구조는 주위 잔기 뿐만 아니라 접촉하는 잔기에 대해 분석된다 (실시예에서 설명하는 바와 같은). 이에 의해, 제1 포유동물 종 (예를 들어 인간)의 항원에 대한 결합에 관련되는 초가변 영역 잔기 및 제2 포유동물 종 (예를 들어 비인간 포유동물)의 항원의 상동체에 대한 결합에 관련되는 초가변 영역 잔기를 확인한다. 바람직하게는, 제2 포유동물 종 (예를 들어 비인간 포유동물)으로부터의 항원 결합에 크게 관여하지만 제1 포유동물 종 (예를 들어 인간)으로부터의 항원 결합에는 관여하지 않는 잔기(들)이 변형을 위한 후보로 선택된다. 다른 실시태양에서, 제1 및 제2 포유동물 종 모두에 대한 결합에 크게 관여하는 잔기(들)이 변형하기 위해 선택된다 (하기 실시예 참조). 추가의, 그러나 덜 바람직한 실시태양에서, 제1 포유동물 종으로부터의 항원 결합에 관여하지만 제2 포유동물 종의 항원 결합에는 관여하지 않는 잔기가 변형을 위해 선택된다. 상기 변형은 잔기의 결실 또는 그 잔기에 인접한 하나 이상의 잔기의 삽입을 수반할 수 있다. 그러나, 통상 변형은 다른 아미노산 잔기의 치환을 수반한다.

[0136] 일반적으로, 보존성 치환, 예를 들어 "바람직한 치환" 부분의 서두에서 아래 제시된 것으로 출발할 것이다. 상기 치환이 생물학적 활성 (예를 들어 결합 친화도)를 변경시키면, 하기 표에 "예시적인 치환"으로 명명된 또는 아미노산 종류에 대해 아래에서 상세히 설명하는 보다 큰 변화가 도입되고, 생성물을 스크리닝한다.

처음 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; lys; arg	gln
Asp (D)	glu	glu
Cys (C)	ser	ser
Gln (Q)	asn	asn
Glu (E)	asp	asp
Gly (G)	pro; ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; 노르류신	leu
Leu (L)	노르류신 ; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	leu
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; 노르류신	leu

[0137]

[0138]

[0139] 항체 생물학적 활성의 보다 더 큰 변형은 (a) 예를 들어, 시트 또는 나선 형태로서의 치환 영역 내의 폴리펩티드 백본의 구조, (b) 표적 부위의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 대부분의 측쇄를 유지하는 것에 대한 그의 효과가 크게 상이한 치환을 선택함으로써 달성한다. 천연 잔기는 통상적인 측쇄 특성을 기초로 하여 다음 군으로 분류된다.

[0140] (1) 소수성: 노르류신, met, ala, val, leu, ile;

[0141] (2) 중성 친수성: cys, ser, thr, asn, gln;

[0142] (3) 산성: asp, glu;

[0143] (4) 염기성: his, lys, arg;

[0144] (5) 사슬 배향에 영향을 주는 잔기: gly, pro; 및

[0145] (6) 방향족: trp, tyr, phe.

[0146] 비보존성 치환은 상기 종류의 하나의 멤버를 다른 종류와 교환하는 것을 수반한다.

[0147] 다른 실시태양에서, 변형을 위해 선택된 부위는 파지 디스플레이 (상기 참조)를 사용하여 완성된 친화도이다.

[0148] 아미노산 서열 돌연변이체를 코딩하는 핵산 분자는 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조된다. 상기 방법은 올리고뉴클레오티드-매개 (또는 부위 지정) 돌연변이, PCR 돌연변이 및 종 의존성 항체의 조기 제조된 돌연변이체 또는 비돌연변이체 버젼의 카세트 돌연변이를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 돌연변이체 제조에 바람직한 방법은 부위 지정 돌연변이이다 (예를 들어, Kunkel, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 488 (1985) 참조).

[0149] 특정 실시태양에서, 항체 돌연변이체는 단지 하나의 치환되는 초가변 영역만을 가질 것이다. 다른 실시태양에서, 종 의존성 항체의 초가변 영역 잔기의 2개 이상이 치환될 것이고, 예를 들어 약 2 내지 약 10 초가변 영역 치환이 존재할 것이다. 예를 들어, 하기 실시예의 쥐화 (murinized) 항-VEGF 항체 변이체는 4개의초가변 영역 치환을 갖는다.

[0150] 통상, 생물학적 활성이 개선된 항체 돌연변이체는 종 의존성 항체의 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 상기 서열에 대한 동일성 또는 유사성은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 서열 동일성 비율을 달성하기 위해 갭을 도입한 후, 종 의존성 항체 잔기와 동일한 (즉, 동일한 잔기) 또는 유사한 (즉, 공통적인 측쇄 특성을 기초로 한 동일한 군의 잔기, 상기 참조) 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 비율로서 본원에서 정의된다. N-말단, C-말단 또는 내부 연장, 결실 또는 가변 도메인 외부의 항체 서열 내의 삽입이 서열 동일성 또는 유사성에 영향을 주는 것으로 생각된다.

[0151] 항체 돌연변이체의 제조 후에, 종 의존성 항체에 대한 분자의 생물학적 활성을 결정한다. 상기한 바와 같이, 이것은 항체의 결합 친화도 및(또는) 다른 생물학적 활성의 결정을 수반할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 일군의 항체 돌연변이체를 제조하여 제2 포유동물 종의 항원에 대한 결합 친화도를 스크리닝한다. 이러한 초기 스크리닝으로부터 선택된 하나 이상의 항체 돌연변이체는 결합 친화도가 증강된 항체 돌연변이체(들)이 예를 들어 전임상 연구에 실제로 유용한지를 확인하기 위해 임의로 하나 이상의 추가의 생물학적 활성 분석에 적용된다. 바람직한 실시태양에서, 항체 돌연변이체는 종 의존성 항체와 유사한 결합 친화도를 갖는 제1 포유동물 종의 항원에 결합하는 능력을 유지한다. 이것은 1 포유동물 종의 항원에 결합시에 관여하는 초가변 영역 잔기의 변형을 방지함으로써 달성할 수 있다. 다른 실시태양에서, 항체 돌연변이체는 제1 포유동물 종의 항원에 대한 크게 변경된 결합 친화도를 가질 수 있다 (예를 들어 항원에 대한 결합 친화도는 바람직하게는 더 우수하지만, 종 의존성 항체보다 불량할 수 있다).

[0152] 이렇게 선택된 항체 돌연변이체(들)은 종종 항체의 의도하는 용도에 따라 추가로 변형될 수 있다. 상기 변형은 아미노산 서열의 추가 변형, 이종 폴리펩티드(들)에 대한 융합 및(또는) 공유결합 변형, 예를 들어 아래에서 실시한 것을 수반할 수 있다. 아미노산 서열 변형에 대해서, 변형의 예는 상기 제시한 바와 같다. 예를 들어, 항체 돌연변이체의 적절한 형태에 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기가 분자의 산화 안정성을 개선시키고 이상 가교결합을 방지하기 위해 일반적으로 세린으로 치환될 수 있다. 반대로, 시스테인 결합(들)은 그의 안정성

을 개선시키기 위해 항체에 추가될 수 있다 (특히 항체가 항체 단편, 예를 들어 Fv 단편일 경우). 다른 유형의 아미노산 돌연변이체는 변경된 글리코실화 패턴을 갖는다. 이것은 항체에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 잔기의 삭제 및(또는) 항체에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위의 추가에 의해 달성할 수 있다. 항체의 글리코실화는 일반적으로 N-연결 또는 O-연결된다. N-연결은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 잔기의 부착을 의미한다. 트리펩티드 서열, 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 잔기의 효소에 의한 부착을 위한 인식 서열을 의미한다. 따라서, 폴리펩티드 내의 상기 트리펩티드 서열의 존재는 효능있는 글리코실화 부위를 생성시킨다. O-연결 글리코실화는 당 N-아세일갈락토사민, 갈락토스, 또는 크실로스의 히드록시아미노산, 가장 일반적으로는 세린 또는 트레오닌 중의 하나의 부착을 의미하지만, 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신도 사용될 수 있다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 첨가는 하나 이상의 상기 트리펩티드 서열 (N-연결 글리코실화 부위에 대해)을 포함하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성된다. 또한, 변형은 본래 항체의 서열에 대한 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 추가 또는 치환에 의해 수행될 수 있다 (O-연결된 글리코실화 부위에 대해).

[0153] 종 의존성이고 따라서 본원에서 설명하는 기술에 따른 변형을 필요로 하는 항체를 제조하는 기술은 다음과 같다.

[0154] <u>A. 합성 항체 파지 라이브러리로부터 고친화도 항-VEGF 항체의 생성</u>

[0155] 또한, 본 발명은 특유한 파지 디스플레이 방법을 사용하여 신규한 고친화도 항-VEGF 항체를 생성 및 선택하는 방법을 제공한다. 이 방법은 단일 프레임워크 주형를 기초로 한 합성 항체 파지 라이브러리의 생성, 가변 도메인 내의 충분한 다양성의 디자인, 다양한 가변 도메인을 갖는 폴리펩티드의 디스플레이, 표적 VEGF 항원에 대해 고친화도를 갖는 후보 항체의 선택, 및 선택된 항체의 분리를 수반한다.

[0156] 파지 디스플레이 방법의 상세한 내용은 예를 들어 본원에서 참고로 포함한 미국 특허 가출원 60/385,338 (2002년 6월 3일 출원) 및 관련 출원에서 찾을 수 있다.

[0157] 한 특징에서, 본 발명에서 사용된 항체 라이브러리는 항체 가변 도메인의 적어도 한 CDR 내의 용매 접근성 및(또는) 매우 다양한 위치를 돌연변이시켜 생성시킬 수 있다. 일부 또는 모든 CDR은 본원에서 제공하는 방법을 사용하여 돌연변이시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 단일 라이브러리를 형성하기 위해 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 내의 위치를 돌연변이시키거나 또는 단일 라이브러리를 형성하기 위해 CDRL3 및 CDRH3 내의 위치를 돌연변이시키거나 또는 단일 라이브러리를 형성하기 위해 CDRL3 및 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 내의 위치를 돌연변이시켜 다양한 항체 라이브러리를 생성시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0158] 예를 들어, CDRH1, CDRH2 및 CDRH3의 용매 접근성 및(또는) 매우 다양한 위치에 돌연변이를 갖는 항체 가변 도메인의 라이브러리를 생성시킬 수 있다. CDRL1, CDRL2 및 CDRL3에 돌연변이를 갖는 다른 라이브러리를 생성시킬 수 있다. 상기 라이브러리는 또한 요구되는 친화도의 바인더를 생성시키기 위해 서로 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 표적 항원에 대한 결합을 위한 중쇄 라이브러리의 1회 이상의 선택 후에, 경쇄 라이브러리는 바인더의 친화도를 증가시키기 위해 추가 회의 선택을 위해 중쇄 바인더의 집단 내에 대체될 수 있다.

[0159] 바람직하게는, 라이브러리는 중쇄 서열의 가변 도메인의 CDRH3 영역 내의 변이체 아미노산으로 본래 아미노산을 치환시켜 생성시킨다. 생성 라이브러리는 서열 다양성이 1차적으로 중쇄 서열의 CDRH3 영역에 존재하는 다수의 항체 서열을 포함할 수 있다.

[0160] 한 특징에서, 라이브러리는 인간화 항체 4D5 서열, 또는 인간화 항체 4D5 서열의 프레임워크 아미노산 서열 측면에서 생성된다. 바람직하게는, 라이브러리는 DVK 코돈 세트에 의해 코딩되는 아미노산으로 중쇄의 적어도 잔기 95-100a의 치환에 의해 생성되고, 여기서 DVK 코돈 세트는 상기 위치의 개개의 모든 위치에 대한 변이체 아미노산의 세트를 코딩하기 위해 사용된다. 상기 치환을 생성시키는데 유용한 올리고뉴클레오티드 세트의 예는 서열 $(DVX)_7$을 포함한다. 일부 실시태양에서, 라이브러리는 DVK 및 NNK 코돈 세트 모두에 의해 코딩되는 아미노산으로 잔기 95-100a의 치환에 의해 생성된다. 상기 치환 생성에 유용한 올리고뉴클레오티드 세트의 예는 서열 $(DVK)_6(NNK)$을 포함한다. 다른 실시태양에서, 라이브러리는 DVK 및 NNK 코돈 세트에 의해 코딩되는 아미노산으로 적어도 잔기 95-100a의 치환에 의해 생성된다. 상기 치환 생성에 유용한 올리고뉴클레오티드 세트의 예는 서열$(DVK)_5(NNK)$을 포함한다. 상기 치환 생성에 유용한 올리고뉴클레오티드 세트의 다른 예는 서열$(NNK)_6$를 포함한다. 적합한 올리고뉴클레오티드 서열의 다른 예는 본원에서 설명하는 기준에 따라 당업계의 숙련인이 결정할 수 있다.

[0161] 다른 실시태양에서, 상이한 CDRH3 디자인은 고친화도 바인더를 단리하고 다양한 에피토프에 대한 바인더를 단리하기 위해 이용된다. 상기 라이브러리에서 생성되는 CDRH3의 길이의 범위는 11 내지 13개의 아미노산이지만, 이와 상이한 길이도 생성될 수 있다. H3 다양성은 NNK, DVK 및 NVK 코돈 세트, 및 N 및(또는) C-말단에서의 보다 제한된 다양성을 사용하여 확장될 수 있다.

[0162] 또한, 다양성은 CDRH1 및 CDRH2에서 생성될 수 있다. CDR-H1 및 H2 다양성의 디자인은 이전의 디자인보다 천연 다양성에 보다 더 밀접하게 일치하는 다양성에 촛점을 맞춘 변형과 함께 설명한 천연 항체 레퍼토리를 모방하기 위한 표적화 전략에 따른다.

[0163] CDRH3에서의 다양성을 위해, 다수의 라이브러리는 H3의 상이한 길이와 별개로 제조된 후, 표적 항원에 대한 바인더를 선택하기 위해 합해진다. 다수의 라이브러리는 이전에 및 아래에서 설명하는 바와 같이 고상 지지체 선택 및 용액 분류 방법을 사용하여 모아서 분류할 수 있다. 다중 분류 전략을 사용할 수 있다. 예를 들어, 한 변이는 고체에 결합된 표적에 대해 분류한 후, 융합 폴리펩티드 (예를 들어 항-gD 태그) 상에 존재할 수 있는 태그에 대해 분류하고, 고체에 결합된 표적에 대해 다시 분류하는 것을 수반한다. 별법으로, 라이브러리는 먼저 고체 표면 상에 결합된 표적에 대해 분류하고, 용출된 바인더를 감소하는 농도의 표적 항원과 결합하는 용액상을 사용하여 분류한다. 상이한 분류 방법의 조합법을 사용하면 고도로 발현되는 서열만을 선택하는 것을 최소화하고, 많은 상이한 고친화도 클론의 선택이 가능하다.

[0164] 표적 VEGF 항원에 대한 고친화도 바인더는 라이브러리로부터 단리할 수 있다. H1/H2 영역 내의 다양성 제한은 다의성을 약 10^4 내지 10^5배 감소시키고, 보다 큰 H3 다양성이 보다 큰 친화도 바인더의 제공을 가능하게 한다. CDRH3의 상이한 종류의 다양성을 갖는 라이브러리의 이용 (예를 들어 DVK 또는 NVT의 이용)은 표적 항원의 상이한 에피토프에 결합할 수 있는 바인더의 단리를 제공한다.

[0165] 상기한 바와 같이 모은 라이브러리로부터 단리한 바인더 중에서, 경쇄의 다양성을 제한함으로써 친화도를 추가로 개선할 수 있음이 밝혀졌다. 경쇄 다양성은 상기 실시태양에서 CDRL1에서 다음과 같이 생성된다. 아미노산 위치 28은 RDT에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 29는 RKT에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 30은 RVW에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 31은 ANW에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 32는 THT에 의해 코딩되고, 임의로 아미노산 위치 33은 CTG에 의해 코딩되고, CDRL2에서 아미노산 위치 50은 KBG에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 53은 AVC에 의해 코딩되고, 임의로 아미노산 위치 55는 GMA에 의해 코딩되고, CDRL3에서 아미노산 위치 91은 TMT 또는 SRT 또는 둘 모두에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 92는 DMC에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 93은 RVT에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 94는 NHT에 의해 코딩되고, 아미노산 위치 96은 TWT 또는 YKG 또는 둘 모두에 의해 코딩된다.

[0166] 다른 실시태양에서, CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 영역에 다양성을 갖는 라이브러리 또는 라이브러리들이 생성된다. 이 실시태양에서, CDRH3의 다양성은 다양한 길이의 H3 영역을 사용하고 주로 코돈 세트 XYZ 및 NNK 또는 NNS를 사용하여 생성된다. 라이브러리는 개별 올리고뉴클레오티드를 사용하여 생성되고 모아지거나, 또는 올리고뉴클레오티드는 라이브러리의 서브세트를 형성하기 위해 모아질 수 있다. 본 실시태양의 라이브러리는 고체에 결합된 표적에 대해 분류될 수 있다. 다수의 종류로부터 단리된 클론은 ELISA 분석을 사용하여 특이성 및 친화도에 대해 스크리닝할 수 있다. 특이성을 위해, 클론은 요구되는 표적 항원 및 다른 비표적 항원에 대해 스크리닝될 수 있다. 이어서, 표적 VEGF 항원에 대한 바인더가 용액 결합 경쟁 ELISA 분석 또는 스폿 경쟁 분석에서 친화도에 대해 스크리닝될 수 있다. 고친화도 바인더는 상기한 바와 같이 제조한 XYZ 코돈 세트를 사용하여 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 이들 바인더는 세포 배양액에서 고수율로 항체 또는 항원 결합 단편으로서 쉽게 제조할 수 있다.

[0167] 일부 실시태양에서, CDRH3 영역의 길이의 보다 큰 다양성을 갖는 라이브러리를 생성시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 약 7 내지 19개의 아미노산의 CDRH3 영역을 갖는 라이브러리를 생성시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0168] 상기 실시태양의 라이브러리로부터 단리된 고친화도 바인더는 세균 및 진핵 세포 배양액에서 고수율로 쉽게 제조된다. 벡터는 서열, 예를 들어 gD 태그, 바이러스 코트 단백질 성분 서열의 용이한 제거, 및(또는) 전장 항체 또는 항원 결합 단편을 고수율로 제조하기 위한 불변 영역 서열의 추가를 위해 디자인될 수 있다.

[0169] CDRH3에 돌연변이를 갖는 라이브러리는 다른 CDR, 예를 들어 CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1 및(또는) CDRH2의 변이체 버젼을 포함하는 라이브러리와 조합될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 한 실시태양에서 CDRH3 라이브러리는 소정의 코돈 세트를 사용하여 위치 28, 29, 30, 31 및(또는) 32에서 변이체 아미노산을 갖는 인간화 4D5 항체

서열의 측면에서 생성되는 CDRL3 라이브러리와 조합된다. 다른 실시태양에서, CDRH3에 대한 돌연변이를 갖는 라이브러리는 변이체 CDRH1 및(또는) CDRH2 중쇄 가변 도메인을 포함하는 라이브러리와 조합될 수 있다. 한 실시태양에서, CDRH1 라이브러리는 위치 28, 30, 31, 32 및 33에서 변이체 아미노산을 갖는 인간화 항체 4D5 서열과 함께 생성된다. CDRH2 라이브러리는 소정의 코돈 세트를 사용하여 위치 50, 52, 53, 54, 56 및 58에서 변이체 아미노산을 갖는 인간화 항체 4D5의 서열과 함께 생성될 수 있다.

[0170] B. 벡터, 숙주 세포 및 재조합 방법

[0171] 본 발명의 항-VEGF 항체는 쉽게 얻을 수 있는 기술 및 물질을 사용하여 재조합 방법으로 제조할 수 있다.

[0172] 항-VEGF 항체의 재조합 제조를 위해, 그를 코딩하는 핵산을 단리하여 추가 클로닝 (DNA의 증폭) 또는 발현을 위해 복제가능한 벡터에 삽입한다. 항체를 코딩하는 DNA는 통상적인 과정을 사용하여 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 DNA에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드를 사용하여) 쉽게 단리 또는 합성한다. 많은 벡터가 이용가능하다. 벡터 성분은 일반적으로 시그날 서열, 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 엘리먼트, 프로모터 및 전사 종결 서열 중의 하나 이상을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0173] (i) 시그날 서열 성분

[0174] 본 발명의 항체는 직접 또는 이종 폴리펩티드, 바람직하게는 시그날 서열 또는 성숙 단백질 또는 폴리펩티드의 N-말단에 특이적 절단 부위를 갖는 다른 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 재조합 방법으로 제조할 수 있다. 선택된 이종 시그날 서열은 바람직하게는 숙주 세포에 의해 인식 및 프로세싱 (즉, 시그날 펩티다제에 의한 분해)되는 것이다. 천연 항체 시그날 서열을 인식하여 프로세싱하지 않는 원핵 숙주 세포의 경우, 시그날 서열은 예를 들어 알칼리성 포스파타제, 페니실리나제, lpp, 또는 열안정성 엔테로톡신 II 리더의 군으로부터 선택되는 원핵 시그날 서열에 의해 치환된다. 효모 분비를 위해, 천연 시그날 서열은 예를 들어 효모 인버타제 리더, 알파 팩터 리더 (사카로마이세스 (Saccharomyces) 및 클루이베로마이세스 (Kluyveromyces) 알파-팩터 리더), 또는 산 포스파타제 리더, 씨. 알비칸스 (C. albicans) 글루코아밀라제 리더, WO 90/13646에 기재된 시그날에 의해 치환될 수 있다. 포유동물 세포 발현에서, 포유동물 시그날 서열 및 바이러스 분비 리더, 예를 들어 단순 포진 gD 시그날이 이용가능하다.

[0175] 상기 전구체 영역을 위한 DNA는 항체를 코딩하는 DNA에 리딩 프레임으로 라이게이션된다.

[0176] (ii) 복제 기점 성분

[0177] 발현 및 클로닝 벡터는 모두 하나 이상의 선택된 숙주 세포에서 벡터가 복제하도록 하는 핵산 서열을 포함한다. 일반적으로, 벡터 클로닝시에 상기 서열은 숙주 염색체 DNA에 무관하게 벡터가 복제하도록 하는 것이고, 복제 기점 또는 자율 복제 서열을 포함한다. 상기 서열은 다양한 세균, 효모 및 바이러스에 대해 공지되어 있다. 플라스미드 pBR322의 복제 기점은 대부분의 그람음성 세균에 적합하고, 2μ 플라스미드 기점은 효모에 적합하고, 다양한 바이러스 기점 (SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, VSV 또는 BPV)는 포유동물 세포에 벡터를 클로닝하는데 유용하다. 일반적으로, 복제 기점 성분은 포유동물 발현 벡터에 필요하지 않다 (SV40 기점은 단지 초기 프로모터를 포함하기 때문에 일반적으로 사용될 수 있다).

[0178] (iii) 선택 유전자 성분

[0179] 발현 및 클로닝 벡터는 선택가능 마커로도 언급되는 선택 유전자를 포함할 수 있다. 전형적인 선택 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독신, 예를 들어, 암피실린, 네오마이신, 메토트렉세이트, 또는 테트라사이클린에 대한 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결핍을 보완하거나, 또는 (c) 복합 배지로부터 이용가능하지 않은 중요한 영양분, 예를 들어 바실러스의 D-알라닌 라세마제를 코딩하는 유전자를 공급하는 단백질을 코딩한다.

[0180] 선택 방식의 일례는 숙주 세포의 성장을 정지시키는 약물을 이용한다. 이종 유전자로 성공적으로 형질전환된 상기 세포는 약물 내성을 부여하는 단백질을 생성하고, 따라서 선택법에서 생존할 수 있다. 상기 우세한 선택의 예는 약물 네오마이신, 마이코페놀산 및 하이그로마이신을 이용한다.

[0181] 포유동물 세포에 적합한 선택가능 마커의 다른 예는 항체 핵산, 예를 들어 DHFR, 타이미딘 키나제, 메탈로티오네인-I 및 -II, 바람직하게는 영장류 메탈로티오네인 유전자, 아데노신 데아미나제, 오르니틴 데카르복실라제 등을 섭취하는 능력을 갖는 세포의 확인을 가능하게 하는 것이다.

[0182] 예를 들어, DHFR 선택 유전자로 형질전환된 세포는 먼저 메토트렉세이트(Mtx), DHFR의 경쟁적 길항제를 포함하는 배양 배지에서 모든 형질전환체를 배양함으로써 확인한다. 야생형 DHFR을 사용할 때 적합한 숙주 세포는

DHFR 활성이 결여된 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주이다.

[0183] 별법으로, 항체, 야생형 DHFR 단백질 및 또다른 선택가능 마커, 예를 들어 아미노글리코사이드 3'-포스포트랜스퍼라제 (APH)를 코딩하는 DNA 서열로 형질전환된 또는 동시-형질전환된 숙주 세포 (특히 내인성 DHFR을 포함하는 야생형 숙주)는 선택가능 마커에 대한 선택제, 예를 들어, 아미노글리코사이드계 항생제, 예를 들어, 카나마이신, 네오마이신, 또는 G418를 포함하는 배지에서 세포의 성장에 의해 선택될 수 있다 (미국 특허 4,965,199를 참조).

[0184] 효모에 사용하기 적합한 선택 유전자는 효모 플라스미드 YRp7에 존재하는 trp1 유전자이다 (Stinchcomb et al. Nature, 282: 39 (1979)). trp1 유전자는 트립토판에서 성장하는 능력이 결여된 효모의 돌연변이체 균주, 예를 들어, ATCC No. 44076 또는 PEP4-1에 대한 선택 마커를 제공한다 (Jones, Genetics, 85: 12 (1977). 이어서, 효모 숙주 세포 게놈 내의 trp1 병소의 존재는 트립토판 부재시의 성장에 의해 형질전환을 검출하기 위한 효과적인 환경을 제공한다. 유사하게, Leu2-결여 효모 균주 (ATCC 20,622 또는 38,626)는 Leu2 유전자를 포함하는 공지의 플라스미드에 의해 보완된다.

[0185] 또한, 1.6 ㎛ 환상 플라스미드 pKD1에서 유래한 벡터는 클루이베로마이세스 효모의 형질전환에 사용될 수 있다. 별법으로, 재조합 송아지 키모신의 대량 생산용 발현 시스템이 문헌 [K.lactis. Van den Berg, Bio/Technology, 8: 135 (1990)]에 보고되었다. 성숙 재조합 인간 혈청 알부민의 클루이베로마이세스의 산업적 균주에 의한 분비를 위한 안정한 다중 카피 발현 벡터도 개시되어 있다 (Fleer et al., Bio/Technology, 9: 968-975 (1991)).

[0186] (iv) 프로모터 성분

[0187] 발현 및 클로닝 벡터는 대체로 숙주 유기체에 의해 인식되고 항체 핵산에 작동가능하게 연결된 특정 프로모터를 포함한다. 원핵 숙주에 사용하기 적합한 프로모터는 phoA 프로모터, 베타-락타마제 및 락토스 프로모터 시스템, 알칼리성 포스파타제, 트립토판 (trp) 프로모터 시스템, 및 하이브리드 프로모터, 예를 들어 tac 프로모터를 포함한다. 그러나, 다른 공지의 세균 프로모터도 적합하다. 또한 세균 시스템에 사용하기 위한 프로모터도 항체를 코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된 샤인-달가노 (Shine-Dalgarno; S.D.) 서열을 포함할 것이다.

[0188] 프로모터 서열이 진핵세포에 대해 공지되어 있다. 실질적으로 모든 당단백질 유전자는 전사가 개시되는 부위의 약 25 내지 30 염기 상류에 위치하는 AT 풍부 영역을 갖는다. 많은 유전자의 전사 개시점으로부터 70 내지 80 염기 상류에 존재하는 또다른 서열은 N이 임의의 뉴클레오티드일 수 있는 CNCAAT 영역이다. 코딩 서열의 3' 말단에 폴리 A 테일의 부가를 위한 시그날일 수 있는 AATAAA 서열이 대부분의 당단백질 유전자의 3' 말단에 존재한다. 상기 모든 서열은 당단백질 발현 벡터에 적합하게 삽입된다.

[0189] 효모 숙주에 사용하기 위해 적합한 프로모터 서열의 예는 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 당분해 효소, 예를 들어 에놀라제, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제, 헥소키나제, 파이루베이트 데카르복실라제, 포스포프럭토키나제, 글루코스-6-포스페이트 아이소머라제, 3-포스포글리세레이트 무타제, 파이루베이트 키나제, 트리오스포스페이트 아이소머라제, 포스포글루코스 아이소머라제 및 글루코키나제용 프로모터를 포함한다.

[0190] 성장 조건에 의해 조절되는 전사의 추가의 잇점을 갖는 유도가능 프로모터인 다른 효모 프로모터는 알콜 데하이드로게나제 2, 이소시토크롬 C, 산 포스파타제, 질소 대사에 관여하는 분해 효소, 메탈로티오네인, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제, 및 말토스 및 갈락토스 이용에 작용하는 효소용 프로모터 영역을 포함한다. 효모 발현에 사용하기 위해 적합한 벡터 및 프로모터는 EP 73,657에 추가로 기재되어 있다. 또한, 효모 인핸서도 효모 프로모터와 함께 유리하게 사용된다.

[0191] 포유동물 숙주 세포 내의 벡터로부터의 항체 전사는 프로모터가 숙주 세포 시스템과 상용성일 경우 바이러스, 예를 들어 폴리오마 바이러스, 조류폭스 바이러스, 아데노바이러스 (예를 들어 아데노바이러스 2), 소 파필로마 바이러스, 조류 육종 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스 및 가장 바람직하게는 원숭이 바이러스 40 (SV40)의 게놈으로부터, 이종 포유동물 프로모터, 예를 들어 액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터로부터, 열 충격 프로모터로부터 얻은 프로모터에 의해 조절된다.

[0192] SV40 바이러스의 초기 및 후기 프로모터는 또한 SV40 바이러스 복제 기점을 포함하는 SV40 제한 단편으로서 편리하게 얻는다. 인간 사이토메갈로바이러스의 최조기 (immediate early) 프로모터는 HindIII E 제한 단편으로서 편리하게 얻는다. 소 파필로마 바이러스를 벡터로서 사용하는 포유동물 숙주에서 DNA를 발현하기 위한 시스템은 미국 특허 4,419,446에 기재되어 있다. 이 시스템의 변형은 미국 특허 4,601,978에 기재되어 있다.

또한, 단순 포진 바이러스로부터 티미딘 키나제 프로모터의 조절 하에 마우스 세포에서 인간 베타-인터페론 cDNA의 발현에 대해서는 문헌 [Reyes et al., Nature 297: 598-601 (1982)]을 참조한다. 별법으로, 라우스 (rous) 육종 바이러스의 긴 말단 반복체가 프로모터로서 사용될 수 있다.

[0193] (v) 인핸서 엘리먼트 성분

[0194] 보다 고등한 진핵세포에 의한 본 발명의 항체를 코딩하는 DNA의 전사는 종종 인핸서 서열을 벡터 내로 삽입함으로써 증가된다. 많은 인핸서 서열이 현재 포유동물 유전자 (글로빈, 엘라스타제, 알부민, 알파-페토단백질 및 인슐린)로부터 공지되어 있다. 그러나, 일반적으로 진핵 세포 바이러스로부터의 인핸서를 사용할 것이다. 그 예는 복제 기점의 하류 쪽의 SV40 인핸서 (bp 100-270), 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점 하류 쪽의 폴리오마 인핸서 및 아데노바이러스 인핸서를 포함한다. 또한, 당단백질 프로모터의 활성화를 위한 인핸서 엘리먼트는 문헌 [Yaniv, Nature 297: 17-18 (1982)]을 참조한다. 인핸서는 위치 5' 또는 3'에서 항체 코딩 서열까지 벡터 내로 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터부터 부위 5'에 위치한다.

[0195] (vi) 전사 종결 성분

[0196] 진핵 숙주 세포 (효모, 진균, 곤충, 식물, 동물, 인간 또는 다른 다세포 유기체로부터의 유핵 (nucleated) 세포)에 사용되는 발현 벡터도 전사 종결 및 mRNA 안정화에 필요한 서열을 포함할 것이다. 상기 서열은 진핵 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5' 및 때때로 3' 비번역 영역으로부터 통상 얻을 수 있다. 이들 영역은 항체를 코딩하는 mRNA의 비번역 부분 내의 폴리아데닐화 단편으로서 전사되는 뉴클레오티드 세그먼트를 포함한다. 한 유용한 전사 종결 성분은 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 영역이다. WO94/11026 및 본원에 개시된 발현 벡터를 참조한다.

[0197] (vii) 숙주 세포의 선택 및 형질전환

[0198] 본원에서 벡터 내에 DNA를 클로닝하거나 발현시키기 위한 적합한 숙주 세포는 상기한 원핵생물, 효모 또는 고등 진핵생물 세포이다. 본 목적에 적합한 원핵생물은 진정세균, 예를 들어 그람 음성 또는 그람 양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아새 (Enterobacteriaceae), 예를 들어 에스케리치아 (Escherichia), 예를 들어, 이. 콜라이 (E. coli), 엔테로박터 (Enterobacter), 에르위니아 (Erwinia), 클렙시엘라 (Klebsiella), 프로테우스 (Proteus), 살모넬라 (Salmonella), 예를 들어, 살모넬라 티피무륨 (Salmonella typhimurium), 세라티아 (Serratia), 예를 들어, 세라티아 마르세스칸스 (Serratia marcescans) 및 시겔라 (Shigella), 및 바실리 (Bacilli), 예를 들어 비. 섭틸리스 (B. subtilis) 및 비. 리케이티포른티스 (B. licheitiforntis) (예를 들어, 1989년 4월 12일 공개된 DD 266,710에 개시된 비. 리케니포르미스 (B. licheniformis) 41P), 슈도모나스 (Pseudomonas), 예를 들어 피. 애루기노사 (P. aeruginosa) 및 스트렙토마이세스 (Streptomyces)를 포함한다. 하나의 바람직한 이. 콜라이 클로닝 숙주는 이. 콜라이 294 (ATCC 31,446)이지만, 다른 균주, 예를 들어 이. 콜라이 B, 이. 콜라이 X1776 (ATCC 31,537) 및 이. 콜라이 W3110 (ATCC 27,325)가 적합하다. 이들 예는 제한적인 것이 아니라 예시적인 것이다.

[0199] 원핵생물 외에, 진핵 미생물, 예를 들어 필라멘트성 진균 또는 효모가 항체-코딩 벡터에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로마이세스 세레비지아에 (Saccharomyces cerevisiae) 또는 보통의 제빵용 효모가 저등 진핵 숙주 미생물 사이에 가장 흔히 사용된다. 그러나, 많은 다른 속, 종 및 균주, 예를 들어 쉬조사카로마이세스폼베(Schizosaccharomyces pombe), 클루이베로마이세스 숙주, 예를 들어 케이. 락티스 (K. lactis), 케이. 프라길리스 (K. fragilis) (ATCC 12,424), 케이. 불가리쿠스 (K. bulgaricus) (ATCC 16,045), 케이. 위커라미 (K. wickeramii) (ATCC 24,178), 케이. 왈티 (K. waltii) (ATCC 56,500), 케이. 드로소필라룸 (K. drosophilarum) (ATCC 36,906), 케이. 테르모톨레란스 ((K. thermotolerans) 및 케이. 마르시아누스 (K. marxianus); 야로위아 (yarrowia) (EP 402,226); 피키아 파스토리스 (Pichia pastoris) (EP 183,070); 칸디다 (Candida); 트리코데르마 레에시아 (Trichoderma reesia (EP 244,234)); 뉴로스포라 크라사 (Neurospora crassa); 쉬바니오마이세스 (Schwanniomyces), 예를 들어 필라멘트성 진균, 예를 들어 뉴로스포라, 페니실리움 (Penicillium), 톨리포클라디움 (Tolypocladium) 및 아스퍼질러스 (Aspergillus) 숙주, 예를 들어 에이. 니둘란스 (nidulans) 및 에이. 니거 (niger)가 일반적으로 이용가능하고 본원에서 유용하다,

[0200] 글리코실화 항체 발현에 적합한 숙주 세포는 다세포성 유기체로부터 유래한다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 많은 바큘로바이러스 균주 및 변이체 및 숙주, 예를 들어 스포돕테라 프루기페르다 (Spodoptera frugiperda; 쐐기벌레), 아에데스 아에깁티 (Aedes aegypti, 모기), 아에데스 알보픽투스 (albopictus, 모기), 드로소필라 멜라노가스터 (Drosophila melanogaster, 과일파리), 및 봄빅스 모리 (Bombyx mori)로부터의 대응하는 허용되는 곤충 숙주 세포가 확인되었다. 형질감염을 위한 다양한 바이러스 균주, 예를 들어 오토그라파 칼리포르니카 (Autographa californica) NPV의 L-1 변이체 및 봄빅스 모리 NPV의 Bm-5 균주가 이용가능하고, 상기 바이러스는 특히 스포돕테라 프루기페르다 세포의 형질감염을 위해 본 발명에 따라 본원에서 바이러스로서 이용할 수 있다. 면화, 옥수수, 감자, 대두, 페튜니아, 토마토 및 감자의 식물 세포 배양액도 숙주로서 이용할 수 있다.

[0201] 그러나, 척추동물 세포가 가장 관심의 대상이 되어 왔고, 배양 (조직 배양)에서 척추동물 세포의 증식은 일상적인 방법이 되었다. 유용한 포유동물 숙주 세포의 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 라인 (COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 라인 (현탁 배양으로 성장을 위해 서브클로닝된 293 또는 293 세포들 (Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1997)); 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 중국 햄스터 난소 세포/-DHFR (CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980); 마우스 세르톨리 세포 (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL 1587); 인간 경부 암세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐세포 (W138, ATCC CCL 75), 인간 간세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 (Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383: 44-68 (1982)); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암세포주 (Hep G2)이다.

[0202] 숙주 세포는 항체 생산을 위한 상기한 발현 또는 클로닝 벡터를 사용하여 형질전환시키고, 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선택하거나 또는 목적하는 서열을 코딩하는 유전자를 증폭시키기 위해 적절하게 변형된 통상의 영양 배지에서 배양한다.

[0203] (viii) 숙주 세포 배양

[0204] 본 발명의 항체를 생산하기 위해 사용된 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양할 수 있다. 상업적으로 이용가능한 배지, 예를 들어 햄 (Ham's) F10 (Sigma), 최소 영양 배지 (MEM, Sigma), RPMI-1640 (Sigma) 및 둘베코 (Dulbecco's) 개질 이글 (Eagle's) 배지 (DMEM, Sigma)가 숙주 세포를 배양하기에 적합하다. 또한, 문헌 [Ham et al., Meth. Enz. 58:44 (1979), Barnes et al., Anal. Biochem. 102:225 (1980)], 미국 특허 4,767,704; 4,657,866; 4,927,762; 4,560,655; 또는 5,122,469; WO 90/03430; WO 87/00195; 또는 미국 특허 Re. 30,985에 설명된 임의의 배지를 숙주 세포를 위한 배양 배지로서 사용할 수 있다. 임의의 이들 배지는 필요하다면 호르몬 및(또는) 다른 성장 인자 (예를 들어, 인슐린, 트랜스페린 또는 외피 성장 인자), 염 (예를 들어, 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 버퍼 (예를 들어 HEPES), 뉴클레오티드 (예를 들어, 아데노신 및 티미딘), 항생제 (예를 들어, GENTAMYCIN (등록상표) 약물), 미량 원소 (보통 마이크로몰 범위의 최종 농도로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨) 및 글루코스 또는 동등 에너지원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필수 보충물이 또한 당업계의 숙련인에게 잘 알려진 적절한 농도로 포함될 수 있다. 배양 조건, 예를 들어 온도, pH 등은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것이며, 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0205] (ix) 항체 정제

[0206] 재조합 기술을 사용할 때, 항체는 세포내, 주변 세포질 공간에 생산되거나 배지 내로 직접 분비될 수 있다. 항체가 세포내 생산되면, 제1 단계로서, 입자형 파편, 숙주 세포 또는 용해된 단편은 예를 들어 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. 문헌 [Carter et al. Bio/Technology 10: 163-167 (1992)]에는 이. 콜라이의 주변 세포질 공간에 분비되는 항체를 단리하기 위한 절차가 설명되어 있다. 간단히 설명하면, 세포 페이스트는 아세트산 나트륨 (pH 3.5), EDTA 및 페닐메틸술포닐플루오라이드 (PMSF)의 존재 하에 약 30분에 걸쳐 해동된다. 세포 파편은 원심분리에 의해 제거될 수 있다. 항체가 배지 내로 분비되는 경우, 상기 발현 시스템으로부터의 상등액을 일반적으로 먼저 상업적으로 이용가능한 단백질 농축 필터, 예를 들어, Amicon 또는 Millipore Pellicon 한외여과 유닛을 사용하여 농축시킨다. 단백분해를 억제하기 위해 프로테아제 억제제, 예를 들어 PMSF가 임의의 선행 단계에서 포함될 수 있고, 우발적인 오염물의 성장을 방지하기 위해 항생제가 포함될 수 있다.

[0207] 세포로부터 제조된 항체 조성물은 예를 들어, 히드록실아파티트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 및 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제할 수 있고, 친화도 크로마토그래피가 바람직한 정제 기술이다. 친화도 리간드로서 단백질 A의 적합성은 항체 내에 존재하는 임의의 면역글로불린 Fc 도메인의 종 및 아이소타입에 의존한다. 단백질 A가 인간 γ1, γ2 또는 γ4 중쇄에 기초된 항체를 정제하기 위해 사용될 수 있다 (Lindmark et al. J. Immunol. Meth. 62: 1-13 (1983)). 단백질 G는 모든 마우스 아이소타입 및 인간 γ3에 대해 추천된다 (Guss et al. EMBO J. 5: 15671575 (1986)). 친화도 리간드가 부착되는 매트릭스는 가장 종종 아가로스가지만, 다른 매트릭스도 이용가능하다. 기계적 안정성 매트릭스, 예를 들어 제어 공극 유리 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠이

아가로스를 사용하여 달성될 수 있는 것보다 더 빠른 유동 속도와 더 짧은 처리 시간을 허용한다. 항체가 C_H3 도메인을 포함하는 경우, Bakerbond ABX (등록상표) 수지 (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ)가 정제에 유용하다. 단백질 정제를 위한 다른 기술, 예를 들어 이온-교환 컬럼 상의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 상의 크로마토그래피, 헤파린 세파로스 (등록상표) 상의 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 수지 (예를 들어 폴리아스파르트산 컬럼) 상의 크로마토그래피, 크로마토포커싱 (chromatofocusing), SDS-PAGE, 및 황산암모늄 침전도 회수되는 항체에 따라 사용될 수 있다.

[0208] 임의의 예비 정제 단계(들) 후에, 목적하는 항체 및 오염물을 포함하는 혼합물은 pH 약 2.5-4.5에서, 바람직하게는 낮은 염 농도 (예를 들어, 약 0-0.25M 염)에서 수행되는 저pH 소수성 상호작용 크로마토그래피에 적용될 수 있다.

[0209] C. 제약 제제

[0210] 항체의 치료 제제는 보관을 위해 목적하는 정도의 순도를 갖는 항체를 선택적인 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합하여 동결건조 제제 또는 수성 용액의 형태로 제조한다. 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용되는 용량 및 농도에서 수여자에게 무독성이고, 버퍼, 예를 들어 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 및 메티오닌; 방부제 (예를 들어 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예를 들어 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 시클로헥사놀; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10 이하의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 단당류, 이당류, 및 다른 탄수화물, 예를 들어 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린; 킬레이팅제, 예를 들어 EDTA; 당, 예를 들어 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예를 들어 나트륨; 금속 착체 (예를 들어, Zn-단백질 착체); 및(또는) 비이온계 계면활성제, 예를 들어 TWEEN(등록상표), PLURONICS(등록상표) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

[0211] 본원에서 제제는 또한 치료되는 특정 증상에 필요한 1종 이상의 활성 화합물, 바람직하게는 서로 유해한 영향을 주지 않는 보완 활성을 갖는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가로 면역억제제를 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이들 분자는 의도하는 목적에 효과적인 양으로 함께 존재하는 것이 적합하다.

[0212] 활성 성분은 또한 예를 들어 액적 형성 기술 또는 계면 중합에 의해 제조되는 각각 콜로이드성 약물 전달계 (예를 들어, 리포좀, 알부민 미세구, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀젼 내의 마이크로캡슐, 예를 들어 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기술되어 있다.

[0213] 생체내 투여를 위해 사용하는 제제는 멸균되어야 한다. 이는 멸균 여과 멤브레인을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다.

[0214] 지연 방출 제제를 제조할 수 있다. 지연 방출 제제의 적합한 예는 성형 용품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태인 항체 함유 고상 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 지연 방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락타이드 (미국 특허 3,773,919), L-글루탐산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예를 들어 LUPRON DEPOT(등록상표) (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 이루어진 주사가능 마이크로스피어), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다. 중합체, 예를 들어 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산은 100일에 걸쳐 분자의 방출을 가능하게 하지만, 특정 히드로겔은 보다 단기간 동안 단백질을 방출한다. 캡슐화된 항체가 장기간 동안 그 내부에 유지될 때, 항체는 37℃에서 습기에 노출되어 변성 또는 응집하여 생물학적 활성을 상실하고, 가능하게는 면역원성이 변경될 수 있다. 합리적인 전략은 수반되는 메카니즘에 따라 안정화를 고안할 수 있다. 예를 들어, 티오-디술파이드 상호 교환을 통해 분자간 S-S 결합 형성이 되도록 하는 응집 메카니즘이 밝혀질 경우, 안정화는 술프히드릴 잔기의 변형, 산성 용액으로부터의 동결건조, 습기 함량의 조절, 적절한 첨가제의 사용 및 특이적 중합체 매트릭스 조성물의 개발에 의해 달성할 수 있다.

[0215] D. 항체에 대한 비치료적 용도

[0216] 본 발명의 항체는 친화도 정제제로서 사용할 수 있다. 본 공정에서, 항체를 당업계에 잘 알려진 방법을 이용하여 Sephadex 수지 또는 여과지와 같은 고체상에 고정화시킨다. 고정화 항체를 정제하려는 항원을 함유하는 시료와 접촉시킨 후, 고정화 항체에 결합된 정제하려는 항원을 제외한 시료 내의 실질적으로 모든 물질을 제거시킬 적합한 용매로 지지체를 세척한다. 마지막으로, 지지체를 항체로부터 항원을 유리시킬 다른 적합한 용매, 예를 들어 글리신 버퍼, pH 5.0으로 세척한다.

[0217] 본 발명의 항체는 또한 진단 분석, 예를 들어 특이적 세포, 조직, 또는 혈청에서 목적하는 항원의 발현 검출에 유용할 수 있다.

[0218] 진단 용도를 위해, 항체는 일반적으로 검출가능 잔기로 표지될 것이다. 많은 표지가 이용가능하고, 일반적으로 다음 범주로 분류될 수 있다.

[0219] (a) 방사성 동위원소, 예를 들어 ^{35}S, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H 및 ^{131}I. 항체는 문헌 [예를 들어 Current Protocols in Immunology Volumes 1 and 2, Coligen et al. Ed. Wiley-Interscience, New York, New York, Pubs. (1991)]에 기재된 기술을 사용하여 방사성 동위원소로 표지할 수 있고, 방사성은 신틸레이션 계수를 사용하여 측정할 수 있다.

[0220] (b) 형광 라벨, 예를 들어 희토류 킬레이트 (유로퓸 킬레이트) 또는 플루오레세인 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 단실, 리사민 (Lissamine), 파이코에리트린 및 텍사스 레드 (Texas Red)가 이용가능하다. 형광 라벨은 예를 들어 문헌 [Current Protocolsin Immunology, 상기 문헌]에 개시된 기술을 사용하여 항체에 컨쥬게이팅될 수 있다. 형광은 형광계를 사용하여 정량할 수 있다.

[0221] (c) 다양한 효소-기질 라벨이 이용가능하고, 미국 특허 4,275,149에서는 이들 중 일부를 제공한다. 효소는 일반적으로 발색 기질의 화학적 변경을 촉매하며, 이는 다양한 기술을 이용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 효소는 기질에서 색 변화를 촉매할 수 있고, 이는 분광광도계로 측정할 수 있다. 별법으로, 효소는 기질의 형광 또는 화학발광을 변경시킬 수 있다. 형광의 변화를 정량하기 위한 기술은 상기하였다. 화학발광 기질은 화학 반응에 의해 전기적으로 여기된 다음, 측정할 수 있는 (예를 들어, 화학발광분석기를 사용하여) 광을 방출하거나 형광 수여체에 에너지를 공여한다. 효소 표지의 예는 루시페라제 (예, 개똥벌레 루시페라제 및 세균 루시페라제; 미국 특허 4,737,456), 루시페린, 2,3-디히드로프탈라진디온, 말레이트 데하이드로게나제, 우레아제, 퍼옥시다제, 예를 들어 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO), 알칼린 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제 (예를 들어, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제), 헤테로시클릭 옥시다제 (예를 들어 우리카제 및 크산틴 옥시다제), 락토퍼옥시다제, 마이크로퍼옥시다제 등을 포함한다. 효소를 항체에 컨쥬게이팅시키는 기술은 문헌 [O'Sullivan et al., Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Method in Enzym. (ed J. Langone & H. Van Vunakis), Academic press, New York, 73: 147-166 (1981)]에 기재되어 있다.

[0222] 효소-기질 조합의 예는 예를 들어:

[0223] (i) 기질로서의 수소 퍼옥시다제와 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO), 여기서 수소 퍼옥시다제는 염료 전구체 (예를 들어, 오르토페닐렌 디아민 (OPD) 또는 3,3', 5,5'-테트라메틸 벤지딘 염산염 (TMB))를 산화시킨다;

[0224] (ii) 발색 기질로서의 파라-니트로페닐 포스페이트와 알칼리성 포스파타제 (AP); 및

[0225] (iii) 발색 기질 (예를 들어, p-니트로페닐-베타-D-갈락토시다제) 또는 형광 기질 4-메틸움벨리페릴-베타-D-갈락토시다제와 베타-D-갈락토시다제 (베타-D-Gal)

[0226] 를 포함한다.

[0227] 많은 다른 효소-기질 조합물이 당업계의 숙련인에게 이용가능하다. 이들의 일반적인 리뷰를 위해, 미국 특허 4,275,149 및 4,318,980를 참조한다.

[0228] 때때로, 표지는 항체에 간접적으로 컨쥬게이팅된다. 당업자는 이를 달성하는 다양한 기술을 알고 있을 것이다. 예를 들어, 항체는 비오틴과 컨쥬게이팅될 수 있고, 상기 표지의 3개의 넓은 범위 중의 어떠한 표지도 아비딘과, 또는 그 반대 형태로 컨쥬게이팅될 수 있다. 비오틴은 아미딘에 선택적으로 결합하고, 따라서, 표지는 상기 간접적인 방식으로 항체에 컨쥬게이팅될 수 있다. 별법으로, 표지와 항체의 간접적인 컨쥬게이팅을 달성하기 위해서, 항체는 작은 합텐 (예를 들어, 디곡신)과 컨쥬게이팅되고, 상기한 상이한 표지 종류 중의 하나가 항-합텐 항체 (예를 들어, 항-디곡신 항체)와 컨쥬게이팅된다. 따라서, 표지와 항체의 간접적인 컨쥬게이팅

을 달성할 수 있다.

[0229] 본 발명의 다른 실시태양에서, 항체는 표지될 필요가 없고, 그의 존재는 항체에 결합하는 표지된 항체를 사용하여 검출할 수 있다.

[0230] 본 발명의 항체는 임의의 공지의 분석 방법, 예를 들어 경쟁 결합 분석, 직접 및 간접 샌드위치 분석, 및 면역침전 분석에 사용할 수 있다 [Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Technologies pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987)].

[0231] 경쟁 결합 분석은 제한된 양의 항체와 결합하기 위해 시험 시료와 경쟁하는 표지된 표준물질의 능력에 의존한다. 시험 시료 내의 항원의 양은 항체에 결합하는 표준물질의 양에 반비례한다. 결합하게 되는 표준물질의 양의 결정을 촉진하기 위해서, 항체는 표준물질과 항체에 결합하는 분석물이 결합하지 않은 표준물질 및 분석물로부터 편리하게 분리될 수 있도록 일반적으로 경쟁 전후에 불용성이다.

[0232] 샌드위치 분석은 2개의 항체의 사용을 수반하고, 각각의 항체는 검출되는 단백질의 상이한 면역원 부분, 또는 에피토프에 결합할 수 있다. 샌드위치 분석에서, 시험 시료 분석물은 고체 지지체 상에 고정화된 제1 항체에 의해 결합되고, 그 후 제2 항체가 분석물에 결합하여 불용성 3-부분 복합체를 형성한다. 예를 들어, 미국 특허 4,376,110를 참조한다. 제2 항체는 그 자체가 검출가능 잔기로 표지될 수 있거나 (직접 샌드위치 분석) 또는 검출가능 잔기로 표지된 항-면역글로불린 항체를 사용하여 측정할 수 있다 (간접 샌드위치 분석). 예를 들어, 샌드위치 분석의 한 유형은 ELISA 분석이고, 이 경우 검출가능 잔기는 효소이다.

[0233] 면역조직화학의 경우, 종양 샘플은 신선하거나 동결된 것일 수 있거나, 파라핀에 함침되어 방부제, 예를 들어 포르말린으로 고정될 수 있다.

[0234] 또한, 항체는 생체내 진단 분석에 이용될 수 있다. 일반적으로, 항체는 방사성 핵종 (예를 들어 ^{111}In, ^{99}Tc, ^{14}C, ^{131}I, ^{125}I, ^{3}H, ^{32}P 또는 ^{35}S) 또는 섬광조영술을 사용하여 종양을 편재화할 수 있는 염료로 표지된다.

[0235] 한 실시태양에서, 생물학적 시료(예를 들어, 조직, 혈액, 혈청, 척수액) 또는 준비한 생물학적 시료 내의 VEGF 검출 방법은 본 발명의 항체를 시료와 접촉시키고, 시료 내의 VEGF에 결합된 항-VEGF 항체를 관찰하거나 시료 내의 VEGF에 결합된 항-VEGF 항체의 양을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시태양에서, 개체에서 VEGF를 검출하는 방법은 본 발명의 항체를 개체 (예를 들어, 인간, 마우스, 토끼, 래트 등)에 투여하고, 개체 내의 VEGF에 결합된 항-VEGF 항체를 관찰하거나 개체 내의 VEGF에 결합된 항-VEGF 항체의 양을 측정하는 단계를 포함한다.

[0236] E. 진단 키트

[0237] 편의상, 본 발명의 항체는 키트, 즉, 진단 분석을 수행하기 위한 지시서를 갖는 소정량의 시약의 포장된 조합물로 제공할 수 있다. 항체가 효소로 표지되는 경우, 키트는 효소에 의해 요구되는 기질 및 보조인자 (예를 들어, 검출가능 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)를 필요로 할 것이다. 또한, 다른 첨가제, 예를 들어 안정화제, 버퍼 (예를 들어, 차단 버퍼 또는 용해 버퍼) 등이 포함될 수 있다. 상이한 시약의 상대량은 분석의 감도를 실질적으로 최적화하는 시약 용액의 농도를 제공하기 위해 크게 상이할 수 있다. 특히, 시약은 용해시에 적절한 농도를 갖는 시약 용액을 제공하는 부형제를 포함하여 일반적으로 동결건조된 건조 분말로서 제공될 수 있다.

[0238] F. 항체의 생체내 용도

[0239] 본 발명의 항체는 포유동물을 치료하기 위해 사용될 수 있는 것이 고려된다. 한 실시태양에서, 항체는 예를 들어 전임상 데이타를 얻기 위해 비인간 포유동물에 투여된다. 치료되는 예시적인 비인간 포유동물은 전임상 연구가 수행되는 비인간 영장류, 개, 고양이, 설치류 및 다른 포유동물을 포함한다. 이들 포유동물은 항체로 치료되는 질병에 대해 확립된 동물 모델일 수 있거나, 또는 목적하는 항체 독성 연구에 사용될 수 있다. 이들 각각의 실시태양에서, 투여량 단계적 확대 연구를 포유동물에서 수행할 수 있다. 항체가 항-VEGF 항체인 경우, 예를 들어 고형 종양 모델에서 숙주 설치류에 투여될 수 있다.

[0240] 이에 추가하여, 또는 별법으로, 항체는 인간, 예를 들어 항체 투여로부터 잇점을 얻을 수 있는 질병 또는 질환 환자의 치료에 사용된다. 항체로 치료될 수 있는 질환은 많고, 비정상적 혈관신생, 예를 들어 과도하거나, 부적절하거나 또는 비제어된 혈관신생에 의해 발생하거나 악화되는 질병을 포함한다. 예를 들어, 상기 질환은 암, 예를 들어 결장직장암 및 NSCLS 및 상기한 다른 질병 및 염증성 질병, 예를 들어 류마티스성 관절염 및 상

기한 다른 질병을 포함한다.

[0241] 하기 문헌은 임파종 및 CLL, 이들의 진단, 치료 및 치료 효능을 평가하기 위한 표준 의료 과정을 설명하고 있다: Canellos GP, Lister, TA, Sklar JL: The Lymphomas. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1998; van Besien K and Cabanillas, F: Clinical Manifestations, Staging and Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma, Chap. 70, pp 1293-1338, in: Hematology, Basic Principles and Practice, 3rd ed. Hoffman et al. (editors). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 및 Rai, K and Patel, D: Chronic Lymphocytic Leukemia, Chap. 72, pp 1350-1362, in: Hematology, Basic Principles and Practice, 3rd ed. Hoffman et al. (editors). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000. 자가면역 또는 자가면역 관련 질병의 치료 효능 또는 치료 성공을 평가하기 위한 파라미터는 적절한 질병의 전문의에게 공지되어 있을 것이다. 일반적으로, 전문의는 특정 질병의 신호 및 증상의 경감을 조사할 것이다. 다음은 그 예이다.

[0242] 한 실시태양에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 류마티스성 관절염 치료에 유용하다. RA는 관절 파괴 및 궁극적으로 관절 기능의 저하를 야기하는 다수의 관절의 염증, 연골 손실 및 골 미란이라는 특징을 갖는다. 부가적으로, RA는 전신성 질병이므로, 이는 다른 조직, 예를 들어 폐, 눈 및 골수에 영향을 끼칠 수 있다.

[0243] VEGF 결합 항체는 초기 RA의 환자에서 제1선 요법으로서 (즉, 메토트렉세이트 (MTX) 나이브) 또는 예를 들어 MTX 또는 시클로포스파미드와 조합하여 사용될 수 있다. 또는, 항체는 DMARD 및(또는) MTX 불응성인 환자에 대해 제2선 요법으로서, 예를 들어 MTX와 조합하여 치료에서 사용될 수 있다. 한 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 VEGF 결합 항체는 DMARD 및(또는) MTX 불응성인 포유동물에게 투여된다. 항-VEGF 항체는 관절 손상을 예방하고 제어하고, 구조적 손상을 지연시키며, RA에서 염증과 관련된 통증을 감소시키고, 일반적으로 중정도 내지 중증 RA에서 징후와 증상을 감소시키기 위해 유용하다. RA 환자는 RA를 치료하는데 사용된 다른 약물을 사용한 치료 전후 또는 치료와 함께 본 발명의 항-VEGF 항체를 사용하여 치료받을 수 있다 (아래 조합 치료 참조). 한 실시태양에서, 질병-변형 항류마티스약에 이전에 실패하고(하거나) 메토트렉세이트 단독치료에 부적절하게 반응한 환자가 항-VEGF 결합 항체를 사용하여 치료된다. 다른 실시태양에서, 환자에게 본 발명의 항-VEGF 항체 + 시클로포스파미드 또는 항-VEGF 결합 항체 + 메토트렉세이트를 투여한다.

[0244] RA에서 치료 효능을 평가하는 한 방법은 American College of Rheumatology (ACR) 기준에 기초하며, 이는 특히 약하고 부은 관절에서의 개선%를 측정한다. RA 환자는 항체 치료 없이 (예, 치료전 기준선) 또는 위약을 사용한 치료에 비해, 예를 들어 ACR 20 (20% 개선)에서 채점될 수 있다. 항체 치료의 효능을 평가하는 다른 방법은 X-선 채점, 예를 들어 구조적 손상, 예를 들어 골 미란 및 관절강 협착을 채점하기 위해 사용된 Sharp X-선 채점을 포함한다. 환자는 또한 치료 동안 또는 치료 후 Health Assessment Questionnaire [HAQ] 스코어, AIMS 스코어, SF-36으로 기능 손상의 예방 또는 개선에 대해 평가할 수 있다. ACR 20 기준은 허약한 (고통스러운) 관절 카운트와 부은 관절 카운트의 20% 개선 및 하기 5가지의 추가의 측정치 중 적어도 3개의 20% 개선을 포함할 수 있다.

[0245] 1. 가시적 아날로그 스케일 (VAS)에 의한 환자의 고통 평가,

[0246] 2. 환자의 질병 활성의 포괄적인 평가 (VAS),

[0247] 3. 의사의 질병 활성의 포괄적인 평가 (VAS),

[0248] 4. Health Assessment Questionnaire에 의해 측정한 환자의 자가평가 손상, 및

[0249] 5. 급성기 반응물, CRP 또는 ESR.

[0250] ACR 50 및 70은 유사하게 정의된다. 바람직하게는, 환자에게 본 발명의 항-VEGF 결합 항체를 단독으로 또는 류마티스성 관절염 치료를 위한 다른 약제와 함께 적어도 ACR 20, 바람직하게는 적어도 ACR 30, 보다 바람직하게는 적어도 ACR50, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 ACR 70, 가장 바람직하게는 적어도 ACR 75 이상의 스코어를 달성하기 위해 효과적인 양으로 투여된다.

[0251] 건선성 관절염은 특유하고 독특한 방사선영상 특징을 갖는다. 건선성 관절염에서, 관절 침식 및 관절강 협착도 Sharp 스코어로 평가할 수 있다. 본원에서 개시되는 항-VEGF 결합 항체는 관절 손상을 예방하고 질환의 징후 및 증상을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0252] 항체는 비경구, 피하, 복강내, 폐내 및 비강내, 및 국소 면역억제 치료를 위해 원한다면 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단으로 투여된다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 추가로, 항체는 적합하게는 특히 감소하는 용량의 항체의 펄스 주입에 의해 투여된다. 바람직하게는 투

약은 부분적으로 투여가 단기간인지 장기간인지에 따라 주사, 가장 바람직하게는 정맥내 또는 피하 주사에 의해 제공된다.

[0253] 질병의 예방 또는 치료를 위해, 적절한 투여량의 항체는 치료되는 질병의 종류, 질병의 심도 및 과정, 항체가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는 지의 여부, 이전에 시행된 요법, 항체에 대한 환자의 임상력 및 반응, 의사의 판단에 따라 결정될 것이다. 항체는 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐서 적절하게 투여된다.

[0254] 질병의 종류 및 심도에 따라, 약 1 ㎍/kg 내지 15 mg/kg (예를 들어, 0.1-20 mg/kg)의 항체가 예를 들어 하나 이상의 별개의 투여에 의해 또는 연속 주입에 의해서인지에 따라 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 투여량이다. 일반적인 1일 투여량은 상기 언급된 인자들에 따라 약 1 ㎍/kg 내지 100 mg/kg 이상일 수 있다. 상태에 따라 수일에 걸쳐 또는 더 긴 기간에 걸친 반복 투여를 위해, 치료는 질병 증상의 요구되는 억제가 발생할 때까지 유지된다. 그러나, 다른 투여 요법도 유용할 수 있다. 상기 요법의 진행은 종래의 기술 및 분석에 의해 용이하게 모니터링된다. 항-LFA-1 또는 항-ICAM-1 항체의 예시적인 투여 요법은 WO 94/04188에 개시되어 있다. 암 치료를 위한 투여법 및 치료 조합법의 예는 미국 가출원 60/474480 (2003년 5월 30일 출원)에 기재되어 있다.

[0255] 항체 조성물은 우수 의료 실무에 따른 방식으로 제제화, 투여 단위화 및 투여될 것이다. 이러한 측면에서 고려 인자는 치료되는 특정 질환, 치료되는 특정 포유동물, 개인 환자의 임상 상태, 질환의 원인, 약제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케쥴, 및 의사에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 투여되는 항체의 "치료 유효량"은 상기 고려 사항에 의해 조절되고, 질병 또는 질환의 예방, 경감 또는 치료에 필요한 최소량이다. 항체는 그럴 필요는 없지만, 임의로 문제되는 질환의 예방 또는 치료에 현재 사용되는 하나 이상의 약제와 함께 제제화된다. 유효량의 상기 제제는 제제에 존재하는 항체의 양, 질환 또는 치료의 유형 및 상기 논의한 다른 인자에 의해 결정된다. 이들은 일반적으로 상기 사용한 동일한 투여량 및 투여 경로 또는 지금까지 사용된 투여량의 약 1 내지 99%로 사용된다. 일반적으로, 질병 또는 질환의 경감 또는 치료는 질병 또는 질환에 관련된 하나 이상의 증상 또는 의학적 문제의 완화를 수반한다. 암의 경우, 치료 유효량의 약물은 암 세포수의 감소, 종양 크기의 감소, 주변 기관으로의 암 세포 침투의 억제 (즉, 어느 정도의 감소 및(또는) 중지); 종양 전이의 억제 및(또는) 어느 정도 종양 성장의 억제 및(또는) 암과 관련된 하나 이상의 증상의 어느 정도의 경감 중의 하나 또는 다수의 효과를 달성할 수 있다. 약물이 성장을 방지하고(하거나) 존재하는 암 세포를 괴사시킬 수 있는 점에서, 세포증식억제성 및(또는) 세포독성일 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 환자 또는 포유동물에서 질병 또는 질환의 발현 또는 재발을 방지하기 위해 사용될 수 있다.

[0256] G. <u>제조품</u>

[0257] 본 발명의 다른 실시태양에서, 상기한 질환의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조품을 제공한다. 제조품은 용기 및 라벨을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 시린지 및 시험관을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예를 들어 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 질병 치료에 효과적인 조성물을 보유하고, 멸균 진입구를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 찌를 수 있는 스토퍼 (stopper)를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 조성물 내의 활성제는 항체이다. 용기 상 또는 용기에 연결된 라벨은 조성물이 선택된 질병을 치료하기 위해 사용되는 것을 나타낸다. 제조품은 제약학적으로 허용되는 버퍼, 예를 들어 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 제조품은 다른 버퍼, 희석제, 필터, 바늘, 시린지, 및 사용 지시서를 갖는 포장 삽입물을 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0258] 본 출원에서 이익을 주장하는 미국 가출원 USSN 60/491,877 (2003년 8월 1일 출원); USSN 60/516,495 (2003년 11월 1일 출원); USSN 60/570,912 (2004년 5월 12일 출원); USSN 60/571,239 (2004년 5월 13일 출원); USSN 60/576,315 (2004년 6월 1일 출원); 및 USSN 60/580,757 (2004년 6월 18일 출원)의 전문을 참고로 포함한다.

[0259] 다음 실시예는 단지 본 발명의 실행을 예시하려는 의도이며 제한의 의미로 제공되는 것은 아니다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 참고로 전문을 명백히 포함한다.

[0260] <u>실시예</u>

[0261] 합성 항체 파지 라이브러리의 생성

[0262] 일반적으로, 레퍼토리의 공급원에 의해 구분되는 2 종류의 조합 항체 라이브러리가 개발되었다. 지금까지의 대부분의 라이브러리는 그의 다양성의 공급원으로서 천연 레퍼토리를 사용한 "천연" 항체 라이브러리이고, 여기서 나이브 또는 면역화 동물 또는 인간으로부터의 면역 세포의 메세지 RNA로서 유전자를 증폭시키고 파지 디스플레

이 또는 다른 디스플레이 기술, 예를 들어 리보좀 또는 효모 디스플레이를 위한 벡터 내로 클로닝하였다. 천연 항체는 보통 다수 프레임워크를 갖고, 이는 가변 CDR 서열 및 경쇄 및 중쇄의 재조합과 함께 라이브러리의 다양성을 구성한다. 레퍼토리가 일반적으로 라이브러리 크기보다 더 크므로, 라이브러리의 크기는 라이브러리의 성능을 결정하였다 (marks et al). 반면, 합성 라이브러리는 다양성이 디자인되어 합성 DNA를 갖는 라이브러리 내로 확입되는 라이브러리의 새로운 파생물이다. 단일 또는 다수 프레임워크가 사용되었다. 단일 프레임워크 라이브러리에 있어서, 다양성의 공급원은 오로지 다양성 CDR 루프를 생성하기 위해 디자인된 합성 DNA의 다의성에 의존한다. 라이브러리의 다양성 디자인 및 크기는 모두 라이브러리 성능에 중요하며, 이는 라이브러리로부터 발견된 항체의 친화도로 측정될 수 있다.

[0263] 본 발명자들은 단일 프레임워크의 주형 상에 합성 항체 파지 라이브러리를 제작하는 방법을 개발하였다. 용매 노출된 또는 Kabat 데이타베이스에 따른 천연 항체 레퍼토리에서 고도 가변성인 CDR 루프로부터 잔기를 선택하였고, 테일러링된 코돈을 사용하여 천연 다양성을 모방함으로써 랜덤화시켰다. 천연 항체들 사이에서 항원과 주요 결합 상호작용에 종종 기여하는 중쇄에 대한 랜덤화를 제한하는 것을 또한 탐구하였고, 나이브 표적에 대한 바인더를 발견하기에 충분했다는 것을 발견하였다. 다양성을 제한하는 이유 중 하나는 DNA 다의성 및 실제 파지 라이브러리 크기 사이의 간격이 압도적으로 크지 않고 서열 공간이 충분한 밀도로 덮일 것이라는 점이다.

[0264] 제1 라이브러리는 단쇄 Fv (ScFv)의 포맷에서 랜덤화된 중쇄 및 고정된 경쇄를 갖는 인간화 4D5 프레임워크 상에 제작하였다. 항원 쥐 VEGF (mVEGF)를 표적화하기 위해, 많은 특유한 바인더를 발견하였다.

[0265] 이어서, 라이브러리는 일반적으로 천연 다양성을 밀접하게 모방하도록 CDR-H1 및 H2 또는 경쇄의 다양성을 미세 조정함으로써, 및 디스플레이의 Fab 포맷에서 CDR-H3의 다양성 디자인을 탐구함으로써 더욱 개선되었다. 상이한 종류의 항체 라이브러리의 설명에 대해서는 도 1을 참조한다. 유사한 크기의 CDR-H3의 상이한 디자인을 갖는 라이브러리가 서브 (sub)-nM 친화도를 갖는 hVEGF 및 mVEGF의 바인더를 생성시키는 것을 발견하였다. 이들 바인더의 친화도는 그들의 경쇄 CDR을 랜덤화시키는 제2 단계에 의해 pM 범위로 더욱 개선될 수 있다.

[0266] 단일 주형를 사용하여 합성 항체 라이브러리를 생성하기 위한 계획 및 방법의 상세한 내용에 대해서는 예를 들어, 전문을 본원에 참고로 포함한 미국 가출원 USSN 60/385,338 (2002년 6월 3일 출원)을 참조한다. 따라서, 인간 VEGF 및 마우스 VEGF 모두에 대해 고친화도를 갖는 신규한 항체가 단일 프레임워크 주형에 기초한 다양한 합성 항체 파지 라이브러리에서 발견될 수 있다.

[0267] 실시예 1 - G6 및 B20 유래 항체

[0268] (a) <u>고친화도 항-VEGF Fab 클론의 선택</u>

[0269] 고친화도 항-VEGF Fab 클론을 위한 선택 절차는 고체-지지된 및 용액-결합 분류의 다양한 조합으로 이루어졌다. 고체-지지된 분류에서, 항체 파지 라이브러리는 NUNC 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 상에 5 ㎍/ml의 농도로 코팅된 표적 항원으로 패닝(panning)하였다. 용액-결합 분류 방법에서, 파지 라이브러리는 용액 중에서 감소하는 농도의 비오티닐화 항원과 함께 인큐베이션하였고, 이어서 이를 96-웰 Maxisorp 플레이트 상에 코팅된 뉴트라비딘 (2~5 ㎍/ml)에 의해 포획하였다. 감소하는 농도는 보다 단단한 바인더를 채집하기 위한 패닝에서 보다 큰 엄격도를 허용하였다. 항원 mVEGF를 표적화하기 위해, 2-단계 분류 계획을 개발하였고, 단계 1에서, 강력한 바인더는 나이브 라이브러리로부터 고체-지지된 선택에 의해 단리되었고, 후속적으로 단계 2에서, 이들 보다 강한 친화도 바인더는 감소하는 표적 항원 농도를 사용하는 진행적 용액-결합 방법에 의해 보다 약한 것으로부터 단리될 수 있었다. 이들 바인더를 신속하게 스크리닝하기 위해, 초고속 (high throughput) 단일-스폿 경쟁 결합 ELISA를 사용하였다. 제3 분류 라운드 후, 각 라이브러리로부터 16개 클론을 스크리닝하기 위해 적은 양의 mVEGF (25 nM)를 본 분석에 적용하였다.

[0270] 고체-지지된 분류와 용액-결합 분류를 조합한 결과로서, 3개 Fab 클론, G6, B29 및 C3 (모두 NNK 라이브러리로부터)이 고친화도 바인더로서 확인되었다. 제5 분류 라운드 후, 전체 라이브러리는 G6 클론이 우세하게 존재하였다. 흥미롭게도, B20 (NVT 라이브러리로부터 유래된)은 용액-결합 분류 단독으로만 발견되었다. 이는 보다 많은 클론이 분류 방법의 상이한 계획에 의해 발견될 수 있음을 제시하며, 이는 상이한 클론에 대해 편향될 수 있다. 상이한 라이브러리 디자인을 사용하여, 구별되는 서열을 갖는 보다 많은 VEGF 결합 클론이 또한 확인되어야 한다. 구별되는 서열을 갖는 4개의 특유한 클론을 먼저 25℃에서 경쟁-결합 ELISA를 사용하여 쥐 및 인간 VEGF에 대한 결합 친화도에 대해 특성화하였다. 파지 결합 분석으로부터 IC50 데이타는 그들의 친화도의 추정치를 나타내고, G6은 인간 및 쥐 VEGF 모두에 대해 0.5-1 nM에서 IC50을 갖는 최고 친화도 바인더로서 확인되었다 (도 2).

[0271] (b) 활성 및 특성

[0272] 선택된 신규한 항-VEGF 항체의 특성 및 활성을 검사하기 위해 일련의 시험관내 분석을 수행하였다.

[0273] 에피토프 차단 분석

[0274] 먼저, 항체 파지 클론을 VEGF 상의 그들의 가능한 결합 에피토프에 대해 검사하였다. 파지-차단 분석을 사용하였고, 여기서 파지 클론 (일정 농도에서)의 mVEGF-코팅된 웰에 대한 결합은 각각 증가하는 농도에서 KDR의 완전 세포외 도메인 (ECD) 또는 Flt-1의 제2 도메인 ($Flt\text{-}1_{D2}$)의 존재 하에 측정되었다. KDR의 완전 ECD 또는 Flt-1는 7개의 면역글로불린-유사 도메인을 갖고, 제2 및 제3 도메인을 통해 VEGF에 결합한다. Flt-1의 제2 도메인은 단독으로 공개된 결정 구조 VEGF-VEGFR 복합체에 기초하여, VEGF 상에 공지의 에피토프로 VEGF에 2 nM의 Kd로 결합할 수 있다 (Wiesmann et al. (1997) Cell 91: 695-704). VEGF에 결합하는 KDR ECD의 Kd는 약 5 nM이다. 파지 상의 항체에 대한 에피토프가 수용체와 유의하게 겹치면, 수용체의 첨가를 증가시킴에 따라 파지 클론의 결합이 감소되는 것으로 예상하였다.

[0275] 이. 콜라이로부터 발현된 정제된 Fab를 사용하는 단백질 수준에서 수용체 차단 분석을 위해, (마우스 또는 인간 VEGF), VEGF 수용체를 바큘로바이러스 발현된 Fit-1 ECD 단편 (Ig 도메인 1-5) ($Flt\text{-}1_{D1\text{-}5}$)을 직접 코팅하여 플레이트에 고정화시키거나, 293 세포-발현된 KDR-Ig 융합체 (이는 Fcγ 융합체로서 KDR ECD (Ig 도메인 1-7)를 나타낸다)를 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 상에 코팅된 염소 항-인간 IgG Fcγ (Jackson ImmunoResearch Lab. West Grove, PA)을 사용하여 포획하고 0.5% BSA 및 0.02% Tween 20로 차단하였다. 비오티닐화 세균 발현된 hVEGF 또는 mVEGF를 0.2 nM에서 먼저 0.05% Tween20을 갖는 PBS (PBST) 중에 3배 연속 희석된 항-VEGF Fab, G6, Fab-12 (Avastin(등록상표) 항체의 Fab) 또는 Y0317과 함께 인큐베이션하였다. 실온에서 1시간 인큐베이션한 후, 혼합물을 VEGF 수용체가 고정화된 플레이트에 옮기고 10분 동안 인큐베이션하였다. 항-VEGF에 의해 차단된 VEGF-A를 VEGF 수용체 코팅된 웰을 사용하여 포획하고, 상기한 바와 같이 스트렙타비딘-HRP 컨쥬게이트에 의해 검출하고 TMB 기질로 현상하였다.

[0276] 도 3에 나타낸 바와 같이, 4개의 클론은 $Flt\text{-}1_{D2}$ 및 KDR에 의해 상이한 정도로 차단되었다. 차단 분석의 결과는 이들 4개의 클론이 그럼에도 불구하고 수용체 결합 에피토프와 겹치는 VEGF 상의 상이한 결합 에피토프를 가질 수 있음을 제시하였다. 항체 클론의 친화도는 본 차단 분석에서 수용체에 의한 차단의 효율과 서로 관련되지 않았다. 공지의 에피토프를 갖는 파지 클론인 Y0959를 대조물로서 사용하였다. 4개의 신규한 클론 중에서, G6 및 B20이 mVEGF에 대한 그들의 결합이 수용체 단편의 존재 하에 유의하게 감소하였으므로 Flt-1 및 KDR 모두에 대한 것과 충분하게 겹치는 에피토프를 갖는 것으로 나타났다. 차단 효율에서의 차이는 작지만, 다수의 분석과 일치한다. 하나의 예측은 G6 또는 B20이 Fab-12 또는 그의 변이체, Y0317 및 Y0959보다 훨씬 더 잘 VEGF 상의 수용체의 에피토프와 부합한다는 것이다 (Muller, Y.A., et al., (1998) Structure 6: 1153-1167). 따라서, 결합을 확정하고 에피토프를 검사하기 위해 Fab 단백질을 생성하였다. G6이 mVEGF 및 hVEGF에 대항하여 최고 친화도를 가지므로 추가의 연구를 위해 먼저 선택되었다.

[0277] 결합 특이성 및 중화 활성

[0278] G6 Fab 클론의 결합 특이성을 측정하기 위해, ELSA 분석을 인간, 마우스, 래트 및 토끼 $VEGF\text{-}A_{165}$ 및 마우스 및 인간 태반 성장 인자 (PIGF-2), mVEGF-D 및 인간 VEGF-B를 포함한 VEGF 상동체를 사용하여 수행하였다. 인간 및 쥐 태반 성장 인자 (PIGF-2), 쥐 VEGF-D, 래트 VEGF-A 및 인간 VEGF-B는 R & D system으로부터 입수하였다. 시험된 항원을 NUNC 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 상에 2 ㎍/ml의 농도로 코팅하였다. 증가하는 농도의 G6 Fab 단백질을 사용한 결합은 단백질 G-양고추냉이 퍼옥시다제 컨쥬게이트 및 기질에 의해 측정되었다. 예를 들어, Fab 단백질은 G6 Fab 발현 제작체의 플라스미드를 수용하는 이. 콜라이로부터 알칼리성 포스파타제의 프로모터 및 분비 리더 서열 stII 하에 제조하고, 단백질 G 친화도 컬럼을 사용하여 정제하였다. VEGF 및 그의 상동체에 대한 G6 Fab 결합을 직접 ELISA에 의해 측정하였다. VEGF 상동체-코팅된 웰 (PBS 중 2 ㎍/ml 농도)은 0.5% BSA 및 0.05% Tween20으로 25℃에서 차단하였다. 증가하는 농도에서 Fab를 VEGF 상동체-코팅된 웰과 함께 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하고, PBT 버퍼에 희석된 항-인간 Fab 항체 양고추냉이 퍼옥시다제 컨쥬게이트를 사용하여 측정한 다음, TMB 기질로 현상하였다. 0.5 nM의 G6 Fab를 증가하는 농도의 VEGF 상동체와 함께 25℃에서 1-2시간 동안 인큐베이션함으로써 몇몇 단백질에 대해 용액 결합 분석을 또한 수행하고, 비결합 Fab는 mVEGF-A 코팅된 웰로 포획하고 측정하였다. 도 4에 나타낸 바와 같이, G6 Fab 단백질은 mVEGF 및 hVEGF 모두에 동일하게 잘 결합한다 (각각 약 0.6 nM 및 1.4 nM). 또한, G6 항체는 다른 VEGF 상동체에는 전혀 결합하지 않았고, 따라서 VEGF에 고도 특이성이다. G6 Fab는 래트 및 토끼 VEGF에 mVEGF에서와 유사한 친화도로 결합하였

다 (데이타를 나타내지 않음).

[0279] G6이 VEGF에 고친화도로 결합할 뿐만 아니라, 또한 VEGF 수용체에 대한 VEGF의 결합을 효과적으로 차단시킬 수 있는지 시험하기 위해 차단 분석을 수행하였고, 여기서 hVEGF 또는 mVEGF는 증가하는 농도의 G6 Fab 클론의 존재 하에 KDR에 대한 그의 결합에 대해 시험되었다. 대조물로서 또한 hVEGF를 효과적으로 차단할 수 있지만 mVEGF에 결합하지 않고 그 활성을 차단하지 않는 2개의 항-hVEGF 항체, Fab-12 (Avastin(등록상표)의 Fab) 및 Y0317을 사용하였다. 도 5에 나타낸 바와 같이, G6는 hVEGF의 KDR에 대한 결합을 Fab-12 또는 Y0317과 유사한 효능으로 효과적으로 차단하였다. 또한, G6은 mVEGF의 KDR에 대한 결합을 유의하게 차단할 수 있다. 이와 달리, Fab-12 또는 Y0317은 mVEGF에 대한 차단 효과를 보이지 않았다.

[0280] 따라서, 본 발명의 신규한 항-VEGF 항체 G6은 인간 및 쥐 종으로부터의 VEGF에 결합하고 차단시킬 수 있는 고친화도 항-VEGF 항체이다.

[0281] <u>세포 기반 분석</u>

[0282] 신규한 항체 G6의 결합 특이성 및 차단 활성을 더욱 측정하기 위해, 인간 제대 정맥 내피세포 (HUVEC)를 사용하는 세포 기반 분석을 수행하였고, 여기서 다양한 항-VEGF 항체를 인간 또는 쥐 VEGF 유발된 세포 증식을 차단하는 능력에 대해 시험하였다. 기본적으로, 96-웰 조직 배양 플레이트에 웰당 3000 HuVEC로 접종하고 분석 매질 (1.5% (v/v) 한외여과된 태송아지 혈청을 보충한 F12:DMEM 50:50) 중에서 24시간 동안 절식시켰다. 세포의 성장을 자극하기 위해 사용된 VEGF의 농도는 최대 DNA 합성의 90%를 유도할 수 있는 VEGF의 양을 확인하기 위해 먼저 적정함으로써 측정하였다. 이어서, 고정량의 VEGF (0.1 nM 최종 농도) 및 증가하는 농도의 항-VEGF Fab를 갖는 신선한 분석 매질을 첨가하였다. 24시간 인큐베이션한 후, 세포를 웰 당 0.5 μCi의 [^{3}H] 티미딘으로 24시간 동안 펄싱(pulsing)시킨 다음, TopCount 감마 계수기로 계수하기 위해 96-웰 필터 플레이트 상에 회수하였다. 여기서, DNA 합성은 삼중수소화 티미딘의 첨가에 의해 측정하였다. 본 분석에서, 대조물로서 역할을 하는 항-VEGF 항체는 Fab-12 및 Y0317이었다.

[0283] 도 6에 나타낸 바와 같이, G6 항체는 HUVEC 증식을 촉진하는 hVEGF 및 mVEGF의 능력을 유의하게 감소시켰다. 본원에서 기초 섬유아세포 성장 인자(bFGF) 실험은 본 분석에 사용된 어떠한 항-VEGF Fab도 숙주 세포에 대해 임의의 비특이적 독성을 갖지 않았음을 증명하기 위해 대조시험으로서 역할을 하였다.

[0284] (c) <u>G6 및 B20 항-VEGF 항체의 친화도 개선</u>

[0285] 결합 친화도의 추가 개선을 위해 2개의 신규한 항체 클론 G6 및 B20을 선택하였다. 두 클론은 단지 랜덤화된 중쇄 및 고정된 경쇄를 갖는 라이브러리로부터 기원하였으므로, 친화도를 개선하기 위해 경쇄 CDR의 몇개의 선택된 잔기를 랜덤화시켰다. 표면 노출된 CDR 잔기 및 천연 항체 서열의 Kabat 데이타베이스에서 고도 다양성인 잔기를 선택하였다. 부위-지정 돌연변이는 경쇄 상의 각 CDR 부위에서 천연 면역 레퍼토리를 모방하는 아미노산 다양성을 생성하기 위해 테일러링된 변성 코돈과 함께 사용되었다 (도 7). 분류는 먼저 라이브러리를 바인더의 회복을 최대화하기 위해 Maxisorp 96-웰 플레이트 상의 고정화된 hVEGF 또는 mVEGF 상에 첨가한 후, 2개의 별개의 선택 트랙으로서 감소하는 농도의 비오티닐화 hVEGF 또는 mVEGF를 사용하는 용액 분류에 의해 수행하였다. 비오티닐화 VEGF의 농도는 분류의 압력을 맞추기 위해 클론의 초기 친화도를 기준으로 선택되었다. 선택 압력은 또한 파지 라이브러리를 비오티닐화 VEGF와 함께 초기 인큐베이션한 후 96-웰 Maxisorp 플레이트에 코팅된 뉴트라비딘에 의해 포획하기 전에 파지 바인더를 용액 중에 1000배 과량의 비비오티닐화 항원과 함께 상이한 온도에서 상이한 시간 동안 인큐베이션함으로써 증가되었다.

[0286] 상기한 공정의 예로서, 1 nM 친화도를 갖는 G6의 친화도를 더욱 개선시켰다. 제1 분류 라운드에서는 VEGF에 여전히 결합된 모든 클론을 포획하기 위해 고체-지지된 방법을 사용하였고, 이어서 제2 분류 라운드에서, 파지 라이브러리를 1 nM의 VEGF와 함께 인큐베이션하였다. 이어서, 용액-결합은 대부분의 바인더를 선택하기 위해 1 nM 비오티닐화 hVEGF를 사용하였다. 포획 전에, 1 uM 비비오티닐화 hVEGF를 첨가하고 빠른 오프-레이트 바인더와 경쟁하도록 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 다음 분류 라운드 (제3 및 제4)에서, 선택하기 위해 덜 비오티닐화된 hVEGF (0.1 nM) 및 높은 오프-레이트 바인더에 경쟁하고 낮은 오프-레이트 바인더를 채집하기 위해 100 nM 비비오티닐화 hVEGF를 37℃에서 30분 또는 더 긴 시간 (2hr 또는 6hr) 동안 사용함으로써 보다 많은 선택 압력을 용액 분류에 넣었다.

[0287] B20 클론을 개선시키기 위해, hVEGF에 대한 낮은 친화도 (IC50~1500 nM) 때문에 덜 엄격한 조건을 사용한 것을 제외하고는 동일한 계획을 사용하였다. mVEGF 선택 트랙은 hVEGF와 함께 사용할 때와 동일한 절차 및 조건을 따랐다. 풍부화 (enrichment)는 비오티닐화 표적을 사용하지 않은 선택에 대한 용출된 파지 역가 (titers) 비

에 의해 계산하였다. 분류 후, 상기한 바와 같이 초고속 단일-스폿 경쟁 결합 ELISA를 사용하여 개선된 친화도 클론에 대해 신속하게 스크리닝하였다.

[0288] 본 분석에서, 야생형 G6 및 B20 바인더를 대조군으로하여 소량의 hVEGF 또는 mVEGF (10 nM)를 G6-기초 파지 라이브러리로부터 51개 클론 및 B20-기초 파지 라이브러리로부터 110개 클론을 스크리닝하기 위해 첨가하였다. 몇개의 개선된 G6 클론 (G6-II 변이체를 집합적으로 칭함)을 선택하였고, 야생형 클론을 사용한 파지 IC50 값에 비교할 때 100배가 넘는, 인간 및 쥐 VEGF 모두에 대해 현저하게 증가된 결합 친화도를 보였다 (도 7). 많은 특유한 서열을 갖는 클론이 개선된 친화도를 갖는 것으로 밝혀졌고, 선택된 클론의 중쇄를 수용할 수 있는 많은 경쇄가 있었음을 제시한다. 일부 클론의 결합 특이성이 변화되었음도 또한 흥미롭다. 이는 경쇄가 그의 특이성을 변화시키기 위해 중쇄의 항원과의 상호작용을 충분하게 조절할 수 있음을 제안한다. 클론 서열에 있어서, 대부분의 G6-II 클론은 제3 경쇄 CDR (CDR-L3)에서만 G6과 상이하였다.

[0289] 친화도 및 활성 분석을 위한 Fab 단백질 또는 IgG 단백질을 생성시키기 위해, 본 출원인들은 이. 콜라이 또는 포유동물 세포에서 발현을 위해 Fab 발현 플라스미드 내로 가변 영역을 클로닝하였다 (파지 코트 단백질 p3의 C-말단 도메인을 코딩하는 서열을 삭제하고 중쇄 제1 불변 도메인의 말단에서 정지 코돈으로부터 약 20 뉴클레오티드 하류에 리보솜 결합을 위한 종결 서열을 첨가함으로써 변형된 파지미드 벡터). Fab 단백질은 문헌 (Presta, L et al., (1997) Cancer rets 57: 4593- 4599)에 기재된 바와 같이 형질전환된 34B8 이. 콜라이 세포를 AP5 배지에서 30℃에서 24시간 동안 성장시켜 생성하였다. IgG는 단백질 A 컬럼을 사용하여 정제하고, Fab는 단백질 G 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. Fab에 대한 생산 수율은 대체로 소규모 진탕 플라스크 성장에서 5-10 mg/L 및 발효조 성장에서 0.5-3 g/L이었다. IgG 생산은 클론간 차이가 있으면서 10-50 mg/L 소규모 배양액에서 상당히 높았다.

[0290] 3개의 G6-II 개선 클론, G6-8, G6-23 및 G6-31 (경쇄 CDR에서 잔기 변화에 대해서는 도 7을 참조한다)은 친화도 측정, 수용체 차단 분석에 의한 에피토프 맵핑, 및 HuVEC 성장 억제 분석에서 활성 연구를 위해 Fab 단백질 내로 제조하기 위해 선택되었다. 항-mVEGF Fab의 친화도 측정을 위해, 문헌 (Chen, Y., et al., (1999) J. Mol. Biol 293: 865-881)에 설명된 바와 같이 100 이하의 응답 단위 (RU)에서 25℃ 및 37℃에서 고정화된 mVEGF 또는 hVEGF CM5 칩을 사용하는 BIAcore (등록상표)-2000 또는 BIAcore (등록상표)-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 상에서 표면 플라즈몬 공명 분석을 사용하였다. 간단히 설명하면, 카르복시메틸화 덱스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIAcore, Inc.)은 공급자 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)를 사용하여 활성화되었다. 인간 또는 쥐 VEGF는 10 mM 아세트산 나트륨, pH 4.8로 5 ㎍/ml (~0.2 μM)으로 희석한 후 5 ㎕/분의 유속으로 주입하여 약 100 응답 단위 (RU)의 커플링된 단백질을 달성하였다. 이어서, 비반응 그룹을 차단하기 위해 1M 에탄올아민을 주입하였다. 운동학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액 (100 내지 0.78 nM 또는 3 nM 내지 500 nM)을 0.05% Tween 20을 갖는 PBS (PBST) 내에 25℃에서 약 25 ㎕/분의 유속으로 주입하였다. 회합률 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})은 회합 및 해리 센소그램을 동시에 표시함으로써 단순 일 대 일 랭그뮈어 결합 모델 (BIAcore 평가 소프트웨어 버젼 3.2)을 사용하여 계산하였다. 평형 해리 상수 (Kd)는 비율 k_{off}/k_{on}로서 계산하였다.

[0291] 친화도 개선된 G6 변이체의 k_{on}는 BIAcore 평가 방법에서 이용가능한 결합 모델을 사용하여 만족스러운 통계를 내지 않았으므로, 평형에서 이들 항체의 상대 친화도를 측정하기 위해 파지-디스플레이된 단백질을 사용하는 용액 경쟁 결합 분석을 또한 수행하였다. 파지 상에 디스플레이된 VEGF는 평형에 도달하도록 Fab의 연속 희석액과 함께 실온에서 20시간 동안 인큐베이션하고, 비결합 VEGF-파지는 G6 Fab를 사용하여 짧게 (10분) 포획하고 상기한 바와 같이 항-M13-HRP 및 기질 TMB를 사용하여 측정하였다. 제2 포맷의 용액 경쟁 결합 분석을 또한 수행하였고, 여기서 Fab를 파지 상에 디스플레이하고 VEGF의 희석액과 평형에 도달하도록 상호작용시키고 (20시간), 비결합 Fab는 VEGF 코팅된 96-웰 플레이트상에서 포획하여 상기한 바와 같이 측정하였다. 2개 IC50 값을 평균하여 최종 IC50으로서 결합 친화도를 얻었다. Fab의 mVEGF에 대한 결합은 mVEGF를 디스플레이하는 파지의 시약의 결핍 때문에 제2 포맷으로만 분석하였다.

[0292] 초기 SPR 실험으로부터, 유의한 k_{on} 개선이 있음을 알았다. 예를 들어, G6-23은 인간 및 쥐 VEGF에 대항하여 25℃ 및 37℃에서 온-레이트에서 가장 유의한 개선을 갖고, 오프-레이트에서 약간의 감소를 가졌음을 발견하였다 (도 8). G6-31에 대한 k_{on}도 또한 G6에 비해 개선되었다 (데이타를 나타내지 않음). 추가로, 용액 경쟁 결합 분석은 G6-23이 hVEGF 및 mVEGF에 대항하여 20 pM의 IC50의 고친화도를 갖는 가장 친화도-개선된 클론이었음을 확인하였다 (도 7).

[0293] 형광 켄칭 분석을 보다 고친화도 G6 계열 항체의 k_{on} 레이트를 측정하기 위해 또한 수행하였다. 따라서, 3개의 친화도 증진된 Fab (G6-8, G6-23 및 G6-31)를 Fab 단백질로서 정제하고, mVEGF에 대한 이들의 친화도는 회합률 (온 레이트, k_{on})에 대해 용액 중 형광 켄칭을 사용함으로써 G6에 비교하였다 (표 1 및 도 30A 및 B).

표 1

[0294]

클론	친화도		
	k_{on} (10^5 $M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} ($10^{-4}S^{-1}$)	Kd (nM)
G6	1.75 (1.93)	1.6	0.91
G6-23	56.6	1.21	0.021
G6-31	21.6	0.35	0.016
G6-8	16.8	1.29	0.077

[0295] 형광 켄칭 분석을 다음과 같이 수행하였다. Fab-12 변이체 및 VEGF의 온-레이트 결정을 위해 개발된 Fab 및 VEGF와 복합체 형성시 형광 강도의 변화를 회합률을 측정하기 위해 사용하였다 (Marvin J. S. and H. B. Loman (2003) Biochemistry 42: 7077-7083). 본 발명자들은 먼저 G6 (또는 변이체)-VEGF 복합체의 280 nm의 여기 파장을 갖는 형광 강도가 100 nM VEGF를 25℃에서 PBS, pH 7.2 중 20 nM Fab을 포함하는 교반된 큐벳에 첨가함으로써 8000-계열 LM-Aminco 분광분석기 (Thermo-Spectronic)를 사용하여 개별 성분들의 합보다 더 낮은 것을 결정하였다. 이어서, 25℃에서 형광 강도의 감소율을 관찰하기 위해 증가하는 농도의 VEGF (100-400 nM)를 정지-유동 (Aviv Instruments) 설비된 분광분석기에서 동일 부피의 40 nM Fab와 혼합하였다. 각 실험에서, 각 농도에 대해 9회 측정을 수행하고 단일-지수 곡선에 표시하였다. 이어서 관찰된 레이트를 유사 1차 분석을 위하여 VEGF 농도에 대해 플로팅하였고, 기울기는 회합률이다. 2 내지 3회의 독립 실험을 수행하였고, 차이는 50% 이내였다.

[0296] SPR 방법에 의한 개선된 클론의 추정된 k_{on}은 용액계 형광 켄칭 분석에 의한 측정보다 ~3-6배 더 낮은 반면, SPR에 의한 모 (parent) G6 Fab에 대한 k_{on} 측정은 통계학적으로 신뢰성 있고 형광 켄칭 분석과 1.2배 차이 이내에 있었다. 빠른 온-레이트 측정을 위해 BIAcore SPR 기술을 사용하는 것은 복합체 유동 역학에 의해 제한된 것이 가능하거나, 또는 이들 단백질에서 응집 문제는 관찰되지 않았지만 모 클론과 친화도-개선된 클론 사이의 단백질 행태에서 약간의 차이가 있을 수 있다. 형광 분석을 기초로, 3개의 Fab가 각각 G6-8, G6-31 또는 G6-23에 대해 6, 8 또는 20배로 온-레이트에서 G6을 넘는 개선을 나타냈다. Fab-G6-31은 또한 오프-레이트에서 ~4배 개선을 보였고, 그 결과, Fab-G6-31의 친화도 (Kd = 16 pM) 및 Fab-G6-23의 친화도 (K_d = 21 pM)는 모 G6 (K_d = 910 pM)에 비해 ~40-60배 개선되었다. 이는 G6 (0.67 nM)과 비교시 G6-31 (30 pM) 또는 G6-23 (10 pM)에 대한 IC_{50} 값에서 20-60배 개선을 보인 용액상 경쟁 분석과 일치하였다. 본 발명자들은 경쇄 친화도 증진 (maturation) 계획을 5개의 다른 중쇄 서열에 적용하였고, 결합 친화도에서 10배 내지 30배 개선을 관찰하였다 (데이타를 나타내지 않음). G6과 달리, 많은 개선된 클론이 3개의 모든 경쇄 CDR에 대해 새로운 서열을 채택하였다. 따라서, 3개의 G6 변이체가 주로 회합률 (온 레이트 또는 k_{on})에서의 증가에 의해 인간 및 쥐 VEGF에 대한 결합 친화도를 G6을 넘어 증가시킨 것을 발견하였다. G6-23이 최고 온 레이트를 갖고, 그 다음은 G6-8이며, 그 다음은 G6-31이었다. 해리율 (오프 레이트 또는 k_{off})에서의 개선은 각각 hVEGF 또는 mVEGF에 대하여 G6-23에 있어서 2-3배 및 G6-31에 있어서 8 또는 13배이었다. Fab-12 및 Y0317에 비교할 때, G6 및 G6-23은 유의하게 상이한 결합 운동학을 가졌다 (도 32). G6-23은 Y0317과 유사한 Kd를 갖지만, 10^6 ($M^{-1}s^{-1}$) 초과의 빠른 온 레이트 및 1-2x$10^{-4}s^{-1}$의 중정도 해리율 (오프 레이트 또는 k_{off})을 갖는 더 빠른 운동학을 갖는 반면, Y0317은 3x10^4 $M^{-1}s^{-1}$의 느린 k_{on} 및 ~5x$10^{-6}s^{-1}$의 매우 느린 k_{off}를 갖는다 (도 32).

[0297] 용액 경쟁 결합 분석은 정제된 Fab 또는 IgG 단백질의 연속 희석액으로 평형화시킨 비오티닐화 단백질 항원을 사용하였고, 비결합 비오틴-항원은 Maxisorb 플레이트 상에 코팅된 고정화된 Fab 또는 IgG를 사용하여 포획하고, 스트렙타비딘 컨쥬게이션된 HRP로 검출하였다. 별법으로 Fab 또는 IgG 단백질은 단백질 항원의 연속 희석액으로 평형화시키고, 비결합 Fab 또는 IgG는 고정화된 항원을 사용하여 포획하고, 단백질 A-HRP로 검출하였다.

[0298] 정제된 Fab를 사용하는 VEGF 수용체 차단 분석을 위해, VEGF 수용체는 Flt-1 ECD 단편 (Ig 도메인 1-5) (Flt-1_{D1-5})을 직접 코팅하거나, 또는 먼저 염소 항-인간 IgG Fcγ (Jackson ImmunoResearch Lab. West Grove, PA)로 코팅한 다음 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 상에서 이량체로서 KDR ECD (Ig 도메인 1-7)를 제시하는 KDR-IgG 융합 수용체로 처리함으로써 플레이트 상에 고정화시켰다. 이어서 플레이트를 0.5% BSA 및 0.02% Tween20으로 차단시켰다. 0.2 nM에서 나노몰 미만 농도의 비오티닐화 hVEGF 또는 mVEGF를 PBST에서 3배 연속 희석된 항-VEGF Fab, G6, G6-II (G6-8, 23 및 31), Fab-12 또는 Y0317와 함께 인큐베이션시켰다. 실온에서 1시간 인큐베이션한 후, 혼합물을 고정화된 VEGF 수용체를 함유하는 플레이트에 옮기고 10분 동안 인큐베이션시켰다. 항-VEGF에 의해 차단되지 않은 VEGF-A는 상기한 바와 같이 VEGF 수용체 코팅된 웰을 사용하여 포획하고, 스트렙타비딘-HRP 컨쥬게이트에 의해 검출하고 TMB 기질로 현상시켰다. 결과는 원래 G6에 비해, 선택된 G6-II Fab가 실제로 hVEGF 및 mVEGF 모두에 대해 증가된 차단 활성을 갖는 것을 보여주었다. G6 및 B20 파지 디스플레이 클론 모두에서 강한 차단이 관찰되었으며, 이는 VEGF 상의 이들의 결합 에피토프가 수용체에 대한 에피토프와 겹친다는 것을 제안하였다. G6 Fab는 또한 Flt-1 ECD (도 31)에 대한 인간 및 쥐 VEGF의 결합을 효율적으로 차단하는 것으로 보였다. 이에 비해, Fab-12는 수용체에 대한 hVEGF 결합만을 차단할 수 있고 mVEGF 결합은 차단하지 않으며, 이는 결합 특이성과 일치한다. hVEGF에 대해 개선된 친화도 (Kd = 20 pM)를 갖는 Fab-12 변이체, Y0317는 우연하게 mVEGF에 대한 약간의 약한 친화도 (25℃에서 Kd ~300 nM, Y. Chen and H. Lowman 비공개 결과)를 획득하였고, 고농도에서 mVEGF에 대해 근소한 수용체 차단 활성을 보인다.

[0299] 내피 세포 성장 분석 (HuVEC)에서 VEGF 활성의 억제를 상기한 바와 같이 수행하였다. G6과 같이, G6-II는 인간 및 쥐 VEGF에 의해 자극된 인간 제대 정맥 내피세포의 성장을 특이적으로 억제하지만, 인간 기초 섬유아세포 성장 인자 (bFGF)에 의해 자극된 성장은 억제하지 않았다. 인간 및 쥐 VEGF에 의해 자극된 성장의 50%를 억제하는데 요구되는 농도 (HuVEC IC50)은 37℃에서 BIAcore 또는 용액 결합 ELISA 분석에 의해 측정된 친화도와 잘 관련된다. G6에 비해, G6-23 및 G6-31은 hVEGF 또는 mVEGF에 의해 자극된 HuVEC 성장을 억제하는데 적어도 100배 개선을 보였다. Fab-12 및 Y0317 Fab도 또한 대조군으로서 역할을 하도록 동일한 분석으로 측정하였다. Fab-12는 mVEGF에 측정가능한 결합을 보이지 않은 반면, Y0317 Fab는 mVEGF에 350 nM 친화도로 결합할 수 있었다. 따라서, 예상된 바와 같이, Y0317 및 Fab-12는 mVEGF 매개된 HUVEC 성장에 대해 어떠한 억제 효과를 보이지 않았다. 상이한 경쇄를 갖는 많은 G6-II 변이체가 개선된 친화도를 가질 수 있고, 용액-결합 분석은 또한 HuVEC 세포 분석에서 억제제로서의 효능의 성과를 예측할 수 있음을 보여 주었다.

[0300] G6-23의 VEGF 결합을 G6 및 Fab-12와 비교하였다. 도 8에 나타낸 바와 같이, G6-23은 hVEGF 및 mVEGF 모두에 대한 결합에서 유의하게 개선된 온-레이트를 갖는다. G6-23의 오프-레이트는 G6의 오프-레이트와 실질적으로 유사한 반면, G6-23의 총 Kd는 hVEGF 및 mVEGF 모두에 대해 G6의 총 Kd보다 적어도 약 7배 더 우수하다.

[0301] 실시예 2 - G6 및 G6-23 항체 상의 VEGF 결합 부위의 맵핑

[0302] <u>샷건 알라닌 및 상동체 스캐닝에 의한 G6 및 G6-23의 기능적 맵핑</u>

[0303] 샷건 알라닌 및 상동체 스캐닝에 의한 G6 및 G6-23의 기능적 맵핑은 hVEGF에 결합하고 VEGF에 결합하는 것을 더욱 개선시킬 수 있는 잔기를 찾는데 중요한 잔기를 확인하기 위해 수행하였다. 본 발명자들은 별개의 라이브러리에서 중쇄 또는 경쇄 CDR 잔기가 알라닌 또는 야생형 (알라닌 스캐닝)이거나, 또는 상동성 아미노산 또는 야생형 (상동체 스캐닝)인 것을 허용하는 조합 파지 라이브러리를 생성하였다.

[0304] <u>샷건 스캐닝 라이브러리에 대한 돌연변이성 올리고뉴클레오티드</u>

[0305] G6 및 G6-23 항체 내의 CDR 잔기를 랜덤화하기 위해 샷건 알라닌 (A)- 및 상동체 (H)-스캔 라이브러리 제작을 위한 다음 돌연변이성 올리고뉴클레오티드를 이전에 설명된 샷건 코돈을 사용하여 디자인하였다 (Vajdos et al. (2002) J. Mol. Biol 320: 415-428). 등몰 DNA 변성은 IUB 코드 (K=G/T, M=A/C, R=A/G, S=G/C, V=A/C/G, W=A/T, Y=C/T)로 표시되고, 변성 코돈은 굵은 문자로 나타낸다. 다음 모든 올리고뉴클레오티드는 Genentech DNA synthesis group에 의해 생성되었다.

올리고	서열
H1-A	GCA GCT TCT GGC TTC ACC ATT KCC GMT KMT KSG ATA CAC TGG GTG CGT CAG (서열 3)
H2-A	AAG GGC CTG GAA TGG GTT GCA GST ATT RCT CCT GST GST GGT KMT ACT KMT TAT GCC GAT AGC GTC AAG GGC (서열 4)
H3-A	ACT GCC GTC TAT TAT TGT GCA CGC KYT GYT KYT KYT SYT SCA KMT GCT ATG GAC TAC TGG GGT CAA (서열 5)
L1-A	ACC TGC CGT GCC AGT SMA GMT GYT KCC RCT GST GTA GCC TGG TAT CAA CAG AAA C (서열 6)
L2-A	CCG AAG CTT CTG ATT KMT KCC GCA TCC KYT CTC KMT TCT GGA GTC CCT TCT CGC (서열 7)
L3-A1	GCA ACT TAT TAC TGT **SMA** CAA **KCC KMT RCT RCT** CCT **SCA** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (서열 8)
L3-A2	GCA ACT TAT TAC TGT **RMA** CAA **GST KMT GST RMC** CCT **KSG** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (서열 9)
H1-H	GCA GCT TCT GGC TTC ACC ATT **KCC GAM TWC YKG** ATA CAC TGG GTG CGT CAG (서열 10)
H2-H	AAG GGC CTG GAA TGG GTT **GCA GST RTT ASC SCA KCT GST GST TWC ASC TWC** TAT GCC GAT AGC GTC AAG GGC (서열 11)
H3-H	ACT GCC GTC TAT TAT TGT GCA **CGC TWC RTT TWC TWC MTC SCA TWC** GCT ATG GAC TAC TGG GGT CAA (서열 12)
L1-H	ACC TGC CGT GCC AGT **SAA GAM RTT KCC ASC KCT** GTA GCC TGG TAT CAA CAG AAA C (서열 13)
L2-H	CCG AAG CTT CTG ATT **TWC KCC** GCA TCC **TWC** CTC **TWC** TCT GGA GTC CCT TCT CGC (서열 14)
L3-H1	GCA ACT TAT TAC TGT **VAR VAR KCC TWC ASC ASC** CCT **SCA** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (서열 15)
L3-H2	GCA ACT TAT TAC TGT **VAR VAR GST TWC KCT RAC** CCT **TKG** ACG TTC GGA CAG GGT ACC (서열 16)

[0306]

[0307] <u>샷건 스캐닝 라이브러리 제작을 위한 파지미드 주형 벡터</u>

[0308] (A) 파지미드 pV350-2b

[0309] 파지미드 pV0350-2b (이는 h4D5 Fab (EGF-관련 결합 수용체 2 (ErbB2)의 세포외 도메인(ECD)에 대항하는 인간화 항체)를 M13 박테리오파지의 표면 상에 일가로 디스플레이하기 위해 이전에 사용되었고, 중쇄(hc) 내의 3개의 모든 CDR에 정지 코돈 (TAA)을 포함하였다)가 G6 중쇄 샷건-스캔 라이브러리 제작을 위한 주형으로서 역할을 하였다.

[0310] 보다 구체적으로, 파지미드 pV0350-2b는 pS0643 파지미드로부터 유래되었다. 파지미드 벡터, pS0643 (또한 phGHam-g3로도 알려짐, 예를 들어, 미국 특허 5,688,666, 실시예 8)는 pBR322 및 f1 복제 기점, 암피실린 내성 유전자, 이. 콜라이 알칼리 포스파타제 (phoA) 프로모터 (Bass et al., (1990) Proteins 8: 309-314), 및 인간 성장 호르몬 (hGH)의 잔기 1-191에 융합된 stII 분비 시그날 서열을 코딩하는 서열 및 M13 파지의 단백질 III (이하, cP3 또는 pIII)의 C-말단 잔기 267-421을 코딩하는 서열을 포함한다. pS0643 파지미드는 또한 hGH의 잔기 191 다음에 XbaI 부위 및 앰버 (amber) 정지 코돈을 포함한다. stII 분비 시그날 서열은 단백질을 세균 세포의 주변세포질로 배출시킬 수 있다 (예를 들어, 항체의 경쇄 영역 (LC)). 인간 성장 호르몬 (hGH)을 코딩하는 서열을 pS0643 벡터로부터 제거하고, stII 분비 시그날과 함께 인 프레임으로 인간화 항-Her2 Fab 단편 ("h4D5"서열)을 코딩하는 NsiI/XbaI 핵산 단편으로 교체하였다 (humAb4D5-8, 서열에 대해서는 문헌 [Carter et al., (1992) PNAS 89: 4285-4289] 또는 미국 특허 5,821,337 참조). 중쇄 단편 및 cP3 사이의 앰버 정지 코돈이 삭제되었으며, 이는 상기 변형이 파지 상에 디스플레이된 Fab의 수준을 증가시키는 것으로 보였기 때문이다.

[0311] h4D5 항체는 Her-2 (erbB2)로서 알려진 암-결합 항원을 특이적으로 인식하는 인간화 항체이다. h4d5 서열은 humAb4D5 버전 8 ("humAb4D5-8") 서열, 및 PCR 산물 내에 5' NsiI 부위 및 3' XbaI 부위를 발생시키도록 처리된 프라이머를 사용하는 중합효소 연쇄 반응에 의해 얻었다 (Carter et al., (1992) PNAS 89: 4285-4289).

PCR 산물을 NsiI 및 XbaI을 사용하여 절단하고, pS0643 파지미드 벡터 내로 라이게이션시켰다. h4D5 핵산 서열은 대부분 인간 컨센서스 (consensus) 서열 Fab 프레임워크에서 Her-2에 특이적인 마우스 모노클로날 항체로부터 변형된 CDR 영역을 코딩한다. 구체적으로, 서열은 VH 및 CH1 도메인 (HC 영역)의 상류에 카파 경쇄 (LC 영역)를 포함한다. 항-Her-2 항체의 제조 방법 및 가변 도메인 서열의 동일성은 미국 특허 5,821,337 및 6,054,297에 제공되어 있다. 인간화 4D5 (버전 8)를 포함하는 pS0643 플라스미드를 더욱 변형시켰다. 예를 들어, 단순 포진 바이러스 타입 1 당단백질 D 에피토프 태그 (gD tag-MADPNRFRGKDLGG (서열 17))를 부위-지정 돌연변이를 사용하여 LC의 C-말단에 인 프레임으로 첨가하였다. LC의 하류 정지 코돈에 이어, 리보솜 결합 부위, 및 stII 시그날 서열을 코딩하는 핵산 분자를 HC 서열의 N-말단에 라이게이션시켰다. 그 결과, HC 서열은 M13 파지의 마이너 코트 단백질인 p3 (cP3)의 C-말단 도메인에 인 프레임으로 존재한다. 따라서, 파지 상에 디스플레이된 Fab가 하나의 제작체로부터 생산될 수 있다. 이 Fab 파지미드 벡터를 pV0350-2b로 부르고, 도 1에 개략적으로 도시한다. pV0350-2b 내의 가벼운 유전자를 몇몇 다른 아미노산 잔기를 돌연변이시킴으로써 (예를 들어 Arg66은 Gly로, S93은 Ala로) 더욱 변형시켰다.

[0312] 파지 상에 디스플레이된 F(ab)'2를 생성하기 위해, PV0350-4 벡터를 카셋트 돌연변이에 의해 이량체형성가능 류신 지퍼 (zipper) GCN4 서열(GRMKQLEDKVEELLSKNYHLENEVARLKKLVGERG) (서열 18)을 HC 및 cP3 서열 사이에 삽입함으로써 더욱 변형시켰다. GCN4 류신 지퍼는 이. 콜라이 주변세포질에서 2 세트의 LC/HC-cP3 융합 폴리펩티드를 함께 갖고, 파지의 표면 상에 이량체를 제시한다. 이 F(ab)'2 파지미드 벡터를 pV0350-4로 부르고 또한 도 1에 개략적으로 도시한다.

[0313] G6-23 중쇄 샷건-스캔 라이브러리 제작을 위해, 파지미드 pW0448-2는 쿤켈 돌연변이 방법 (Kunkel et al., (1991) Method Enzymol 204: 125-139))를 이용하여 G6-23 CDRL3 서열을 pV0350-2b 파지미드 내로 도입시킴으로써 제작하였다. 파지미드 pW0448-1은 또한 G6의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 내의 3개의 모든 CDR 내에 정지 코돈 (TAA)을 포함하는 G6 및 G6-23 경쇄 샷건-스캐닝 라이브러리를 위한 주형로서 pV0350-2b로부터 생성되었다.

[0314] <u>샷건 스캐닝 라이브러리의 제조</u>

[0315] 파지-디스플레이된 라이브러리는 문헌 (Kunkel et al., 1991, 상기 문헌)에 설명된 바와 같이 쿤켈 돌연변이 방법을 사용하여 제작하였다. 전체적으로, 8개의 라이브러리가 생성되었다: hcA-G6, hcA-G6.23, 1cA-G6 및 1cA-G6.23은 G6 및 G6-23의 중쇄(hc) 또는 경쇄(lc)의 알라닌 스캐닝 라이브러리이고; hcH-G6, hcH-G6.23, 1cH-G6, 1cH-G6.23은 상동체 스캐닝 라이브러리였다. 디자인된 변성 코돈을 갖는 상기 돌연변이성 올리고뉴클레오티드에 의한 돌연변이 반응 동안 3개의 모든 중쇄 또는 경쇄 CDR 내에 TAA 정지 코돈을 함유하는 주형를 동시에 수복하였다. 돌연변이 후, 10 ㎍의 DNA를 이. 콜라이 SS320 세포 내로 일렉트로포레이션시키고 (~10^{11} 세포) (Sidhu et al., (2000) Method Enzymol 328: 333-363), 이를 30℃에서 M13-KO7 헬퍼 파지 (New England Biolabs), 50 ㎍/ml 카르베니실린 및 카나마이신을 보충한 2YT 브로쓰 내에서 밤새 성장시켰다. 라이브러리 크기는 2-5x10^{9}이었다. 파지는 이전에 설명된 바와 같이 PEG/NaCl을 사용하여 침전시키고 포스페이트-완충 염수 (PBS)에 재현탁시킴으로써 배양 배지로부터 농축시켰다 (Sidhu et al., 2000, 상기 문헌).

[0316] <u>라이브러리 분류 및 스크리닝 분석</u>

[0317] 단백질 표적, VEGF 또는 항-gD 태그 항체 (Genentech research groups 제품)를 NUNC (Roskilde, Denmark) 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 상에 4℃에서 밤새 고정화시키고, 플레이트를 소 혈청 알부민 (BSA, Sigma)으로 실온 (RT)에서 2시간 동안 차단시킨 다음 분류시켰다. 상기 제제로부터 파지 라이브러리 (10^{13} 파지/ml)를 표적-코팅된 면역플레이트 내에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여 파지 결합시켰다. 이어서 플레이트를 PBS 및 0.05% Tween 20 (PST) 버퍼로 15회 세척하고, 결합된 파지를 0.1 M HCl로 15분 동안 용출시키고 1.0 M Tris 염기로 중화시켰다. 용출된 파지는 다음 선택 라운드를 위해 이. 콜라이 XL1-블루 (Stratagene) 내에서 증식시켰다.

[0318] 제2 라운드의 패닝으로부터 선택된 개별 클론은 96-웰 플레이트 내에서 37℃에서 밤새 50 ㎍/ml 카르베니실린 및 M13-VCS 헬퍼 파지 (1:2500) (Stratagene)를 보충한 150 ㎕의 2YT 브로쓰와 함께 성장시켰다. 배양 상등액은 플레이트 상에 코팅된 표적 단백질에 결합하는 기능적 파지-디스플레이된 G6 또는 G6-23 Fab 변이체를 스크리닝하기 위해 파지 경쟁 효소 면역흡착 분석 (파지 ELISA)에 직접 사용하였다 (Sidhu et al., 2000, 상기 문헌). VEGF 항원 및 항-gD 태그 항체에 대한 두 포지티브 파지 ELISA 시그날을 나타낸 클론에 대해 DNA 서열을 분석하였다.

[0319] DNA 서열결정 및 분석

[0320] 상기 스크리닝으로부터의 기능적 클론은 96-웰 플레이트 내에서 100 ㎕의 2YT 브로쓰 및 50 ㎍/ml 카르베니실린과 함께 37℃에서 2시간 동안 성장시켰다. 소량의 배양 상등액 (1~2㎕)은 증폭된 단편의 5' 말단에서 M13 (-21) 유니버셜 (universal) 서열을 첨가하기 위해 서열결정 프라이머를 갖는 경쇄 및 중쇄 유전자를 함유하는 파지미드 DNA 단편을 증폭시키기 위한 PCR (GeneAmp(등록상표) PCR System 9700, Applied Biosystems)의 주형로서 역할을 하였고, 따라서 서열결정 반응에서 M13 전방향 프라이머의 사용을 용이하게 한다. 96-웰 포맷 내의 증폭된 DNA 단편을 Big-Dye 터미네이터 서열결정 반응을 이용하여 서열결정하고, ABI Prism 3700 96-모세관 DNA 분석기 (PE Biosystems, Foster City, CA) 상에서 Genentech DNA 서열결정 그룹에 의해 분석하였다. 서열을 이전에 설명한 바와 같이 프로그램 SGCOUNT을 사용하여 분석하였다 (Weiss et al., (2000) PNAS USA 97: 8950-8954).

[0321] VEGF 항원에 대항하여 각 라이브러리로부터 선택된 괄호 안의 다음 수의 기능 클론의 DNA 서열을 분석하였다: hcA-G6 (107), hcA-G6-23 (124), 1cA-G6(111), 1cA-G6-23 (102), hcH-G6 (111), hcH-G6-23 (135), 1cH-G6 (106), 1cH-G6-23 (97). 항-gD 태그 항체 결합 선택으로부터의 클론에 대해: hcA-G6 (108), hcA-G6-23 (130), 1cA-G6 (116), 1cA-G6-23 (98), hcH-G6 (120), hcH-G6-23 (122), 1cH-G6 (111), 1cH-G6-23 (102).

[0322] Fab G6 및 G6-23 점 돌연변이체 및 친화도 측정

[0323] 친화도 측정을 위한 G6 및 G6-23 Fab 돌연변이체를 생성하기 위해, 이. 콜라이 알칼리 포스파타제 (phoA) 프로모터를 사용하여 파지-디스플레이된 벡터로부터 이전에 변형된 Fab 발현 플라스미드를 사용하였다 (Presta et al., (1997) Cancer Res 57: 4593-4599). 각 점 돌연변이체는 쿤켈 부위-지정 돌연변이 방법 (Kunkel et al., 1991, 상기 문헌)을 이용하여 CDR 내에 점 돌연변이를 갖도록 디자인된 올리고뉴클레오티드를 사용하여 제작하였다. 돌연변이체 생산을 위해, 발현 플라스미드를 34B8 이. 콜라이 세포 내로 형질 전환시키고, 단일 콜로니를 골라서 25 ㎍/ml 카르베니실린을 보충한 완전 C.R.A.P. 배지 (Presta et al., 1997, 상기 문헌) 내에서 30℃에서 24시간 동안 성장시켰다. 발현된 재조합 단백질은 단백질 G 하이 트랩 (high trap) 컬럼 (Amersham Pharmacia)을 통해 정제하고, 280 nm에서 UV 흡광법에 의해 정량하였다 (Presta et al., 1997, 상기 문헌). G6 및 G6-23 Fab 돌연변이체의 결합 친화도는 상기한 바와 같이 hVEGF를 디스플레이하는 파지를 사용하는 경쟁 용액 결합 ELISA를 이용하여 평가하였다. 각 점 돌연변이로 인한 야생형 VEGF 파지 결합 활성에서 배수 (fold) 감소는 G6 또는 G6-23 점 돌연변이체에 대한 IC_{50}을 각각 야생형 G6 또는 G6-23 Fab에 대한 IC_{50}으로 나누어 결정하였다.

[0324] FabG6 및 G6-23 변이체에 대한 BIAcore (등록상표) 결합 분석

[0325] 결합 운동학을 위해, BIAcore (등록상표)-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용하는 표면 플라즈몬 공명 (SRP) 측정을 이전에 설명된 바와 같이 사용하였다 (Karlsson & Falt, (1997) J. Immunol Method 200: 121-133). 카르복시메틸화 덱스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIAcore Inc.)은 공급자 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화시켰다. 인간 VEGF (hVEGF)를 10 mM 아세트산 나트륨, pH 4.8로 5 ㎍/ml (~0.2 μM)로 희석시킨 후, 약 100 응답 단위 (RU)의 커플링된 단백질을 달성하도록 5 ㎕/분의 유속으로 주입하였다. 이어서 비반응 그룹을 차단하기 위해 1M 에탄올아민을 주입하였다. 운동학 측정을 위해, G6 또는 G6-23 Fab 변이체의 2배 연속 희석액 (0.7 nM 내지 100 nM)을 0.05% Tween 20을 갖는 PBS (PBST) 내에 25℃에서 약 25 ㎕/분의 유속으로 주입하였다. 회합률 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})은 단순한 일 대 일 랭그뮈어 결합 모델 (BIAcore 평가 소프트웨어 버젼 3.2)을 사용하여 계산하였다. 평형 해리 상수 (Kd)는 비율 k_{off}/k_{on}로서 계산하였다. 파지 라이브러리의 선택을 기초로 하여, 중쇄 CDR2 내의 2개의 잔기는 VEGF 결합을 위해 알라닌 또는 상동성 아미노산을 선호하고, HC-Y58는 알라닌이 바람직하고, HC-I51는 발린이 바람직한 것으로 보였다. 따라서, 본 발명자들은 파지 라이브러리로부터의 관찰을 확인하기 위해 단일 돌연변이를 갖는 돌연변이체 단백질 Fab를 생성시켰다. 도 9의 상부 그래프는 인간 VEGF 코팅된 칩에 대한 돌연변이 G6-23-Y58A (G6-23.1)(50 nM) 결합의 BIAcore 분석이 G6에 비해 훨씬 개선된 온-레이트를 이미 보인 G6-23에 비해 온-레이트를 개선시킴을 보여주었다. 하단의 그래프는 VEGF 코팅 칩에 대한 돌연변이체 G6-Y58A (G6-1) 또는 G6-I51V (G6-2)의 BIAcore 분석을 보여주었다. 실제로, 이중 돌연변이체 (Y58A/I51V)는 G6 및 G6-23에 대한 온-레이트 개선에 대해 추가의 효과를 보유하였다.

[0326] G6 및 G6-23의 샷건 스캐닝의 결과

[0327] G6 및 G6-23 항체 상의 두 샷건 스캐닝의 결과는 중쇄 CDR 측쇄가 hVEGF와의 결합 상호작용을 지배함을 보여주었다. G6 Fab X-선 결정 구조 상으로 맵핑했을 때, 기능적 중요 잔기는 조합시에 hVEGF와 직접 접촉하는 잔기에 의해 규정된 구조적 에피토프의 일부를 나타낸다. 샷건 알라닌-스캔 결과는 중쇄 상의 잔기 Y32, W33, G54, V96, F97, F98, L99 및 Y100a 및 경쇄 상의 Y49로 이루어진 용매-노출 릿지 (ridge)를 포함하는 기능적 에피토프를 밝혔다. 흥미롭게도, 샷건 상동체-스캔에 의해 밝혀진 기능적 중요 잔기의 수는 샷건 알라닌-스캔에서 기능적으로 중요한 잔기의 군보다 유의하게 더 적고 그에 포함되었다. 이들 핫 스폿 (hot spot)은 W33, G54, V96, F97 및 L99이고, 이들은 두 스캔에서 겹쳐진 작은 패치 (patch)를 구성하며, 이는 상동성 아미노산 치환이 파괴성이지만 상기 표면이 항원 hVEGF와 정확한 접촉을 한다는 것을 제시한다. G55는 상동체 스캔에서만 알라닌으로 치환되었고 고도 파괴성이었으며, 따라서 G55도 또한 상기 패치 내에 있는 것으로 생각된다.

[0328] 중쇄, G50 및 T52 상의 두 스캔에 의해 밝혀진 다른 기능적 중요 잔기는 G6의 용매 노출 표면의 일부가 아니며, 이는 구조 정보에 따르면 이들이 내부에 매립되어서, 에피토프를 결합-능력 형태로 유지시키도록 기능적 에피토프 내의 잔기에 대항하여 패킹하는 스캐폴딩 (scaffolding) 측쇄로서 작용하기 때문이다 (C. Wiesmann, 비공개 결과). G6의 CDR-H3에서 F95에 있어서, 명백하게 알라닌-스캔에서 상기 위치에서 알라닌 치환은 파괴적이었으며; 그럼에도 불구하고, 상기 잔기는 상동체-스캔에서 타이로신 치환을 견딜 수 있었으며, 이는 그의 역할이 항원 결합 부위의 구조 완전성을 유지시키는 것임을 제시하고, 이는 구조 정보로도 또한 확인되었다.

[0329] Y32, F98 및 Y100a에 있어서, 구조 정보는 이들 표면 잔기가 중대하고 hVEGF와 결합시 중쇄의 총 매립된 표면적의 30%를 나타냈음을 증명하였다. 이들 잔기에서 알라닌 치환은 30보다 큰 유의한 함수 비 ($F_{wt/mut}$ 값)로 친화도를 명확히 붕괴시키지만, 흥미롭게도, 이들은 상동성 아미노산 치환 (Phe에 대해 Tyr 및 그 반대)을 견뎠고, 이는 이들 위치에 대한 방향족 고리가 hVEGF 항원과 중요한 상호작용을 하였고 히드록실기를 첨가하거나 삭제하는 것은 큰 영향을 끼치지 않았음을 제시하며, 이는 상기 스캐폴딩 잔기와 구분된다.

[0330] 두 샷건 스캔은 추가 친화도 개선을 위한 중쇄에서 새로운 돌연변이를 확인하였고, 이들은 I51V 및 Y58A였다. 이러한 흥미로운 관찰은 경쟁 ELISA 및 BIAcore(등록상표)를 사용한 결합 활성 시험을 통해 확인하였다 (도 23 및 도 18). I51 및 Y58은 구조적 에피토프의 멤버가 아니기 때문에 (C. Wiesmann, 비공개 결과), 단일 또는 이중 돌연변이를 사용한, 특히 온-레이트에서의 친화도 개선은 항원 hVEGF와의 새로운 접촉의 도입으로부터가 아니라, 아마도 항원 결합에 보다 유능하도록 만드는 CDR-H2 루프의 구조 완전성의 최적화를 통해서인 것으로 생각되었다.

[0331] 구조적 에피토프를 기초로, G6 경쇄 CDR 잔기는 총 구조적 에피토프 표면의 25% (878Å^2)를 제시하였다 (C. Wiesmann, 비공개 결과). 흥미롭게도, 두 샷건 스캐닝에서 기능적 중요성을 보인 유일한 잔기는 CDR-L2 내의 Y49이었으며, 이는 단지 총 구조적 에피토프 표면의 2%를 나타내며, 이는 경쇄 내의 대부분의 구조적 에피토프 잔기가 hVEGF 항원과의 강한 접촉에 관여되지 않았음을 제시한다. 이러한 해석은 G6 경쇄가 여전히 4D5 (G6이 처음으로 단리되는 파지 상에 항체 라이브러리를 디스플레이하기 위해 사용된 주형)과 동일한 서열을 보유하였으므로 기능적으로보다는 구조적으로 더 중요하다는 것을 의미한다 (Carter et al., 1992).

[0332] 실시예 3 - G6 및 G6-23 유래 항체

[0333] (a) <u>선택을 위한 라이브러리</u>

[0334] 추가의 항-VEGF 항체는 실시예 2에 기재된 샷건 알라닌 및 상동체 스캐닝 라이브러리로부터 파지를 분류함으로써 얻었다. 구체적으로, 특정 잔기에서, 스캐닝된 잔기는 야생형 또는 알라닌 (알라닌 스캔)으로서 또는 야생형 또는 상동체 잔기 (상동체 스캔)로서 변화되었다 (도 14A 및 B). G6에 대해, 샷건 알라닌 및 상동체 스캐닝을 G6 경쇄 및 중쇄 상에서 각각 수행하여, 4개의 라이브러리를 얻었다. G623에 대해, 샷건 알라닌 및 상동체 스캐닝을 G623 경쇄 상에서 수행하고, 샷건 상동체 스캐닝을 G623 중쇄 상에서 수행하여, 3개의 라이브러리를 얻었다. G623 샷건 알라닌 스캐닝 라이브러리는 제조되지 않았으며, 이는 상기 논의한 바와 같이, G623이 결합에 중요한 대부분의 그의 잔기가 중쇄에 위치하는 고친화도 항체이기 때문이다. 중쇄 잔기를 알라닌으로 돌연변이시키면 (이는 중쇄 아미노산 측쇄를 절단하는 것을 의미한다) 결합을 파괴시키고 보다 저친화도 항체 변이체를 생성시킬 것으로 보인다.

[0335] (b) <u>항-VEGF 항체의 선택</u>

[0336] 제1 라운드에서, 선택을 위해 플레이트 분류 방법을 사용하였다. 웰을 5 ㎍/ml의 단백질 표적과 함께 4℃에서 밤새 인큐베이션함으로써 인간 VEGF (hVEGF, Genentech Research Groups 제품)를 96-웰 Maxisorp 면역플레이트

(NUNC) 상에 고정화시켰다. 플레이트는 1% 소 혈청 알부민 (BSA, Sigma)으로 실온에서 30분 동안 차단시켰고, 그 후 1% Tween20을 추가 30분 동안 첨가하였다. 상기한 파지 라이브러리를 hVEGF 코팅된 면역플레이트 상에서 ~1E13 파지/ml의 농도에서 교반 하에 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켜, 파지 디스플레이된 Fab의 표적에 대한 결합을 허용하였다. 결합 후, 플레이트를 0.05% Tween 20을 보충한 PBS로 15회 세척하였다. 결합된 파지는 웰을 0.1M HCl과 함께 30분 동안 인큐베이션하여 용출시켰다. 용출물을 1.0 M Tris 염기, pH 11로 중화시켰다. 이. 콜라이 XL1-블루 (Stratagene)를 용출된 파지 및 M13-K07 헬퍼 파지 (New England Biolabs)로 감염시켰다. 파지는 다음 선택 라운드를 위해 밤새 증식시켰다.

[0337] 세균 배양액을 8000 rpm에서 10분 동안 Sorvall GSA 로터 (rotor) 내에서 4℃에서 원심분리시키고, 상등액을 모았다. 1/5 부피의 PEG/NaCl을 첨가하여 배지로부터 파지를 침전시켰다. 얼음 상에서 5분 인큐베이션한 후, 파지 함유 배양 배지를 10 krpm에서 15분 동안 Sorvall GSA 로터 내에서 4℃에서 원심분리시키고, 상등액을 폐기하였다. 남아있는 파지 펠렛을 PBS 중에 재현탁시키고, 15 krpm에서 5분 동안 SS-34 로터 내에서 4℃에서 원심분리시켜, 불용성 물질을 펠렛화시켰다. 상등액을 새로운 튜브에 옮기고, 268 nm에서 흡광도를 측정하여 파지 농도를 추정하였다.

[0338] 다음 분류 라운드는 증가하는 엄격도로 용액-상 분류 방법에 의해 수행하였다. 정제된 파지를 0.05% Tween20 및 0.5% Superblock (Pierce)을 갖는 PBS 중에서 비오티닐화 hVEGF와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. Superblock으로 3 내지 10배 희석한 후, 혼합물을 1% BSA (Sigma) 및 Tween20으로 차단시킨 뉴트라비딘 코팅된 웰에 첨가하였다. hVEGF-컨쥬게이션된 비오틴을 고정화된 뉴트라비딘에 10분 동안 결합시켰다. 포획 후, 플레이트를 PBS 중 0.05% Tween20으로 10-15회 세척하였다. 배경, 즉, 뉴트라비딘에 대한 파지 상의 비특이적 결합을 연구하기 위해, 비오티닐화 hVEGF가 없는 대조 반응물을 코팅된 웰에 첨가하였다. 엄격도는 용액 중 항원 농도 및 파지 농도를 감소시키거나 온도를 증가시킴으로써 각 라운드에서 증가시켰다. 보다 엄격한 조건을 달성하기 위해 세척 회수를 증가시키는 것도 또한 한 방법이다. 제3 및 제4 분류 라운드를 위해, 비비오티닐화 hVEGF를 저친화도 바인더에 대해 경쟁하도록 비오틴-hVEGF 및 라이브러리 파지의 반응 혼합물에 첨가하였다. 포획 전에 1000배 과량의 경쟁자를 37℃에서 30분 동안 첨가함으로써, 엄격도는 고친화도 바인더에 대해 선택하기 위해 마지막 라운드에서 추가로 증가될 수 있다. 결합 및 포획 횟수를 조작하여 라운드마다 엄격도를 더욱 증가시킬 수 있다.

[0339] G623에 있어서, 비오티닐화 hVEGF의 출발 농도는 중쇄 샷건 라이브러리에 대해 1 nM이고 경쇄 샷건-스캐닝 라이브러리에 대해 0.2 nM이었다. 농도는 마지막 라운드에서 각각 0.5 nM 및 0.1 nM로 감소되었다. G623보다 더 낮은 출발 친화도를 갖는 G6에 있어서, 라이브러리 분류는 덜 엄격한 출발 조건 (중쇄 라이브러리에 대해 5 nM 및 경쇄 라이브러리에 대해 2 nM, 이는 마지막 분류 라운드에서 각각 1.75 및 0.5 nM로 감소되었다)으로 수행하였다.

[0340] 파지 상에 디스플레이된 hVEGF 특이적 Fab의 풍부화를 연구하기 위해, 90 ㎕ 이. 콜라이 XL-블루 (Blue) (Stratagene)를 포획된 라이브러리 결합 반응물 및 배경 혼합물로부터의 10 ㎕ 파지 용출액으로 37℃에서 30분 동안 감염시켰다. 5 ㎕의 배양물을 카르벤실린 보충 플레이트 상에 플레이팅시키고 37℃에서 밤새 인큐베이션시켰다. 용출액 중 파지 입자의 수는 각 용출액으로부터의 콜로니의 수로부터 계산될 수 있다. 마지막 2회 분류 라운드 후, 50 ㎕의 상기 언급된 파지미드-함유 세균의 배양액을 카르벤실린-보충 플레이트 상에 플레이팅시키고 37℃에서 밤새 성장시켰다. 생성되는 클론을 스크리닝하였다.

[0341] (c) <u>단일 스폿 경쟁 ELISA</u>

[0342] 고친화도 클론에 대해 스크리닝하기 위해, 96-웰 포맷에서 초고속 단일 점 경쟁 ELISA 분석을 수행하였다. 두 항체에 대해, 마지막 2회 선택 라운드로부터의 약 100 클론을 랜덤하게 고르고, 본 분석으로 스크리닝하였다. 파지미드 함유 이. 콜라이 XL1-블루 클론을 카르벤실린 및 M13-K07 헬퍼 파지 (New England Biolabs)를 보충한 400 ㎕의 풍부 2YT 브로쓰 내에서 37℃에서 밤새 진탕하여 성장시켰다. 각 클론의 배양 상등액은 hVEGF를 첨가하여 및 첨가하지 않고 PBS 중 0.05% Tween 20 및 0.5% BSA로 5배 희석하였다. RT에서 진탕하여 1시간 인큐베이션 후, 80 ㎕의 반응물을 hVEGF-코팅된 면역플레이트에 옮기고 10분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBS 중 0.05% Tween20을 사용하여 8회 세척하고, 0.05% Tween 20 및 0.5% 소 혈청 알부민 (Sigma)을 보충한 PBS 중에 5000배 희석시킨 100 ㎕ 항-M13 항체 양고추냉이 컨쥬게이트 (New England Biolabs)와 함께 30분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 추가로 8회 세척하고, TMB 기질로 5분 동안 현상시켰다. 반응을 1.0M H_3PO_4를 사용하여 중단시키고, 450 nm에서 분광광도계로 판독하였다. 상대 친화도를 추정하기 위해, hVEGF의 존재시 광학 밀도 대 hVEGF의 부재시 광학 밀도의 비를 계산하였다. 낮은 비는 대부분 Fab가 용액에서 파지 결합된 hVEGF

상에 디스플레이되었음을 제시한다. 그 결과, Fab는 면역플레이트 상의 고정화된 hVEGF에 거의 결합할 수 없었다. 야생형 (WT) G6 또는 G623보다 더 낮은 비를 보이는 클론을 선택하였고, 그 상등액을 사용하여 XL1-블루를 감염시켰다. 파지미드 함유 세균을 카르벤실린 플레이트 상에 도말하고, 서열결정을 위해 37℃에서 밤새 성장시켰다.

[0343] G6 중쇄 라이브러리의 선택은 분석된 33개 클론 중 3개 이하의 특유한 서열을 생성시켰으며, 이는 대부분의 G6 중쇄 변화가 결합 친화도를 잃도록 하는 것을 제안한다. 또한, 유래된 모든 특유한 중쇄 변이체는 상동체 스캔 라이브러리로부터 얻은 것이었다. G6 중쇄 잔기의 알라닌 돌연변이는 극적인 결합 손실을 일으킬 수 있는 것으로 보인다. 아미노산 서열 선택에서 변화에 대한 이러한 비허용성은 G6 중쇄가 VEGF 결합을 위한 많은 핵심 잔기를 수용한다는 견해를 지지한다. 단일 스폿 분석 결과를 표 2에 요약한다.

표 2

[0344]

단일 스폿 요약	G623			G6	
라이브러리	LC Ala	LC Hom	HC Hom	LC Ala 및 Hom	HC Ala 및 Hom
스크리닝된 클론의 수	84	84	88	88	96
선택 기준	WT 비보다 유의하게 더 낮은 비를 갖는 클론 (시그날+hVEGF/시그날-hVEGF)				
컷 오프	컷 오프= 2배 감소			컷 오프= 5배 감소	컷 오프=WT 비
<WT 비를 갖는 클론의 수	33	17	29	56	33
특유한 클론의 수	17	12	18	53	3

[0345] G6 및 G623 변이체의 단일 스폿 분석으로부터의 결과. 두 항체 라이브러리에 대해 유사한 선택 기준을 사용하였다. 그러나, HC 변이체는 LC 변이체보다 WT에 비해 더 낮은 친화도 개선을 보이는 것으로 예상되었으므로, G6 HC 라이브러리에 비해 G6 LC 라이브러리에 대해 더 낮은 컷오프 (cut off)를 사용하였다. G6 알라닌 및 상동체 라이브러리는 중쇄 및 경쇄 변이체의 스크리닝 이전에 모았다. 선택된 풀로부터의 특유한 클론의 수는 DNA 서열결정에 의해 결정하였다. LC=경쇄, HC=중쇄, WT=야생형. Hom=상동체 스캐닝 라이브러리, Ala=알라닌 스캐닝 라이브러리

[0346] (d) <u>DNA 서열결정 및 분석</u>

[0347] 단일 스폿 스크리닝으로부터 선택된 클론을 96-웰 플레이트 내에서 카르벤실린을 보충한 100 ㎕의 2YT 브로쓰와 함께 2시간 동안 성장시켰다. 1 ㎕의 배양물을 상이한 클론의 경쇄 또는 중쇄를 코딩하는 DNA를 증폭시키기 위해 PCR (GeneAmp(등록상표); PCR System 9700, Applied Biosystems) 반응시켰다. PCR 반응에 사용된 프라이머는 증폭된 단편의 5' 말단에 M13 유니버셜 서열을 첨가하도록 디자인되었다. 이 서열을 첨가하여, M13 전방향 프라이머는 다음 서열결정 반응에 사용될 수 있다. 96-웰 포맷에서 증폭 후, DNA 단편을 Genentech DNA 서열결정 그룹에 의해 Big-Dye 터미네이터 서열결정 반응을 이용하여 서열결정하고, ABI Prism 3700 96-모세관 DNA 분석기 (PE Biosystems, Fosters City, CA)를 사용하여 분석하였다. 중쇄 및 경쇄 서열을 정렬시키고, 동일 서열을 제거하였다. 이들의 서열을 기초로, 클론을 IC50 측정에 의한 친화도 결정을 위해 선택하였다.

[0348] (e) <u>파지 클론의 친화도 측정</u>

[0349] 파지 클론에 대한 IC50 값은 경쟁 파지 ELISA에 의해 결정하였다. 선택된 클론의 단일 콜로니를 50 ㎍/ml 카르벤실린을 보충한 2YT 배지 5 ml 중에서 5시간 동안 성장시켰다. 이어서 배양물을 M13-K07 헬퍼 파지 (New England Biolabs)로 1시간 동안 감염시키고, 50 ㎍/ml 카르벤실린 및 50 ㎍/ml 카나마이신을 보충한 배양액 25 ml에 옮겼다. 파지를 37℃에서 밤새 증식시켰다. 상기한 바와 같은 파지 정제 후, 상이한 파지 농도에서 항원 결합을 평가하기 위해 파지를 PBS 중 0.05% Tween 20 및 0.5% BSA로 연속 희석시키고, hVEGF 코팅된 면역플레이트 상에서 인큐베이션시켰다. ~70% 포화 시그날을 제공하는 파지 희석액을 IC50 결정 분석에 사용하였다. 파지는 증가하는 농도의 hVEGF와 함께 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 비결합된 파지는 hVEGF 코팅된 면역플레이트 상에서 10분 동안 포획되었다. 플레이트를 세척하고, 결합된 파지는 이전에 설명된 바와 같이 항-M13 항체 양고추냉이 컨쥬게이트 (New England Biolabs)에 이어 TMB 현상에 의해 검출하였다. 고정화된 항원에 대한 파지 결합의 50%를 억제한 hVEGF 농도를 IC50으로 표현하였다. 결합된 파지를 가리키는 시그날을 hVEGF 농도에 대해 플로팅하였고, 데이타를 비선형 회귀에 의해 경쟁 결합 곡선에 표시하여, IC_{50} 결정을 가능하게 하였다.

[0350] 도 34 및 35는 각각 G6 및 G6-23 변이체의 IC_{50} 값 및 G6 또는 G6-23에 비교한 서열의 변경을 보여준다. G6 풀

로부터, 야생형 G6보다 명백히 더 우수한 친화도를 갖는 많은 바인더가 확인되었다. 보다 친화도가 개선된 많은 G6 변이체는 경쇄 상동체 라이브러리로부터 유래되었다 (도 34A). 그러나, 2개의 보다 고친화도 G6 변이체는 중쇄 상동체 스캔 라이브러리로부터 선택되었다 (도 34B).

[0351] 몇몇 G6 변이체는 IC_{50} 결정에 따라 10배 이하의 친화도 개선을 보였다. 선택된 몇몇 G6 중쇄 변이체 중에서, 이들은 야생형 G6와 단지 몇개의 잔기만 상이하였다. 이들 중쇄 돌연변이는 CDR-H1 및 CDR-H2에 위치하였다. 중쇄, 특히 CDR-H3의 보존된 특성은 hVEGF에 대한 G6의 결합에 중요한 대부분의 잔기가 이 영역에 존재한다는 것을 확인시켜주었다. 돌연변이는 G6 경쇄 변이체에서 더 풍부하였다. 이들은 주로 CDR-L1 및 CDR-L3 영역 내에 위치하였으며, 이는 CDR-L2 잔기를 변화시키면 친화도를 개선시키는 대신 결합을 손상시킨다는 것을 나타낸다. CDR-L1 및 CDR-L3에서 돌연변이의 조합이 결합에 유리한 것으로 보이며, 야생형에 비해 유의한 친화도 개선을 허용한다.

[0352] 대부분의 G623 변이체는 IC_{50} 값에 따라 야생형에 비해 유사하거나 약간 감소된 결합 친화도를 보였다 (도 35). 최고 친화도 변이체는 상동체 및 알라닌 경쇄 샷건 라이브러리 모두로부터 유래되었다. 단지 소수의 고친화도 바인더가 중쇄 샷건 풀에서 확인되었다. G6에 대해 중쇄 잔기가 보존되었으며, 연구된 클론 사이에 단지 몇몇 돌연변이가 존재하였다. 경쇄 변이체는 또한 G6 변이체와 유사한 돌연변이-패턴을 보였고, 대부분의 변화는 CDR-L1 및 CDR-L3에 있었다.

[0353] 실시예 4 - 항-VEGF 항체 결합 부위를 맵핑하기 위한 hVEGF의 알라닌 스캐닝

[0354] G6 및 G6-23의 교차 반응성의 분자 기초를 이해하고 이들의 기능적 에피토프를 맵핑하기 위해, 개별 알라닌-치환 hVEGF 돌연변이체 대 야생형 hVEGF에 대한 G6 또는 G6-23 Fab의 상대 결합 친화도는 이전에 설명한 바와 같이 hVEGF를 디스플레이하는 파지 ELISA를 사용하여 측정하였다 (Muller et al., (1997) PNAS USA 94: 7192-7197). hVEGF는 Flt-1, KDR, Avastin(등록상표) 항체 및 Y0317의 결합 에피토프에 가까운 부위에서 쿤켈 돌연변이 방법을 이용하여 돌연변이시키고, 개별 돌연변이체를 디스플레이하는 파지를 이전에 설명한 바와 같이 생성하였다 (Muller et al., (1997) PNAS USA 94: 7192-7197). 용액 결합 파지 ELISA는 Fab G6-23, G6-23에 대한 각 돌연변이체 VEGF 돌연변이체 대 야생형 (wt) VEGF의 상대 결합 친화도를 결정하기 위해 사용하였다. 간단히 설명하면, 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 (NUNC)를 4℃에서 밤새 PBS 중 2 ㎍/ml의 농도의 G6 또는 G6-23 Fab로 코팅하고, PBS, 0.5% BSA 및 0.05% Tween20 (PBT)로 실온에서 2시간 동안 차단시켰다. PBT 중의 hVEGF 돌연변이체를 디스플레이하는 파지의 연속 희석액을 먼저 G6-Fab-코팅된 플레이트 상에서 실온에서 15분 동안 인큐베이션하고, 플레이트를 PBS, 0.05% Tween20 (PBST)로 세척하였다. 결합된 파지는 PBT 중 1:5000로 희석된 항-M13 모노클로날 항체 양고추냉이 퍼옥시다제 (Amersham Pharmacia) 컨쥬게이트로 검출하고, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB, Kirkegaard & Perry Labs, Gaithersburg, MD) 기질로 약 5분 동안 현상하고, 1.0M H_3PO_4를 사용하여 켄칭시키고, 450 nm에서 분광광도계로 판독하였다. 결합 친화도에서의 감소 배수를 표현하고, G6 또는 G6-23 Fab와 상호작용하는데 대한 hVEGF의 개별 측쇄의 강한 기여를 평가하기 위해 상대 IC_{50} 값 ($IC_{50,Ala}/IC_{50,wt}$)을 계산하였다.

[0355] IC50의 비는 G6 Fab와의 상호작용에서 개별 측쇄의 강한 기여를 표현하였다 (도 19). 알라닌 돌연변이체의, 특히 G6에 결합하는데 유의한 감소를 갖는 것의 일반적 폴딩은 이전에 맵핑된 바와 같이 VEGF 상에 구별되는 에피토프를 가진 다른 분자, 예를 들어 Avastin(등록상표) 항체, Y0317 또는 Flt-1에 대한 그의 야생형과 유사한 결합에 의해 증명되었다 (도 19). 하이브리도마 유래 Avastin(등록상표) 항체에 비교할 때 G6이 구별되는 에피토프를 가졌다는 것이 명백하다. G6에 결합하는데 대한 모든 기능적 중요 hVEGF 잔기는 인간 및 쥐 VEGF 사이에 보존되었으며, 따라서 부분적으로 그의 교차 반응성을 설명한다. 반면, Avastin(등록상표) 항체의 Fab (Fab-12) 및 Y0317은 잔기 Gly88 (mVEGF에서는 Ser임)에서 알라닌 치환시 VEGF에 대한 그들의 결합의 대부분을 잃었다. VEGF 분자 상에 에피토프를 시각화하기 위해, G6에 결합하기 위한 기능적 중요 잔기를 G6에 대한 상대 친화도에 따라 hVEGF 결정 구조의 표면 상에 강조하여 표시하였다. G6 에피토프는 인간 및 마우스 VEGF 사이에 보존된 패치에 맵핑하였고 몇몇 강한 중요 잔기 Phe17, Tyr21, Tyr, Ile83 및 Gln89로 점으로 표시하였으며, 이들은 매우 근접하게 밀집하였다. 이것은 상호작용 "핫 스폿"을 갖는 기능적 에피토프의 표시이다.

[0356] 이어서, G6의 기능적 에피토프를 Fab-12 (Y0317과 동일함) 또는 Flt-1D2의 구조적 에피토프와 비교하였으며, VEGF 잔기는 복합체의 결정 구조에 기초하여 이들 분자와 복합체 형성시 매립되게 되었다. 흥미롭게도, VEGF 상의 G6의 기능적 에피토프는 Flt-1D2에 대한 구조적 에피토프에 Fab-12의 구조적 에피토프보다 더 밀접하게 일치하였다. 또한, G6은 VEGF에 대해 Flt-1과 유사한 핫 스폿을 공유하였으며, 이는 잔기 Phe17, Tyr21 및

Tyr25가 두 상호작용에 매우 중요하였기 때문이다 (도 19). 반면, Fab-12 또는 Y0317은 비보존되는 기능적 중요 잔기 Gly88을 중심으로 하고, 이것이 mVEGF에 대한 결합의 부재에 대한 이유인 것으로 생각된다. 파지 라이브러리 유래 항체 G6은 VEGF 상의 보존 에피토프를 VEGF 수용체와 거의 동일한 양식으로 표적화한 한편, hVEGF에 대한 하이브리도마는 자가반응성 항-마우스 항체의 생성을 방지한 것으로 나타났다. 그러나, G6 및 Fab-12 (Y0317)의 hVEGF에 대한 결합은 상호 배타적이므로 G6 및 Fab-12의 2개 에피토프 사이에 충분한 겹침이 있었다 (데이타를 나타내지 않음).

[0357] G6 및 G6-23에 결합하기 위한 hVEGF 상의 중요 부위를 비교하면 가장 강력하게 기여하는 잔기, 즉 20's 헬릭스 상의 F17, Y21 및 Y25, 및 80's 루프 상의 Q89A는 결합에 대한 잔기의 충돌이 변한 것으로 보이는 것을 제외하고는 동일하게 유지되었다는 것을 나타낸다 (도 19). 예를 들어, 잔기 Y21 및 Q89는 알라닌으로 바뀌었을 때 G6에 대해서보다 G6-23에 대해 더 큰 충격이 되었다. G6에 비교할 때 G6-23에 대한 결합에서 그의 측쇄의 상대적 충돌을 적당하게 감소시킨 부위, 예를 들어, I83, H86 및 I91A가 있었다.

[0358] 친화도-개선 버전, G6-23에 대해 새로운 기능적 중요 잔기가 관찰되지 않았지만, 두 항체 모두에서 이들 기능적 중요 잔기들 사이에 에너지 기여의 셔플링 (shuffling)이 있었으며, 이는 G6 또는 G6-23와의 복합체 형성시 hVEGF의 구조적 동일 위치가 매립되었다는 발견과 일치하였다 (구조 데이타를 아래 제시한다). hVEGF 구조 상에서 이들 기능적 중요 잔기를 다른 중정도 기여자와 함께 맵핑했을 때, 이들은 인간 및 마우스 VEGF 사이에 고도로 보존되는 $Flt\text{-}1_{D2}$의 구조적 에피토프 내에 인접 패치로서 보였으며, 이는 두 항체가 VEGF에 대해 동일한 친화도를 가졌다는 사실을 설명한다. hVEGF 구조 상의 G6에 대한 구조적 및 기능적 에피토프의 풋프린트를 비교하면, 중쇄 CDR 잔기는 알라닌 돌연변이가 파괴적인 VEGF 상의 위치, 예를 들어 hVEGF의 20's 헬릭스 및 80' 루프와 접촉하는 반면, 경쇄 CDR 잔기는 측쇄가 기능적으로 중요하지 않은 hVEGF의 60's 루프에 접촉한다는 것을 명백히 보여준다.

[0359] 최대 미만 결합 시그날 (50-70%)을 생성시키는 파지의 희석액을 용액 경쟁 분석에서 사용하였으며, 여기서 PBT 버퍼 중 야생형 또는 돌연변이체 hVEGF 파지를 먼저 실온에서 1-2시간 동안 증가하는 농도의 경쟁 G6 또는 G6-23 Fab와 함께 인큐베이션한 다음, 비결합된 파지를 포획하기 위해 혼합물을 G6-Fab-코팅된 플레이트에 15분 동안 옮기고, 결합된 파지는 상기한 바와 같이 검출하였다. 경쟁 곡선은 파지가 고정화된 G6 Fab에 결합하는 것을 50% 억제하는 용액 결합 단계의 G6 또는 G6-23 Fab의 농도로서 계산된 IC_{50} 값을 결정하기 위해 4개-변수 비선형 회귀 곡선-표시 (fitting) 프로그램 (Kaleidagraph, Synergy Software)으로 표시하였다. 돌연변이체 대 야생형 hVEGF의 IC_{50}의 비는 결합 친화도에서 상대적 폴딩 차이이다. G6-Fab-코팅된 플레이트에 대한 결합을 심하게 감소시킨 돌연변이체에 대해, Fab12 (Presta, 1997) 또는 $Flt\text{-}1_{D1\text{-}5}$를 G6 또는 G6-23 Fab와 함께 인큐베이션한 후 돌연변이체 파지를 포획하기 위한 코트 (coat)로서 사용하였다. hVEGF-파지의 G6, G6-23 Fab, Fab12, Fab 및 $Flt\text{-}1_{D1\text{-}5}$에 대한 결합은 야생형 VEGF 파지를 사용하여 시험된 것과 상호 배타적이다.

[0360] 실시예 5 - 결정학에 의한 G6 및 G6-23 상의 VEGF 결합 부위 및 VEGF 상의 G6 결합 부위의 구조 맵핑

[0361] <u>발현, 정제 결정화 및 구조 분석</u>

[0362] 인간 VEGF의 잔기 8-109를 이전에 설명된 바와 같이 발현시키고, 다시 폴딩시키고 정제하였다 (Christinger, H.W., et al., (1996). Prot. Struct. Funct. Genet. 26, 353-357).

[0363] G6 Fab를 이. 콜라이에서 발현시키고, 세포 페이스트를 PBS, 25 mM EDTA, 1 mM PMSF 내로 녹였다. 혼합물을 균질화시킨 후, 미유동기를 통해 2회 통과시켰다. 이어서, 현탁액을 12k rpm에서 60분 동안 원심분리하였다. 단백질을 5 ml/분에서 PBS으로 사전에 평형화시킨 단백질 G 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 PBS로 기준선까지 세척한 후, 0.58% 아세트산으로 용출시켰다. G6 Fab을 포함하는 분획을 모아서 20 mM MES, pH 5.5로 평형화시킨 SP-세파로스 컬럼 상에 직접 로딩하였다. 단백질을 0 내지 0.25M NaCl의 염 구배로 용출시켰다.

[0364] SP-세파로스 컬럼으로부터 용출된 G6을 hVEGF8-109과 혼합하고, 30 mM Tris-Cl, pH 7.5 및 0.4 M NaCl로 평형화된 Superdex 200 컬럼 상에서 추가로 정제하였다. 복합체를 함유하는 분획을 모으고, 농축시켜 결정화 시험에 사용하였다. 결정을 증기 확산 방법을 사용하여 시팅 드롭 (sitting drop)으로 19℃에서 성장시켰다. 2.0 M 황산암모늄 및 5% 이소프로판올을 함유하는 결정화 버퍼를 단백질 용액 (8 mg/ml 단백질)과 동일 부피로 혼합하였다. 결정은 3일 후 나타났고, 셀 치수 a = 117.9Å 및 c = 212.6Å를 갖는 공간 그룹 P3121에 속하였다. 이들 결정 형태는 비대칭 단위의 VEGF 이량체 및 2 Fab 분자로 이루어지는 1 복합체를 포함하였다.

[0365] 결정을 모액 내에 적시고, 25% 글리세롤을 함유하는 인공 모액에 담그고, 액체 질소에서 급속 냉동시켰다. 2.8

Å 데이타 세트를 빔 라인 (beam line) 9-1에서 SSRL Synchrotron Source 상에서 수집하였다. 데이타를 프로그램 DENZO 및 SCALEPACK (Otwinowski, Z. (1993). DENZO. In Data Collection and Processing, L. Sawyer, N. Isaacs, and S. Bailey, eds. (Warrington, UK: 1993))를 사용하여 정리하였다.

[0366] 구조 측정 및 상세화

[0367] 구조는 VEGF의 좌표 (PDB 코드 1FLT로부터), 1BJ1 (Brookhaven 데이타베이스)에서 항체의 불변 및 가변 도메인 및 프로그램 AMoRe (CCP4 1994)를 사용하는 분자 치환에 의해 해석하였다. 모델 제작은 프로그램 O를 사용하여, 상세화는 Refmac (CCP4 1994)를 사용하여 수행하였다. 최종 R값 및 Rfree는 각각 19.87% 및 23.92%이다.

[0368] 다음 프로그램을 사용하여 상호작용의 표면적을 계산하였다: RESAREA 버전 3.2: 05/08/93 및 AREAIMOL 버전 3.2: 19/12/95. 이들 프로그램은 CCP4 suite Collaborative Computational Project, Number 4. 1994 ("The CCP4 Suite: Programs for Protein Crystallography" Acta Cryst. D50,760-763)의 일부이다.

[0369] VEGF에 매립된 항-VEGF 항체의 각 잔기의 표면적 (Å^2)은 매립된 잔기의 전체 표면적의 백분율과 함께 아래 기록한다. VEGF에 매립된 VEGF 항체의 각 잔기의 표면적 (Å^2)도 또한 매립된 잔기의 전체 표면적의 백분율과 함께 아래 기록한다. G6:VEGF, G6-23:VEGF, Fab-12:VEGF, YADS-1:VEGF 및 YADS-2:VEGF 복합체에 대한 아래의 값을 참조한다. 모든 경우에, VEGF는 이량체이기 때문에, (VEGF 이량체의) 단량체 1을 나타내는 VEGF의 잔기 번호는 8-109이고, (VEGF 이량체의) 단량체 2를 나타내는 VEGF의 잔기 번호는 1008-1109이다. 아래 각 표에서 제1 컬럼은 검사하는 단백질 (VEGF 또는 항-VEGF 항체)의 잔기 번호를 열거한다 (예를 들어, 아래 섹션 (a)에서, PHE A 17은 F17을 나타내고, LYS A1048은 K48을 나타내며; MET A1081은 VEGF의 MET 81을 나타낸다). 제2 컬럼은 잔기의 매립된 표면 (Å^2)을 열거한다. 제3 컬럼은 전체 잔기의 표면적의 백분율로서 그 잔기에 대한 매립된 표면을 열거한다.

[0370] (a) VEGF:G6 복합체

표 3

[0371]

G6과 접촉하는 VEGF의 잔기		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
PHE A 17	17.00	31.00의 54.84%
MET A 18	59.00	102.00의 57.84%
TYR A 21	62.00	62.00의 100.00%
GLN A 22	65.00	134.00의 48.51%
TYR A 25	54.00	77.00의 70.13%
ASP A 63	54.00	79.00의 68.35%
GLU A 64	31.00	131.00의 23.66%
LEU A 66	33.00	45.00의 73.33%
CYS A 104	10.00	29.00의 34.48%
PRO A 106	49.00	101.00의 48.51%
LYS A1048	40.00	46.00의 86.96%
MET A1081	17.00	18.00의 94.44%
ILE A1083	25.00	28.00의 89.29%
LYS A1084	1.00	114.00의 0.88%
PRO A1085	2.00	53.00의 3.77%
HIS A1086	103.00	192.00의 53.65%
GLN A1087	19.00	156.00의 12.18%
GLY A1088	13.00	34.00의 38.24%
GLN A1089	119.00	135.00의 88.15%
HIS A1090	22.00	108.00의 20.37%
ILE A1091	30.00	63.00의 47.62%

[0372] CHAIN A DIFF-AREA : 825.0 (상기 사슬의 11043.0 총 면적의 7.47%)

표 4

[0373]

VEGF와 접촉하는 G6의 잔기 (잔기 1:211은 경쇄를 나타낸다. 잔기 1001:1223은 중쇄를 나타낸다)		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
ASP B 28	38.00	100.00의 38.00%
SER B 30	23.00	48.00의 47.92%
TYR B 49	19.00	29.00의 65.52%
PHE B 53	25.00	116.00의 21.55%
TYR B 92	70.00	74.00의 94.59%
THR B 93	19.00	50.00의 38.00%
SER B1030	17.00	79.00의 21.52%
ASP B1031	96.00	114.00의 84.21%
TYR B1032	24.00	58.00의 41.38%
TRP B1033	52.00	67.00의 77.61%
ILE B1051	14.00	47.00의 29.79%
PRO B1053	38.00	39.00의 97.44%
ALA B1054	26.00	61.00의 42.62%
GLY B1055	49.00	51.00의 96.08%
GLY B1056	39.00	40.00의 97.50%
TYR B1057	38.00	170.00의 22.35%
PHE B1099	2.00	2.00의 100.00%
PHE B1101	101.00	111.00의 90.99%
PHE B1102	109.00	129.00의 84.50%
LEU B1103	10.00	16.00의 62.50%
PRO B1104	5.00	38.00의 13.16%
TYR B1105	42.00	63.00의 66.67%

[0374] CHAIN B DIFF-AREA : 856.0 (상기 사슬의 19280.0 총 면적의 4.44%)

[0375] TOTAL DIFF-AREA : 1681.0 (모든 사슬 상의 30323.0 총 면적의 5.54%)

[0376] (b) VEGF:G6-23 복합체

표 5

[0377]

G6-23과 접촉하는 VEGF의 잔기 (잔기 8:109는 단량체 1 (VEGF 이량체의)을 나타낸다. 잔기 1008:1109는 단량체 2 (VEGF 이량체의)를 나타낸다)		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
LYS A 48	35.00	54.00의 64.81%
MET A 81	23.00	24.00의 95.83%
ILE A 83	18.00	20.00의 90.00%
LYS A 84	1.00	96.00의 1.04%
PRO A 85	2.00	42.00의 4.76%
HIS A 86	114.00	206.00의 55.34%
GLN A 87	18.00	161.00의 11.18%
GLY A 88	14.00	33.00의 42.42%
GLN A 89	116.00	132.00의 87.88%
HIS A 90	22.00	135.00의 16.30%
ILE A 91	33.00	67.00의 49.25%
PHE A1017	24.00	35.00의 68.57%
MET A1018	56.00	120.00의 46.67%
TYR A1021	72.00	72.00의 100.00%
GLN A1022	68.00	121.00의 56.20%
TYR A1025	58.00	86.00의 67.44%
CYS A1061	3.00	18.00의 16.67%
ASP A1063	46.00	78.00의 58.97%

GLY A1065	7.00	37.00의 18.92%
LEU A1066	38.00	54.00의 70.37%
GLU A1103	5.00	81.00의 6.17%
CYS A1104	16.00	22.00의 72.73%
ARG A1105	2.00	111.00의 1.80%
PRO A1106	67.00	98.00의 68.37%

[0378] CHAIN A DIFF-AREA : 858.0 (상기 사슬의 11223.0 총 면적의 7.65%)

표 6

[0379]

VEGF와 접촉하는 G6-23의 잔기 (잔기 1:211은 경쇄를 나타낸다. 잔기 1001:1223은 중쇄를 나타낸다)		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
ASP B 28	25.00	92.00의 27.17%
SER B 30	44.00	58.00의 75.86%
THR B 31	6.00	55.00의 10.91%
ALA B 32	1.00	3.00의 33.33%
TYR B 49	21.00	36.00의 58.33%
PHE B 53	21.00	109.00의 19.27%
TYR B 92	72.00	101.00의 71.29%
SER B1030	18.00	75.00의 24.00%
ASP B1031	96.00	114.00의 84.21%
TYR B1032	28.00	58.00의 48.28%
TRP B1033	47.00	64.00의 73.44%
ILE B1051	14.00	43.00의 32.56%
PRO B1053	29.00	44.00의 65.91%
ALA B1054	28.00	49.00의 57.14%
GLY B1055	51.00	57.00의 89.47%
GLY B1056	34.00	35.00의 97.14%
TYR B1057	37.00	170.00의 21.76%
PHE B1099	1.00	3.00의 33.33%
PHE B1101	113.00	130.00의 86.92%
PHE B1102	101.00	120.00의 84.17%
LEU B1103	12.00	15.00의 80.00%
PRO B1104	4.00	50.00의 8.00%
TYR B1105	54.00	79.00의 68.35%

[0380] CHAIN B DIFF-AREA: 857.0 (상기 사슬의 19547.0 총 면적의 4.38%)

[0381] TOTAL DIFF-AREA: 1715.0 (모든 사슬 상의 30770.0 총 면적의 5.57%)

[0382] (c) VEGF:Fab-12

표 7

[0383]

Fab-12와 접촉하는 VEGF의 잔기 (PDB 코드 1bj1) (잔기 8:109는 단량체 1 (VEGF 이량체의)을 나타낸다. 잔기 1008:1109는 단량체 2 (VEGF 이량체의)를 나타낸다)		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
TYR A 45	30.00	62.00의 48.39%
LYS A 48	23.00	55.00의 41.82%
GLN A 79	13.00	34.00의 38.24%
TYR A 45	30.00	62.00의 48.39%
LYS A 48	23.00	55.00의 41.82%
GLN A 79	13.00	34.00의 38.24%
ILE A 80	1.00	1.00의 100.00%
MET A 81	37.00	37.00의 100.00%

ARG A 82	53.00	62.00의 85.48%
ILE A 83	30.00	42.00의 71.43%
LYS A 84	11.00	55.00의 20.00%
HIS A 86	77.00	203.00의 37.93%
GLN A 87	119.00	147.00의 80.95%
GLY A 88	38.00	38.00의 100.00%
GLN A 89	134.00	134.00의 100.00%
HIS A 90	114.00	114.00의 100.00%
ILE A 91	75.00	80.00의 93.75%
GLY A 92	33.00	33.00의 100.00%
GLU A 93	83.00	133.00의 62.41%
MET A 94	5.00	10.00의 50.00%
PHE A1017	25.00	45.00의 55.56%
TYR A1021	16.00	73.00의 21.92%

[0384] CHAIN A DIFF-AREA: 917.0 (상기 사슬의 10895.0 총 면적의 8.42%)

표 8

[0385]

VEGF 잔기와 접촉하는 Fab-12의 잔기 (잔기 1:211은 경쇄를 나타낸다. 잔기 1001:1223은 중쇄를 나타낸다)		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
TYR B 91	4.00	10.00의 40.00%
SER B 92	12.00	48.00의 25.00%
THR B 93	2.00	45.00의 4.44%
VAL B 94	34.00	91.00의 37.36%
TRP B 96	19.00	22.00의 86.36%
THR B1030	5.00	44.00의 11.36%
ASN B1031	85.00	106.00의 80.19%
TYR B1032	22.00	42.00의 52.38%
GLY B1033	9.00	9.00의 100.00%
TRP B1050	53.00	58.00의 91.38%
ASN B1052	31.00	36.00의 86.11%
THR B1053	3.00	4.00의 75.00%
TYR B1054	93.00	179.00의 51.96%
THR B1055	6.00	81.00의 7.41%
THR B1059	29.00	54.00의 53.70%
TYR B1099	12.00	12.00의 100.00%
PRO B1100	13.00	16.00의 81.25%
HIS B1101	58.00	103.00의 56.31%
TYR B1102	122.00	128.00의 95.31%
TYR B1103	34.00	182.00의 18.68%
GLY B1104	41.00	81.00의 50.62%
SER B1105	4.00	60.00의 6.67%
SER B1106	41.00	53.00의 77.36%
HIS B1107	4.00	17.00의 23.53%
TRP B1108	96.00	98.00의 97.96%

[0386] CHAIN B DIFF-AREA: 832.0 (상기 사슬의 19409.0 총 면적의 4.29%)

[0387] TOTAL DIFF-AREA: 1749.0 (모든 사슬 상의 30304.0 총면적의 5.77%)

[0388] 5$Å^2$ 보다 큰 매립된 표면적 및(또는) 5%보다 큰 매립된 표면적 비율을 갖는 잔기는 유의하게 접촉되는 것으로 고려하였다. 이들 결과는 서로 접촉하는 VEGF 내의 영역과 항체 내의 영역을 설명하는 것을 돕는다. 이전에 제시한 결합 VEGF에 관한 기능적 데이타와 함께, 항체의 G6 계열 및 항체의 B20 계열의 공통적인 특징을 관찰할 수 있다 (구조 데이타를 나타내지 않음). G6, G6-23과 B20 항체 및 다른 것들은 Fab-12 또는 Y0317와는 달리, 비교적 높은 친화도로 마우스 및 인간 VEGF 모두에 결합되었다 (데이타를 나타내지 않음). 인간 VEGF G88A 또

는 G88S의 돌연변이는 VEGF에 대한 Fab-12 또는 Y0317의 결합에 심하게 영향을 끼친 반면, 항체의 G6 계열 및 항체의 B20 계열 (구조 데이타를 나타내지 않음)은 비교적 영향을 받지 않았다. 또한, 항체, 예를 들어 Fab-12의 VEGF에 대한 결합은 G88의 표면적이 100% 매립되도록 하는 반면, G6 및 G6-23의 결합은 G88이 66% 미만 매립되도록 하였다. 따라서, G88와의 부분 접촉은 우수한 친화도로 마우스 및 인간 VEGF 모두를 인식하는 성질을 갖는 항체에 대해 허용가능하지만, 인간 VEGF의 Gly88의 표면적이 80% 이상 매립되도록 인간 VEGF에 접촉하는 항체가 우수한 친화도로 마우스 및 인간 VEGF에 결합할 것 같지 않다고 생각된다. 기능적 에피토프 맵핑 결과는 또한 VEGF 상의 항체의 G 계열의 풋프린트가 VEGF의 20's 헬릭스 (대략 인간 VEGF의 잔기 번호 10-30) 내로 신장하는 보다 큰 접촉 및 80s 루프 (대략 인간 VEGF의 잔기 80-94) 내에 접촉 잔기를 갖는 점에서 Fab-12와 상이하다는 것을 보여준다. 구조 연구는 20s 헬릭스에서 몇몇 잔기에 대한 돌연변이가 G6 및 B20 계열 항체의 결합을 감소시키는 점에서 기능성 연구 (도 19 참조)와 서로 잘 관련된다. 도 19에 설명된 기능성 연구는 G6 및 B20 계열 항체가 A4.6.1에 비교할 때 Flt-1 및 KDR 결합 모두에 중요한 잔기와 잘 상호작용하는 것을 나타낸다.

[0389] 실시예 6 - 테트라노미알 (tetrinomial) 다양성 라이브러리

[0390] 천연 아미노산의 작은 서브세트가 항원-결합 표면을 생성하기 위해 사용될 수 있는지 조사하기 위해, 인간 수용체 타이로신 키나제 ErbB2의 세포외 도메인을 인식하는 인간화 Fab4D5(30)에 기초한 항원-결합 단편 (Fab)의 나이브 중쇄 파지-디스플레이된 라이브러리를 제작하였다 (Fendly, B. M., et al. (1990), Cancer Res. 50: 1550-8). 먼저, 이전에 설명된 파지미드를 M13 박테리오파지의 표면 상에 2가 Fab4D5 (Fab'-zip)를 디스플레이하도록 변형시켰다. Fab'-zip을 코딩하는 유전자를 M13 유전자-3 마이너 코트 단백질의 C-말단 도메인에 융합시키고, phoA 프로모터의 제어 하에 발현시켰다 (Lee, V., et al. (2004) J. Immunol. Methods 284: 119-132). 파지미드는 경쇄 (R66G)에서 단일 돌연변이에 의해, 3개의 모든 중쇄 CDR에서 TAA 정지 코돈의 도입에 의해 변형시켰다. 각 라이브러리 제작을 위해, 생성된 파지미드 (pV-0116c)는 이전에 설명된 바와 같이 동시에 정지 코돈을 수복하고 목적하는 부위에 디자인된 돌연변이를 도입시키도록 디자인된 올리고뉴클레오티드를 사용하는 돌연변이 반응에서 "정지 주형"으로서 사용하였다 (Sidhu, S.S. et al. (2004) J. Mol. Biol. 338 (2): 299-310; Sidhu, SS et al., (2000) Methods Enzymology 328: 333-363).

[0391] a. <u>KMT 라이브러리의 제작</u>

[0392] 파지미드에 의해 코딩되는 중쇄 CDR 내의 용매-접근가능 위치를 were replaced by a , that produced 동일한 비율의 4개 아미노산 (Y, A, D, S)을 생성시킨 단일 유형의 변성 코돈, KMT로 치환시켰다. 20개 천연 아미노산의 가능한 테트라노미알 조합의 수는 철저하게 연구하기에 너무 많으므로, 2가지 기준을 충족시키는 조합을 선택하였다. 첫째로, 표준 DNA 합성 방법으로 평가될 수 있는 조합으로 제한하였다. 둘째로, 각 테트라노미알 세트가 적어도 하나의 작은 아미노산 (글리신, 세린 또는 알라닌)을 함유한 것을 확신하였으며, 이는 작은 잔기는 형태 유연성을 제공하고 공간적 밀집을 방지할 것으로 생각하였기 때문이다. 랜덤화를 위해 총 18개 위치를 선택하였다: CDR-H1에서 위치 28 및 30-33; CDR-H2에서 위치 50, 52, 53, 54, 56 및 58; 및 CDR-H3에서 위치 95-100a. 각각의 제작된 라이브러리는 ~10^{10} 특유한 멤버를 함유하였고, 따라서, 라이브러리 다양성은 최대 이론적 다양성 (4^{18} = 7x10^{10})보다 단지 약 1 차수 단위 더 적었다. KMT 라이브러리 명칭은 사용된 변성 코돈에 대응한다; 등몰 DNA 변성은 IUB 코드 (K = G/T, M = A/C, R = A/G, S = G/C, W = A/T, Y =C/T)로 표현되었다.

[0393] b. <u>KMT 라이브러리에 대한 분류 및 결합 분석</u>

[0394] 나이브 중쇄 라이브러리로부터의 파지를 이전에 설명한 바와 같이 포획 표적으로서 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 (NUNC) 상에서 인간 혈관 내피 성장 인자 (hVEGF) 또는 다른 항원을 사용하여 결합 선택 라운드를 통해 사이클링시켰다 (Sidhu, S.S. et al. (2004) 상기 문헌; Sidhu, S.S. et al.., (2000) Methods Enzymology 328: 333-363). 결합된 파지를 0.1 M HCl로 10분 동안 용출시키고, 용출물을 1.0 M Tris 염기로 중화시켰다. 파지는 M13-K07 헬퍼 파지 (New England Biolabs)를 첨가하여 이. 콜라이 XL1-블루 (Stratagene) 내에서 증식시켰다.

[0395] 3회 선택 라운드 후, 개별 클론을 96-웰 포맷에서 카르베니실린 및 M13-K07을 보충한 500 ㎕의 2YT 브로쓰 내에서 성장시켰다. 항원-코팅된 플레이트에 결합되지만 BSA-코팅된 플레이트에는 결합되지 않는 포지티브 클론을 검출하기 위해 배양 상등액을 파지 ELISA에 사용하였다 (Sidhu, S.S. et al. (2004) 상기 문헌). 포지티브 클론은 파지 효소 면역흡착 분석 (ELISA)을 사용하여 항원-특이적 결합을 위해 평가된 DNA 서열 분석하였다 (Sidhu, S.S. et al. (2004) 상기 문헌). 약 100개 클론이 각 항원에 대항하여 스크리닝되었고, 각 경우에 특이적 결합 클론이 확인되었다. DNA 서열결정은 각 항원에 대항하여 단리된 특유한 클론의 수를 밝혔다. 적어

도 하나의 타이로신-함유 라이브러리가 각 항원에 대항하여 성공적이었다. 특히, 라이브러리-KMT가 4개 항원 중 3개에 대항하여 성공적이었고, 인간 혈관 내피 성장 인자 (hVEGF)에 대항하여 11개의 특유한 클론을 생성시켰다.

[0396] c. 제2 KMT 라이브러리-경쇄 다양성

[0397] 새로운 버전의 KMT 라이브러리를 제작하였고, 여기서 CDR-H1 및 CDR-H2 다양성이 상기한 바와 동일하지만, CDR-H3의 다양성은 잔기 94 내지 100b 사이에 삽입된 3-15 잔기 범위의 모든 가능한 길이 변동을 허용함으로써 증가되었다. 모두 함께, 모아진 라이브러리는 hVEGF에 대한 결합을 위한 선택을 통해 사이클링된 ~10^{10} 특유한 멤버의 다양성을 함유하였다. 파지 ELISA 스크린은 93개 hVEGF 바인더를 확인하였고, DNA 서열결정은 15개의 특유한 서열을 밝혔다 (도 36). 대부분의 클론은 7개의 삽입된 잔기를 갖는 CDR-H3 서열을 함유하였지만, 보다 긴 삽입을 함유한 2개의 클론도 또한 확인하였다. 특유한 클론은 경쟁 파지 ELISA로 분석하였고 (Sidhu, S.S. et al. (2004) 상기 문헌), 10 마이크로몰 범위의 추정된 친화도를 나타냈다 (데이타를 나타내지 않음).

[0398] d. 제2 KMT 라이브러리로부터 특유한 클론의 친화도 증진

[0399] 이어서 본 발명자들은 저친화도 항-VEGF 클론이 천연 항체에 상당하는 친화도를 갖는 Fab를 얻기 위해 친화도 증진될 수 있는지 연구하였다. 이러한 목적을 위해, 15 중쇄 (도 36)를 경쇄 라이브러리와 재결합시켰고, 여기서 12 용매-접근가능 위치는 동일한 테트라노미알 KMT 코돈으로 치환되었다. 구체적으로, 다음 경쇄 위치를 랜덤화하였다: CDR-L1에서 위치 28-32, CDR-L2에서 위치 50 및 53 및 CDR-L3에서 위치 91-94 및 96. 라이브러리는 ~10^{10} 특유한 멤버를 함유하였고, 이는 가능한 경쇄의 이론적 다양성 (4^{12} =$2x10^{7}$)을 크게 초과하였다. 중쇄 서열 및 상기 경쇄 서열의 디스플레이를 위해 선택된 파지미드는 TAA 정지 코돈을 3개의 모든 경쇄 CDR에 도입시켜 변형시켰다. 생성된 파지미드는 정지 코돈을 수복하는 돌연변이 반응에서 "정지 주형"로서 사용하고, 상기한 바와 같이 목적하는 돌연변이를 도입하였다.

[0400] 경쇄 라이브러리로부터의 파지를 2시간 동안 실온에서 PBS, 0.05% Tween 20 (Sigma), 0.5% Superblock (Pierce) 중에서 Sulfo-NHS-LC-Biotin 시약 (Pierce)으로 비오티닐화된 100 nM hVEGF와 함께 인큐베이션하였다. 비오티닐화 hVEGF 및 결합된 파지를 면역플레이트 상에 고정화된 뉴트라비딘 (Pierce)을 사용하여 5분 동안 포획시켰다. 플레이트를 PBS, 0.05% Tween 20으로 세척하고, 결합된 파지를 상기한 바와 같이 용출시켜 추가 선택 라운드를 위해 증식시켰다.

[0401] 선택 후, 개별 클론은 96-웰 포맷에서 카르베니실린 및 M13-K07을 보충한 500 ㎕의 2YT 브로쓰에서 성장시켰다. 배양 상등액은 항원-코팅된 플레이트에 결합되지만 BSA-코팅된 플레이트에 결합되지 않는 포지티브 클론을 검출하기 위해 파지 ELISA에 사용하였다 (Sidhu, S.S. et al. (2004) 상기 문헌). 포지티브 클론의 DNA 서열을 분석하였다.

[0402] 용액 중 hVEGF를 높은 엄격도 선택을 위해 사용하였다. 256개 클론을 서열결정하고 15 중쇄 중 9개와 결합된 64개의 특유한 경쇄를 확인하였다 (도 36에서 상부 9개 서열). 경쟁 파지 ELISA를 사용하여 클론의 친화도를 추정하였다 (Sidhu, S.S. et al. (2004) 상기 문헌). 이러한 ELISA는 일반적으로 다음과 같이 수행하였다. 파지 클론은 카르베니실린 및 K07 헬퍼 파지를 보충한 40 ml의 2YT 배양액 내에서 30℃에서 밤새 성장시킴으로써 단일 콜로니로부터 증식시켰다. PEG/NaCl 침전에 의해 정제된 파지를 먼저 PBST에 연속 희석하고, 항원-코팅된 플레이트 (hVEGF 또는 mVEGF)에 대한 결합에 대해 시험하였다. 50-70% 포화 시그날을 제공하는 희석액을 용액 결합 분석에서 사용하였고, 여기서 파지를 먼저 증가하는 농도의 항원과 함께 1-2시간 동안 인큐베이션한 다음 10-15분 동안 비결합된 파지를 포획하기 위해 항원 코팅된 플레이트에 옮겼다. IC50은 파지가 고정화된 항원에 결합하는 것을 50% 억제하는 용액 결합 단계의 항원의 농도로서 계산하였다. 3개의 최고 친화도 파지 클론은 YADS1, YADS2 및 YADS3이고, 이들 클론을 Fab 내로 전환시켰다.

[0403] e. YADS1, 2 및 3 Fab 결합 친화도

[0404] YADS1, 2 및 3을 상세한 분석을 위한 유리 Fab 단백질로서 정제하였다. 이들 Fab의 서열을 아래에 제공한다. 또한 도 39를 참조한다.

YADS1 경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQASYSSVAWYQQKPGKAPKLLIYAASYLY
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSSASPATFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 19)

YADS1 중쇄
MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDIYDD
DIHWVRQAPGKGLEWVAYIAPSYGYTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL
RAEDTAVYYCSRSSDASYSYSAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH (서열 20)

YADS2 경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSYAYAVAWYQQKPGKAPKLLIYDASYLY
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSSPDTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 21)

YADS2 중쇄
MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAISDY
DIHWVRQAPGKGLEWVADIAPYAGATAYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL
RAEDTAVYYCSRSSYAYYAAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH (서열 22)

YADS3 경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQASYYDVAWYQQKPGKAPKLLIYAASYLY
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYYAPATFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 23)

YADS3 중쇄
MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISDYD
IHWVRQAPGKGLEWVAAIAPYSGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR
AEDTAVYYCSRSSYAYYSAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH (서열 24)

[0405]

[0406] Fab 단백질을 이전에 설명한 바와 같이 이. 콜라이 진탕-플라스크 배양물로부터 정제하였다 (Muller, YA et al., (1998) Structure 6: 1153-1167). 일반적으로, 가변 도메인은 이. 콜라이에서 Fab 발현에 대해 또는 포유동물 세포에서 일시적 (transient) IgG 발현에 대해 지정된 벡터 내로 클로닝하였다. Fab 발현 벡터는 cP3을 코딩하는 서열을 삭제하고, C_H1의 단부에서 정지 코돈으로부터 약 20 뉴클레오티드 하류에 터미네이터 서열 (GCTCGGTTGCCGCCGGGCGTTTTTTAT (서열 920)ㅇ)을 삭제함으로써 파지 디스플레이 파지미드로부터 유래되었다. Fab 단백질은 문헌 (Presta, L. G., et al., (1997) Cancer Res. 57, 4593-4599)에 기재된 바와 같이 형질전환된 34B8 이. 콜라이 세포를 AP5 배지에서 30℃에서 24시간 동안 성장시켜 생성하였다. Fab는 단백질 G 친화도 크로마토그래피로 정제하였다. Fab에 대한 생산 수율은 대체로 소규모 진탕 플라스크 성장에서 5-10 mg/L 및 발효조 성장에서 0.5-3 g/L이었다.

[0407] 표면 플라즈몬 공명에 기초로 한 정제된 Fab에 대한 결합 운동학 값을 아래에 나타낸다. $hVEGF_{8\sim109}$ 또는 mVEGF를 이전에 설명한 바와 같이 BIAcore (등록상표)-3000에서 CM5 칩 상에 ~100 응답 단위에서 고정화시켰다 (Chen, Y., et al., (1999) J. Mol. Biol. 293:865-881). Fab 단백질의 연속 희석액 (3-500 nM)을 주입하고, hVEGF 또는 mVEGF 유동 셀 상에 대한 결합 응답은 블랭크 유동 셀 상에 대한 응답을 공제하여 보정하였다. 운동학 분석을 위해, k_{on} 및 k_{off}의 별도의 피팅 (fitting)을 갖는 1:1 랭귀어 (Languir) 모델을 사용하였다. K_d값은 k_{on} 및 k_{off}의 비율로부터 추정하였다. 3개의 모든 Fab가 hVEGF에 고친화도로 결합하였지만, 2개만이 고도 상동성 쥐 VEGF (mVEGF, 90% 아미노산 동일성)에 대해 감지가능한 친화도를 나타냈다. 본 발명자들은 YADS2 및 YADS3이 그들의 CDR에서 높은 서열 상동성을 나타냈고 인간 및 쥐 VEGF에 모두 결합하였으므로 매우 유사한 메카니즘을 통해 VEGF를 인식하였다고 추론하였다. 대조적으로, YADS1은 매우 상이한 CDR 서열을 포함하였고 mVEGF를 인식하지 않았으므로 특유한 항원 인식 양식을 나타냈다.

[0408] 고정화된 VEGF에 대한 Fab 결합의 운동학 분석

[0409]

Fab	k_{on} ($s^{-1}M^{-1}$)		k_{off} (s^{-1})		K_d (nM)	
	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF
YADS1	$3x10^5$	ND[1]	$5x10^{-4}$	ND[1]	1.8±0.3	> 1000
YADS 2	$1x10^6$	$8x10^5$	$1x10^{-2}$	$4x10^{-3}$	10±2	5.0±0.8
YADS 3	$1x10^6$	$2x10^6$	$3x10^{-3}$	$5x10^{-3}$	2.0±0.4	3.7±0.6
[1]값은 상호작용의 낮은 친화도 때문에 측정될 수 없었다.						

[0410] 실시예 7 - YADS1 및 YADS2의 결정화, 구조 결정 및 상세화

[0411] 본 발명자들은 항원 인식에 대한 구조적 기초 및 따라서 hVEGF와의 복합체로 YADSI 및 YADS2의 결정 구조를 연구하고자 하였다.

[0412] a. 결정 구조 분석을 위한 Fab 단백질 제제

[0413] 전체 세포 브로쓰를 10 리터 이. 콜라이 발효로부터 얻었다. 세포를 Manton-Gaulin 호모게나이저로 용해시켰다. 현탁액을 원심분리하고, 상등액을 단백질 A-세파로스 컬럼 (Genentech, Inc.) 상에 로딩하고, 컬럼을 0.1 M 아세트산으로 용출시켰다. pH를 1.0 M Tris, pH 8.0을 사용하여 4.0으로 조정하고, 용출액을 SP-세파로스 컬럼 (Pharmacia) 상에 로딩하였다. 컬럼을 평형 버퍼 (20 mM MES, pH 5.5)으로 세척하고, Fab 단백질을 평형 버퍼 중 NaCl을 사용하여 용출시켰다. 인간 VEGF의 잔기 8-109가 발현되었고, 다시 폴딩하여 이전에 설명된 바와 같이 정제하였다 (Christinger, H.W., et al., (1996). Prot. Struct. Funct. Genet. 26, 353-357).

[0414] 각 Fab 및 hVEGF의 수용체-결합 단편 사이의 복합체를 형성하여 이전에 설명된 바와 같이 정제하였다 (Muller, Y.A., (1998), 상기 문헌). 복합체 (PBS, 25 mM EDTA)를 A_{280} = 10의 광학 밀도로 농축시켰다. 1:1 비율의 단백질 용액 및 저장 용액으로 이루어진 10 ㎕ 액적을 사용하는 증기-확산 방법을 이용하여 행잉-드롭 (hanging-drop) 실험을 수행하였다. YADS1 복합체를 위한 저장 용액은 0.2 M 황산암모늄, 25% PEG 3350(w/v), 0.1 M HEPES, pH 7.5이었다. YADS2 복합체를 위한 저장 용액은 1.0 M 염화리튬, 10% PEG 6000 (w/v), 0.1 M MES, pH 6.0이었다. 19℃에서 1-2주 후, YADS1 또는 YADS2 복합체 각각에 대해 평판형 또는 방추형 결정이 성장하였다.

[0415] 결정을 25% 글리세롤을 보충한 저장 용액에서 인큐베이션한 후 급속 냉동시켰다. 데이타 세트는 단일 동결 결정으로부터 YADS1에 대해 Advanced Light Source (Berkeley)의 빔 라인 5.0.2에서 및 YADS2에 대해 Stanford Synchrotron Radiation Laboratory (Stanford University)의 빔 라인 9.2에서 수집하였다. 데이타를 프로그램 DENZO 및 SCALEPACK (Otwinowski, Z.M., (1997) Methods Enzymol. 276: 307-326)을 이용하여 처리하였다. 구조를 프로그램 AMoRe (CCP4 (1994) Acta Cryst. D50: 760-763) 및 이전에 해석된 Fab-hVEGF 복합체 (PDB entry 1BJ1)의 좌표를 사용하는 분자 치환법에 의해 해석하였다. 구조를 프로그램 REFMAC (CCP4 (1994), 상기 문헌)을 사용하여 상세화하였다. 모델은 프로그램 O (Jomes, T.A., et al., (1991) Acta Crystallogra A 47 (Pt2): 969-995)를 사용하여 수동으로 조정하였다. 다음 프로그램을 사용하여 상호작용의 표면적을 계산하였다: RESAREA 버전 3.2: 05/08/93 및 AREAIMOL 버전 3.2: 19/12/95. 이들 프로그램은 CCP4 suite Collaborative Computational Project, Number 4.1994 ("The CCP4 Suite: Programs for Protein Crystallography" Acta Cryst. D50,760-763)의 일부이다. hVEGF와의 복합체로 YADS1 및 YADS2의 결정 구조를 해석하고 각각 2.65 및 2.8Å 해상도에서 상세화하였다 (표 9).

표 9

[0416]

YADSI 및 YADS2 hVEGF 복합체에 대한 데이타 수집 및 상세화 통계학			
A. 단위 세포		YADS 1	YADS 2
	공간 기	$P2_1$	$C222_1$
	a(Å)	83.3	96.5
	b(Å)	112.5	149.6
	c(Å)	105.8	117.4
	베타(도)	105.8	

B. 회절 데이타			
	해상도(Å)	50-2.6(2.7-2.6)[a]	50-2.8(2.9-2.8)[a]
	반사 회수	156868	111731
	특유 반사 회수	41828	20861
	R_{merge}[b]	0.066(0.356)[a]	0.076(0.399)[a]
	완성율(%)	99.9(99.1)[a]	97.3(83.2)[a]
C. 상세화			
	R_{work}[c], R_{free}[c]	0.212, 0.271	0.218, 0.254
	비수소원자의 수	8104	4077
	물의 수	110	0
	rmsd 결합 길이(Å)	0.011	0.011
	rmsd 각(도)	1.2	1.3

[0417] a: 외부 해상 쉘의 값은 괄호에 제시함.

[0418] b: $R_{merg}=\Sigma_{hkl}|I_{hkl}-\langle I_{hkl}\rangle|)/\Sigma_{hkl}\langle I_{hkl}\rangle$, 여기서 I_{hkl}은 반사 hkl의 강도이고, $\langle I_{hkl}\rangle$은 다수 관찰시의 평균 강도임.

[0419] c: $R_{work} = \Sigma|Fo-Fc|/\Sigma Fo$, 여기서 Fo 및 Fc는 각각 관찰 및 계산 구조 인자 크기임. R_{free}는 상세화에 사용되지 않은 반사율의 랜덤하게 선택된 5% 반사율에 대한 R 인자이다.

[0420] VEGF에 매립된 항-VEGF 항체의 각 잔기의 표면적 (Å^2)은 매립된 잔기의 전체 표면적의 백분율과 함께 아래 기록한다. VEGF에 매립된 VEGF 항체의 각 잔기의 표면적 (Å^2)도 또한 매립된 잔기의 전체 표면적의 백분율과 함께 아래 기록한다. 아래 YADS-1:VEGF 및 YADS-2:VEGF 복합체에 대한 값을 참조한다. 모든 경우에, VEGF는 이량체이므로, (VEGF 이량체의) 단량체 1을 나타내는 VEGF의 잔기 번호는 8-109이고, (VEGF 이량체의) 단량체 2를 나타내는 VEGF의 잔기 번호는 1008-1109이다. 아래 각 표에서 제1 컬럼은 검사하는 단백질 (VEGF 또는 항-VEGF 항체)의 잔기 번호를 열거한다 (예를 들어, 아래 섹션 (a)에서, TYR A 45는 VEGF의 Y45를 나타내고, LYS A1016은 K16을 나타낸다). 제2 컬럼은 잔기의 매립된 표면 (Å^2)을 열거한다. 제3 컬럼은 전체 잔기의 표면적의 백분율로서 그 잔기에 대한 매립된 표면을 열거한다.

[0421] (a) VEGF:YADS-1

표 10

[0422]

YADS-1과 접촉하는 VEGF의 잔기		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
TYR A 45	8.00	39.00의 20.51%
ILE A 46	36.00	95.00의 37.89%
LYS A 48	14.00	67.00의 20.90%
GLN A 79	31.00	38.00의 81.58%
MET A 81	24.00	32.00의 75.00%
ARG A 82	7.00	48.00의 14.58%
ILE A 83	33.00	43.00의 76.74%
LYS A 84	25.00	61.00의 40.98%
PRO A 85	8.00	55.00의 14.55%
HIS A 86	107.00	198.00의 54.04%
GLN A 87	110.00	154.00의 71.43%
GLY A 88	38.00	40.00의 95.00%
GLN A 89	103.00	116.00의 88.79%
HIS A 90	93.00	123.00의 75.61%
ILE A 91	71.00	79.00의 89.87%
GLY A 92	12.00	20.00의 60.00%

GLU A 93	21.00	120.00의 17.50%
LYS A1016	31.00	123.00의 25.20%
PHE A1017	21.00	45.00의 46.67%
MET A1018	14.00	138.00의 10.14%
ASN A1062	10.00	35.00의 28.57%
ASP A1063	6.00	94.00의 6.38%
GLU A1064	89.00	181.00의 49.17%
LYS A1107	0.00	165.00의 0.00%

[0423] CHAIN A DIFF-AREA: 912.0 (상기 사슬의 11170.0 총면적의 8.16%)

[0424] TOTAL DIFF-AREA: 912.0 (모든 사슬 상의 11170.0 총면적의 8.16%)

[0425] (b) VEGF:YADS-2

표 11

[0426]

YADS-2와 접촉하는 VEGF의 잔기		
잔기 번호	매립된 표면	매립된 표면(%)
ILE A 46	6.00	68.00의 8.82%
LYS A 48	39.00	64.00의 60.94%
GLN A 79	17.00	37.00의 45.95%
MET A 81	29.00	30.00의 96.67%
ILE A 83	32.00	37.00의 86.49%
PRO A 85	22.00	57.00의 38.60%
HIS A 86	128.00	200.00의 64.00%
GLN A 87	32.00	134.00의 23.88%
GLY A 88	22.00	34.00의 64.71%
GLN A 89	119.00	135.00의 88.15%
HIS A 90	20.00	92.00의 21.74%
ILE A 91	55.00	82.00의 67.07%
LYS A1016	1.00	115.00의 0.87%
PHE A1017	45.00	50.00의 90.00%
MET A1018	47.00	116.00의 40.52%
TYR A1021	7.00	78.00의 8.97%
ASP A1063	27.00	74.00의 36.49%
GLY A1065	6.00	45.00의 13.33%
LEU A1066	32.00	58.00의 55.17%
CYS A1104	3.00	24.00의 12.50%
ARG A1105	7.00	124.00의 5.65%
PRO A1106	29.00	77.00의 37.66%

[0427] CHAIN A DIFF-AREA: 725.0 (상기 사슬의 11744.0 총면적의 6.17%).

[0428] TOTAL DIFF-AREA: 725.0 (모든 사슬 상의 11744.0 총면적의 6.17%)

[0429] 5Å^{2}보다 큰 매립된 표면적 및(또는) 5%보다 큰 매립된 표면적 비율을 갖는 잔기는 유의하게 접촉되는 것으로 고려하였다. 이들 결과는 서로 접촉하는 VEGF 내의 영역과 항체 내의 영역을 설명하는 것을 돕는다. 이전에 제시한 결합 VEGF에 관한 기능적 데이타와 함께, 항체 YADS-2 및 YADS-3 항체의 G6 계열의 공통적인 특징을 관찰할 수 있다. 항체, 예를 들어 Fab-12 및 YADS-1의 VEGF에 대한 결합은 G88의 표면적이 각각 100% 및 95% 매립되도록 한 반면, G6, G6-23 및 YADS-2의 결합은 G88이 단지 66% 이하로 매립되도록 하였다.

[0430] Fab 프레임워크는 모 Fab4D5의 구조와 비교할 때 본질적으로 변화되지 않았고; YADS1 및 YADS2 프레임워크의 Cα 원자는 각각 0.87 및 0.55Å의 평균제곱편차의 제곱근 (rmsd)으로 Fab4D5와 포개졌다. 2개의 구조체 내의 hVEGF 분자의 Cα 원자는 87 Cα 위치에 대해 0.7Å의 rmsd로 서로의 위에 잘 포개진다. 3.7Å의 최대 편차는 잔기 글루탐산 64에서 발생한다. 이 잔기를 함유하는 루프는 문헌 [Muller et al., 상기 문헌]에 의해 보여지

는 바와 같이 고유의 유연성을 갖는다.

[0431] 두 복합체 모두에서, 항원 인식은 전적으로 CDR 루프와의 접촉에 의해 매개된다. 매립된 표면적의 측면에서, YADS1은 중쇄 (498Å^2) 및 경쇄 (407Å^2)를 모두 사용한 반면, YADS2는 대부분 중쇄 (543Å^2)를 사용하고 경쇄 (157Å^2)는 적게 기여하였다. 특히, 랜덤화된 위치에서 잔기가 본질적으로 모든 매립된 표면적의 원인이 되고 (YADS1 및 YADS2에 대해 각각 98% 및 100%), 또한 매립된 표면적은 거의 전적으로 측쇄 원자를 포함하였다 (YADS1 및 YADS2에 대해 각각 82% 및 80%). 따라서, 두 Fab는 모두 라이브러리 내에 랜덤화된 위치에 놓인 측쇄에 의해 거의 전적으로 매개되는 상호작용을 통해 항원에 결합하였다.

[0432] hVEGF 측면 상에서, YADS1 및 YADS2에 결합하기 위한 구조적 에피토프는 서로 및 또한 hVEGF 수용체 Flt-1의 도메인 2 (Flt-1_{D2})에 결합하기 위한 구조적 에피토프와 겹친다. YADS1 및 YADS2 항체는 시험관 내에서 Flt의 인간 VEGF에 대한 결합을 억제할 수 있고 (데이타를 나타내지 않음), 또한 KDR의 인간 VEGF에 대한 결합을 억제하는 것으로 예상된다. 그럼에도 불구하고, 2개의 Fab의 구조적 에피토프 사이에 유의한 차이가 있다. 특히, 인간 및 쥐 VEGF 사이에 다른 11 잔기 중에서, 잔기 88만 Fab와 접촉하지만, 이 잔기를 포함한 상호작용은 mVEGF에 대한 YADS1 및 YADS2의 다른 친화도를 설명한다. YADS2 복합체에서, Gly88은 부분적으로 용매에 노출되는 반면, YADS1 복합체에서는 계면에 완전히 매립된다. 쥐 VEGF는 위치 88에서 보다 큰 세린 잔기를 함유하고; 이러한 치환은 YADS2 복합체에서 쉽게 수용될 수 있지만, YADS1 모델에서, 매립된 Gly88 위치에서 세린 측쇄의 도입은 보존되어야 하는 복합체에 대한 주요 재배치를 필요로 할 것이다.

[0433] 상기한 바와 같이, 두 Fab는 모두 매립된 부위의 측쇄를 거의 전적으로 포함하는 접촉을 통해 항원에 결합한다. 전체적으로, YADS1 및 YADS2의 CDR은 랜덤화 코돈으로부터 유래된 66개 잔기를 포함하고, 이들 잔기는 라이브러리 디자인에서 허용되는 4개 아미노산 타입에 거의 동일하게 분포된다. 그러나, 항원과 접촉하게 만드는 잔기의 서브세트를 고려할 때, 16개 타이로신이 50%의 접촉 잔기가 되는 분명한 편향이 있다. 실제로, YADS1 및 YADS2의 CDR에서 선택된, 2개를 제외한 모든 타이로신이 항원과 접촉하며, 모든 말해진 타이로신이 hVEGF와 복합체형성시 매립된 표면적의 71%에 기여한다. 따라서, 본질적으로 모든 선택된 타이로신 측쇄가 항원 인식을 직접 매개하는데 관여되고, 다른 선택된 아미노산은 명백히 보조 역할을 수행한다.

[0434] 합성 항원 결합 부위에서 타이로신의 우세에도 불구하고, 매립된 표면적의 무거운 원자 (비-수소) 함량의 검사에서 Fab-hVEGF 계면이 hVEGF 및 Flt-1_{D2} 사이의 계면보다 더 소수성이 아닌 것으로 밝혀졌다. hVEGF 측면 상에서, 매립된 표면적의 무거운 원자 조성은 세가지 모든 경우에 매우 유사하여, 주로 탄소로 이루어지지만 또한 상당한 비율의 질소 및 산소를 함유한다. Fab의 매립된 표면적 내에 질소 원자는 거의 전적으로 부재하며, 이는 라이브러리 내에 허용된 측쇄는 전적으로 탄소, 산소 및 수소로 구성되기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 두 Fab는 hVEGF와 결합시 많은 산소 원자를 매립하고, 두 경우에 탄소에 의해 기여된 매립된 표면적의 비율은 Flt-1_{D2}의 매립된 표면적에 대해 탄소에 의해 기여되는 것보다 상당히 더 적다. 따라서, 합성 CDR 내의 타이로신의 우세는 방향족 상호작용에 의해 지배되는 고도 소수성 Fab-항원 계면을 생성시키지 않는다. 반대로, 타이로신 잔기는 hVEGF 표면 상의 매우 다양한 잔기와 특이적 접촉을 만들고, 이들 상호작용은 측쇄 히드록실기 및 방향족 고리를 모두 이용한다.

[0435] 따라서, 정확하게 규정된 합성 라이브러리를 사용함으로써 천연 면역계의 복잡성을 회피하였으며, 그 결과, 본 발명자들은 타이로신이 항원 결합 부위에서 행하는 특수한 역할을 연구할 수 있었다. 본 발명자들은 제한된 다양성을 갖는 라이브러리를 생성하고, 프레임워크 영역 및 매립된 CDR 잔기에 의해 형성된 고정된 지지체 상에 다양한 표면을 디스플레이하였다. 본 결과는 적합한 지지체의 맥락에서, 타이로신 측쇄는 고친화도 항원 인식에 필수적인 접촉의 대부분을 매개할 수 있다는 것을 극적으로 나타낸다. 따라서, 천연 항원 결합 부위에서 타이로신의 과잉은 측쇄가 특히 항원과 생산적 접촉을 만드는데 적합한 결과인 것으로 보인다.

[0436] 이러한 가정은 또한 타이로신의 화학성과 일치한다. 이전에 주지된 바와 같이, 타이로신 측쇄는 단지 작은 비틀림 각도로만 큰 부피의 공간을 쓸어내릴 정도로 충분히 크고, 양대전 기와 수소 결합, 소수성 상호작용 및 끌어당기는 정전기적 상호작용을 형성할 수 있다 (Zemlin, M., et al., (2003) J. Mol. Biol. 334: 733-749). 또한, 비대전 타이로신 측쇄는 정전기적 반발 효과를 방지하고, 그의 중간 범위의 친수성에 의해 친수성 및 소수성 환경 모두에 유리하게 적용될 수 있다 [Zemlin, (2003), 상기 문헌; Ivanov, I., et al. (2002) in Antibodies, eds. Zanetti, M. & Capra, J. (Taylor & Fancis, London, New York), pp. 43-67; Mian, I. S., et al. (1991) J. Mol. Biol. 217: 133-151)].

[0437] 또한, 본 발명자들은 알라닌 및 세린 잔기가 항원과 많은 직접 접촉을 형성하지 않지만, 큰 타이로신 측쇄의 적합한 위치에 중요할 수 있는 공간 및 형태 유연성을 허용한다는 것을 관찰하였다. 따라서, 이들 작은 잔기는 타이로신 및 항원 사이의 생산적 접촉을 촉진시키는데 보조 기능을 할 수 있다. 아마도 동시에 발생하지는 않지만, 세린도 천연 항원 결합 부위에 매우 과량으로 존재한다는 것도 의미있는 것이다 (Mian, (1991), 상기 문헌). 마지막으로, 아스파르테이트에 의해 매개되는 소량의 항원 접촉은 이들 합성 항원 결합 부위의 화학적 다양성을 추가로 최소화할 수 있음을 시사한다.

[0438] 실시예 8 - YADS-A 및 YADS-B 라이브러리로부터의 항-VEGF 항체

[0439] (a) 파지-디스플레이된 Fab 라이브러리 YADS-A 및 YADS-B의 제작

[0440] 4D5의 다음 위치가 아래와 같이 랜덤화된 것을 제외하고는 Fab 중쇄와 유전자-3 마이너 코트 단백질의 C-말단 도메인 (P3C) 사이에 삽입된 류신 지퍼 도메인에 의해 이량체화된 2가 Fab 잔기를 디스플레이하도록 고안된 상기한 파지미드를 사용하여 일반적으로 실시예 6에서 설명된 바와 같이 2개의 파지 디스플레이된 라이브러리 (YADS-A 및 YADS-B)를 제조하였다.

[0441]

라이브러리	랜덤화 위치		
	CDRH1	CDRH2	CDRH3
YADS-A	28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97, 98, 99, 100, 100a
YADS-B	28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97, 98, 99, 100, 100a

[0442] 라이브러리 YADS-A에 대해, 2개의 별개의 돌연변이 반응을 수행하였다. 제1 반응에서, 각각 올리고뉴클레오티드 YADS-H1, YADS-H2 및 YADS-H3-7을 사용하여 CDR-H1, CDR H2 및 CDR-H3 내로 다양성을 도입시켰다. 이는 4개 아미노산 타이로신, 알라닌, 아스파르테이트 및 세린을 코딩하는 변성 코돈 (YADS)을 도입시켰다. 제2 반응에서, 각각 올리고뉴클레오티드 YTNS-H1, YTNS-H2 및 YTNS-H3-7을 사용하여 CDR-H1, CDR H2 및 CDR-H3 내로 다양성을 도입시켰다. 이는 4개 아미노산 타이로신, 트레오닌, 아스파라긴 및 세린을 코딩하는 변성 코돈 (YTNS)을 도입시켰다. 두 반응물을 합하였다.

[0443] 라이브러리 YADS-B에 대해, 13개의 별개의 돌연변이 반응을 수행하였다. 반응은 4개 아미노산 타이로신, 알라닌, 아스파르테이트 및 세린을 코딩하는 변성 코돈을 도입시켰다 (YADS). 각 반응에서, 올리고뉴클레오티드 YADS-H1 및 YADS-H2를 사용하여 CDR-H1 및 CDR-H2 내로 다양성을 도입시켰다. 각 반응에 대해, 다음 올리고뉴클레오티드 중 하나를 사용하여 CDR-H3 내로 다양성을 도입시켰다: YADS-H3-3, YADS-H3-4, YADS-H3-5, YADS-H3-6, YADS-H3-7, YADS-H3-8, YADS-H3-9, YADS-H3-10, YADS-H3-11, YADS-H3-12, YADS-H3-13, YADS-H3-14 또는 YADS-H3-15. 13개 반응물을 합하였다.

[0444] 두 라이브러리에 있어서, 합한 돌연변이 반응물을 이. 콜라이 SS320에 일렉트로포레이션시켰다 (Sidhu et al., 상기 문헌). 형질전환된 세포를 M13-K07 헬퍼 파지 (New England Biolabs, Beverly, MA)의 존재 하에 밤새 성장시켜 파지미드 DNA를 캡슐화하고 그 표면 상에 Fab 단편을 디스플레이하는 파지 입자를 생산하였다. 라이브러리 YADS-A 및 YADS-B의 크기는 둘 모두 $7x10^{9}$이었다.

[0445] (b) YADS-A 및 YADS-B 나이브 라이브러리로부터 항-hVEGF 특이적 항체의 선택.

[0446] 라이브러리 YADS-A 및 YADS-B로부터의 파지를 h-VEGF에 대한 클론 결합을 풍부하게 하기 위해 결합 선택 라운드를 통해 개별적으로 사이클링시켰다. 결합 선택은 이전에 설명된 방법을 사용하여 수행하였다 (Sidhu et al., 상기 문헌).

[0447] NUNC 96-웰 Maxisorp 면역플레이트를 포획 표적 (5 ㎍/mL)으로 4℃에서 밤새 코팅하고, 2시간 동안 BSA (Sigma)로 차단시켰다. 37℃에서 밤새 성장시킨 후, 이전에 설명된 바와 같이 파지를 PEG/NaCl을 사용하는 침전에 의해 농축시키고 PBS, 0.5% BSA, 0.05% Tween 20 (Sigma)에 재현탁시켰다 (Sidhu et al., 상기 문헌). 파지 용액 (~10^{12} 파지/mL)을 코팅된 면역플레이트에 첨가하였다. 파지 결합을 허용하도록 2시간 인큐베이션한 후, 플레이트를 PBS, 0.05% Tween 20으로 10회 세척하였다. 결합된 파지는 0.1 M HCl로 10분 동안 용출시키고, 용출액을 1.0 M Tris 염기로 중화시켰다. 용출된 파지는 이. 콜라이 XL1-블루 내에서 증폭시키고 추가 선택 라운드를 위해 사용하였다.

[0448] 라이브러리는 각 표적 단백질에 대항하여 4 라운드 선택시켰다. 각 라운드로부터의 개별 클론은 96-웰 포맷에서 카르베니실린 및 M13-VCS를 보충한 500 ㎕의 2YT 브로쓰 내에서 성장시키고, 배양 상등액은 표적 단백질로 코팅된 플레이트에 결합되지만 BSA로 코팅된 플레이트에 결합되지 않는 파지-디스플레이된 Fab를 검출하기 위해 파지 ELISA (Sidhu et al., 상기 문헌)에 직접 사용할 수 있다. 클론은 표적 코팅된 플레이트 상의 ELISA 시그날이 BSA 코팅된 플레이트 상의 시그날보다 적어도 20배 더 크면 특이적 바인더인 것으로 간주하였다.

[0449] 특이적 바인더의 서열을 결정하고, 특유한 클론의 서열을 라이브러리 YADS-A 및 YADS-B에 대해 각각 도 37 및 38에 나타냈다. 도 37로부터의 서열은 인간 VEGF8-109를 사용하는 분류에 의해 얻었다. 도 38로부터의 서열은 쥐 VEGF를 사용하는 분류에 의해 얻었다.

[0450] 실시예 9 - YADS2의 NNK 변이체

[0451] (a) <u>NNK 코돈을 사용하여 YADS2 항-VEGF 항체의 선택된 위치를 랜덤화시킴으로써 파지-디스플레이된 Fab 라이브러리의 제작</u>.

[0452] 파지-디스플레이된 Fab 라이브러리는 Fab 중쇄와 유전자-3 마이너 코트 단백질의 C-말단 도메인 (P3C) 사이에 삽입된 류신 지퍼 도메인에 의해 이량체화된 2가 Fab 잔기의 디스플레이를 생성시키는 파지미드 벡터를 사용하여 제작하였다. 이 벡터는 YADS2 서열을 포함하였다. 인간화 항체 YADS2 가변 도메인은 IPTG-유도가능 Ptac 프로모터의 제어 하에 발현시켰다.

[0453] 라이브러리 NNK는 YADS2의 중쇄 CDR-3 내의 랜덤화된 잔기를 사용하여 제작하였다. 랜덤화된 특이적 잔기는 중쇄의 50, 95, 97, 99, 100 및 100a이다.

[0454] 각각의 랜덤화된 위치에서, 야생형 코돈을 모든 20 천연 아미노산을 코딩하는 변성 NNK 코돈 (등몰 비율의 N = A/T/G/C, K = G/T)으로 치환하였다. 라이브러리는 쿤켈의 방법 (Kunkel, T. A., Roberts, J.D. & Zakour, R.A., Methods Enzymol. (1987), 154, 367-382)을 이용하여 이전에 설명된 방법 (Sidhu, S.S., Lowman, H.B., Cunningham, B.C. & Wells, J.A., Methods Enzymol. (2000), 328, 333-363)으로 제작하였다. Fab 디스플레이 벡터의 특유한 "정지 주형" 버전을 사용하여 NNK 라이브러리를 생성시켰다. 본 발명자들은 중쇄의 위치 30, 33, 52, 54, 56, 57, 60, 102, 103, 104, 107, 108에서 삽입된 TAA 정지 코돈을 갖는 YADS2 fab를 코딩하는 유전자를 갖는 주형 파지미드를 사용하였다. 다양화시킬 위치에서 변성 NNK 코돈을 갖는 돌연변이성 올리고뉴클레오티드를 사용하여 동시에 CDR 다양성을 도입시키고 정지 코돈을 수복하였다. 다양성은 NNK-H1 (GCA GCT TCT GGC TTC GCT ATT TAT GAT TAT GAT ATA CAC TGG GTG CGT), NNK-H2 (CTG GAA TGGGTT GCA NNK ATT GCT CCA TAT GCT GGT GCT ACT GCT TAT GCC GAT AGC GTC) 및 NNK-H3 (GTC TAT TAT TGT AGC CGC NNK TCT NNK GCT NNK NNK NNK GCT ATG GAC TAC TGG (서열 27)ㅇ)로 명명된 올리고뉴클레오티드를 사용하여 CDR-H3 내에 도입시켰다. 3개 모두의 중쇄 CDR에 대한 돌연변이성 올리고뉴클레오티드가 단일 돌연변이 반응으로 동시에 포함되었고, 따라서 돌연변이성 올리고뉴클레오티드의 동시 포함은 각 위치에서 디자인된 다양성을 도입시키고 동시에 모든 TAA 정지 코돈을 수복시켰으며, 따라서 동종이량체화 류신 지퍼 및 P3C에 융합된 Fab 라이브러리 멤버를 코딩하는 개방 판독 프레임을 생성시켰다. 올리고뉴클레오티드 NNK-H1은 임의의 변성 코돈을 함유하지 않고, TAA 정지 코돈을 수복하고 야생형 YADS2 서열을 도입하기 위해 돌연변이 반응에 첨가된다는 것을 알아야 한다.

[0455] 돌연변이 반응물을 이. 콜라이 SS320 내로 일렉트로포레이션시키고 (Sidhu et al., 상기 문헌), 형질전환된 세포를 M13-K07 헬퍼 파지 (New England Biolabs, Beverly, MA)의 존재 하에 밤새 성장시켜 파지미드 DNA를 캡슐화하고 그 표면 상에 Fab 단편을 디스플레이하는 파지 입자를 생산하였다. 각 라이브러리는 $5x10^{9}$ 초과의 특유한 멤버를 포함하였다.

[0456] (b) <u>NNK 라이브러리로부터 특이적 항-VEGF 항체의 선택</u>

[0457] 라이브러리 NNK로부터의 파지를 인간 VEGF에 대한 클론 결합을 풍부하게 하기 위해 결합 선택 라운드를 통해 사이클링시켰다. 결합 선택은 이전에 설명된 방법을 사용하여 수행하였다 (Sidhu et al., 상기 문헌).

[0458] NUNC 96-웰 Maxisorp 면역플레이트를 포획 표적 (5 ㎍/mL)으로 4℃에서 밤새 코팅하고, 2시간 동안 Superblock TBS (트리스-완충 염수) (Pierce)로 차단시켰다. 37℃에서 밤새 성장시킨 후, 이전에 설명된 바와 같이 파지를 PEG/NaCl을 사용하는 침전에 의해 농축시키고 Superblock TBS, 0.05% Tween 20 (Sigma)에 재현탁시켰다 (Sidhu et al., 상기 문헌). 파지 용액 ($\sim10^{12}$ 파지/mL)을 코팅된 면역플레이트에 첨가하였다. 파지 결합을 허용하도록 2시간 인큐베이션한 후, 플레이트를 PBS, 0.05% Tween 20로 10회 세척하였다. 결합된 파지는 0.1 M HCl로 10분 동안 용출시키고, 용출액을 1.0 M Tris 염기로 중화시켰다. 용출된 파지는 이. 콜라이 XL1-블루 내에서 증

폭시키고 추가 선택 라운드를 위해 사용하였다.

[0459] 라이브러리는 VEGF에 대항하여 5 라운드 선택시켰다. 각 선택 라운드로부터의 개별 클론은 96-웰 포맷에서 카르베니실린 및 M13-VCS를 보충한 500 ㎕의 2YT 브로쓰 내에서 성장시키고, 배양 상등액은 표적 단백질로 코팅된 플레이트에 결합되지만 BSA로 코팅된 플레이트에 결합되지 않는 파지-디스플레이된 Fab를 검출하기 위해 파지 ELISA (Sidhu et al., 상기 문헌)에 직접 사용할 수 있다. 특이적 바인더는 BSA 코팅된 플레이트에 비해 표적 코팅된 플레이트 상에서 ELISA 시그날을 적어도 15배 더 크게 나타내는 파지 클론으로서 규정하였다. 개별 클론은 VEGF 결합을 위한 3 내지 5회의 선택 라운드 후에 스크리닝하였다.

[0460] 특이적 바인더를 나타내는 개별 클론을 DNA 서열 분석시키고, 랜덤화된 CDR 위치의 서열을 도 40에 나타냈다. 상이한 YADS 변이체의 친화도는 "2 지점 경쟁 파지 ELISA"를 사용하여 추정하였다. 3개의 최상의 클론을 가용성 Fab로서 생산하고, hVEGF에 관한 친화도에 대해 시험하였다. BIAcore 데이타를 문헌 [Chen et al., J Mol Biol. (1999), 293 (4): 865-81]에 따라 얻었다. 간단히 설명하면, 결합 친화도는 BIAcore (등록상표)-3000 표면 플라즈몬 공명 시스템 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용하여 측정된 회합률 및 해리율 상수로부터 계산하였다. 바이오센서 칩은 공급자 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)를 사용하는 VEGF의 공유 커플링에 대해 활성화시켰다. hVEGF 또는 mVEGF를 10 mM 아세트산 나트륨 (pH 4.8) 내로 버퍼-교환하고, 약 30 mg/ml로 희석시켰다. VEGF의 분액을 2 microL/분의 유속으로 약 200-300 응답 단위 (RU)의 커플링된 단백질을 달성하도록 주입하였다. 차단제로서 1 M 에탄올아민의 용액을 주입하였다. 운동학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액을 PBS/Tween 버퍼 (포스페이트-완충 염수 중 0.05% Tween 20) 내에 25℃에서 10 microL/분의 유속으로 주입하였다. 표면 플라즈몬 공명 측정으로부터 평형 해리 상수 Kd값은 k_{off}/k_{on}으로서 계산하였다. BIAcore (등록상표) 데이타를 아래 요약한다:

[0461]

클론 명칭	hVEGF (nM)	mVEGF (nM)
NNK-1	0.60	0.24
NNK-2	2.0	13
NNK-3	6.0	

[0462] 실시예 10 - 바이노미알 (binomial) 다양성 라이브러리

[0463] (a) Tyr 또는 Ser으로서만 랜덤화된 CDR 잔기를 갖는 파지-디스플레이된 Fab 라이브러리의 제작

[0464] 파지-디스플레이된 Fab 라이브러리는 Fab 중쇄와 유전자-3 마이너 코트 단백질의 C-말단 도메인 (P3C) 사이에 삽입된 류신 지퍼 도메인에 의해 이량체화된 2가 Fab 잔기의 디스플레이를 생성시키는 파지미드 벡터를 사용하여 제작하였다. 이 벡터는 상기한 바와 같이 IPTG-유도가능 Ptac 프로모터의 제어 하에 인간화 항체 4D5 가변 도메인을 포함하였다. 인간화 항체 4D5는 중쇄 및 경쇄 내에 대부분 인간 컨센서스 서열 프레임워크 영역, 및 Her-2에 특이적인 마우스 모노클로날 항체로부터 CDR 영역을 갖는 항체이다. 항-Her-2 항체의 제조 방법 및 가변 도메인 서열의 동일성은 미국 특허 5,821,337 및 6,054,297에 제공되어 있다.

[0465] 2개의 라이브러리를 제작하였다. 라이브러리 YS-A는 3개의 모든 중쇄 CDR에서 랜덤화된 잔기를 사용하여 제작한 반면, 라이브러리 YS-B는 3개의 모든 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR3에서 랜덤화된 잔기를 사용하여 제작하였다. 랜덤화된 특이적 잔기를 아래 나타낸다.

[0466]

라이브러리	랜덤화 위치			
	CDRL3	CDRH1	CDRH2	CDRH3
YS-A		28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97, 98, 99, 100, 100a
YS-B	91-94, 96	28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	95, 96, 97, 98, 99, 100, 100a

[0467] 각각의 랜덤화된 위치에서, 야생형 코돈을 등몰 비율로 Tyr 및 Ser을 코딩하는 변성 TMT 코돈 (등몰 비율의 M = A/C)으로 치환하였다. 또한, CDRH3의 길이는 TMT 코돈의 수를 변화시키며 (라이브러리 YS-A에 대해 7 내지 20 및 라이브러리 YS-B에 대해 7 내지 15) 위치 101 내지 107의 7개 야생형 코돈을 치환한 올리고뉴클레오티드에 의해 변화시켰다. 또한, 라이브러리 YS-B의 CDRL3은, 50%의 라이브러리 멤버는 위치 번호 91에서 결실을 포함한 반면, 다른 50%는 이 위치에서 야생형 Gln 잔기를 포함하도록 랜덤화시켰다.

[0468] 라이브러리는 쿤켈의 방법 (Kunkel, T. A., Roberts, J.D. & Zakour, R.A., Methods Enzymol. (1987), 154, 367-382)을 이용하여 이전에 설명된 방법 (Sidhu, S.S., Lowman, H.B., Cunningham, B.C. & Wells, J.A., Methods Enzymol. (2000), 328, 333-363)으로 제작하였다. Fab 디스플레이 벡터의 특유한 "정지 주형" 버전을 사용하여 라이브러리 YS-A 및 YS-B를 생성시켰다. 본 발명자들은 중쇄의 위치 30, 33, 52, 54, 56, 57, 60, 102, 103, 104, 107, 108에서 삽입된 TAA 정지 코돈을 갖는 pV0350-4로 지정된 주형 파지미드를 사용하였다. 경쇄 CDR3에는 정지 코돈을 도입시키지 않았다. 다양화시킬 위치에서 변성 TMT 코돈을 갖는 돌연변이성 올리고뉴클레오티드를 사용하여 동시에 CDR 다양성을 도입시키고 정지 코돈을 수복하였다. 두 라이브러리 모두에 대해, 다양성은 각각 올리고뉴클레오티드 H1 및 H2를 사용하여 CDR-H1 및 CDR-H2 내로 도입시켰다. 라이브러리 YS-A에 대해, 다양성은 올리고뉴클레오티드의 등몰 혼합물을 사용하여 CDR-H3 내로 도입시켰다. 라이브러리 YS-B에 대해, 다양성은 올리고뉴클레오티드의 등몰 혼합물을 사용하여 CDR-H3 내로 도입시켰다. 라이브러리 YS-B에 대해, 다양성은 올리고뉴클레오티드의 등몰 혼합물을 사용하여 CDR-L3 내로 도입시켰다. 랜덤화시킬 모든 CDR에 대한 돌연변이성 올리고뉴클레오티드가 단일 돌연변이 반응으로 동시에 포함되었고, 따라서 모든 돌연변이성 올리고뉴클레오티드의 동시 포함은 각 위치에서 디자인된 다양성을 도입시키고 동시에 모든 TAA 정지 코돈을 수복시켰으며, 동종이량체화 류신 지퍼 및 P3C에 융합된 Fab 라이브러리 멤버를 코딩하는 개방 판독 프레임을 생성시켰다.

[0469] 돌연변이 반응을 이. 콜라이 SS320 내로 일렉트로포레이션시키고 (Sidhu et al., 상기 문헌), 형질전환된 세포를 M13-K07 헬퍼 파지 (New England Biolabs, Beverly, MA)의 존재 하에 밤새 성장시켜 파지미드 DNA를 캡슐화하고 그 표면 상에 Fab 단편을 디스플레이하는 파지 입자를 생산하였다. 각 라이브러리는 $5x10^{9}$ 초과의 특유한 멤버를 포함하였다.

[0470] (b) <u>나이브 라이브러리 YS-A 및 YS-B로부터 특이적 항체의 선택</u>

[0471] 라이브러리 YS-A 또는 YS-B로부터 파지는 해당 표적에 대한 클론 결합을 풍부하게 하기 위해 결합 선택 라운드를 통해 사이클링시켰다. 표적 단백질, 인간 $VEGF_{8-109}$ 및 쥐 VEGF는 각 라이브러리를 사용하여 따로 분석하였다. 결합 선택은 이전에 설명된 방법을 사용하여 수행하였다 (Sidhu et al., 상기 문헌).

[0472] NUNC 96-웰 Maxisorp 면역플레이트를 포획 표적 (5 ㎍/mL)으로 4℃에서 밤새 코팅하고, 2시간 동안 Superblock TBS (트리스-완충 염수) (Pierce)로 차단시켰다. 37℃에서 밤새 성장시킨 후, 이전에 설명된 바와 같이 파지를 PEG/NaCl을 사용하는 침전에 의해 농축시키고 Superblock TBS, 0.05% Tween 20 (Sigma)에 재현탁시켰다 (Sidhu et al., 상기 문헌). 파지 용액 ($\sim10^{12}$ 파지/mL)을 코팅된 면역플레이트에 첨가하였다. 파지 결합을 허용하도록 2시간 인큐베이션한 후, 플레이트를 PBS, 0.05% Tween 20로 10회 세척하였다. 결합된 파지는 0.1 M HCl로 10분 동안 용출시키고, 용출액을 1.0 M Tris 염기로 중화시켰다. 용출된 파지는 이. 콜라이 XL1-블루 내에서 증폭시키고 추가 선택 라운드를 위해 사용하였다.

[0473] 라이브러리는 각 표적 단백질에 대항하여 5 라운드 선택시키고, 각 라운드에서, 표적 단백질 또는 Superblock TBS로 코팅된 블랭크 웰에 대한 파지 결합에 대한 역가를 얻었다. 표적-코팅된 웰에 결합된 파지의 역가를 블랭크 웰에 결합된 파지의 역가로 나눈 값은 표적 단백질에 대한 파지 풀의 특이적 결합을 정량하기 위해 사용된 풍부화 비율로서 정의되었다. 보다 큰 풍부화 비율은 보다 높은 특이적 결합을 가르킨다. 풍부화 비율은 3, 4 또는 5회 선택 라운드 후 관찰되었다.

[0474] 각 선택 라운드로부터의 개별 클론은 96-웰 포맷에서 카르베니실린 및 M13-VCS를 보충한 500 ㎕의 2YT 브로쓰 내에서 성장시키고, 배양 상등액은 표적 단백질로 코팅된 플레이트에 결합되지만 BSA로 코팅된 플레이트에 결합되지 않는 파지-디스플레이된 Fab를 검출하기 위해 파지 ELISA (Sidhu et al., 상기 문헌)에 직접 사용되었다. 특이적 바인더는 BSA 코팅된 플레이트에 비해 표적 코팅된 플레이트 상에서 ELISA 시그날을 적어도 15배 더 크게 나타내는 파지 클론으로서 규정하였다. 개별 클론은 인간 VEGF에 대한 결합에 대해서는 2회 선택 라운드 후 또는 다른 표적 단백질에 대해서는 5회 선택 라운드 후 스크리닝하였다. 이들 데이타는 특이적 바인더의 비율 및 각 표적 단백질에 대항하는 각 라이브러리에 대한 결과를 계산하기 위해 사용되었다. 각 라이브러리는 각 표적 단백질에 대항하는 바인더를 생산하였다.

[0475] 특이적 바인더를 나타내는 개별 클론의 DNA 서열을 분석하고, 랜덤화된 CDR 위치의 서열을 도 41에 나타냈다. 각 표적 단백질에 대해, 랜덤화된 위치에서 Tyr 또는 Ser만을 포함한 특이적 바인더를 선택하는 것이 가능하였음을 알 수 있다 (아마도 올리고뉴클레오티드 내의 불순물 때문에 라이브러리 제작 동안 발생한 것 같은, 몇몇 디자인되지 않은 돌연변이가 관찰되었지만). 또한, 특이적 바인더의 서열은 그들이 대항하여 선택된 표적 단백

질에 특유하였다.

[0476] 도 41에 나열된 바인더 중 2개 (hVEGF 바인더 #3 및 #18)를 hVEGF 및 mVEGF에 관한 치환도에 대해 시험하였다. BIAcore 데이타를 문헌 [Chen et al., J Mol Biol. (1999), 293 (4): 865-81]에 따라 얻었다. 간단히 설명하면, hVEGF 및 mVEGF에 대한 hVEGF 바인더 #3 및 #18의 결합 친화도는 BIAcore (등록상표)-2000 표면 플라즈몬 공명 시스템 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용하여 측정된 회합률 및 해리율 상수로부터 계산하였다. 바이오센서 칩은 공급자 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염 (EDC) 및 N-히드록시숙신이미드 (NHS)를 사용하는 VEGF의 공유 커플링에 대해 활성화시켰다. hVEGF 또는 mVEGF를 10 mM 아세트산 나트륨 (pH 4.8) 내로 버퍼-교환하고, 약 30 mg/ml로 희석시켰다. VEGF의 분액을 2 microL/분의 유속으로 약 200-300 응답 단위 (RU)의 커플링된 단백질을 달성하도록 주입하였다. 차단제로서 1 M 에탄올아민의 용액을 주입하였다. 운동학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액을 PBS/Tween 버퍼 (포스페이트-완충 염수 중 0.05 % Tween 20) 내에 25℃에서 10 microL/분의 유속으로 주입하였다. 표면 플라즈몬 공명 측정으로부터 평형 해리 상수 Kd값은 k_{off}/k_{on}으로서 계산하였다. BIAcore (등록상표) 데이타를 아래 요약한다.

[0477]

클론 #3	칩 상에 코팅된 hVEGF	칩 상에 코팅된 mVEGF
k_a ($M^{-1}s^{-1}$) (온-레이트)	$1.6x10^{6}$	검출되지 않음
k_d (s^{-1}) (오프-레이트)	$7x10^{-2}$	검출되지 않음
Kd	46+/-17nM	검출되지 않음 (>1μM)

클론 #18	칩 상에 코팅된 hVEGF	칩 상에 코팅된 mVEGF
k_a ($M^{-1}s^{-1}$) (온-레이트)	$1x10^{6}$	$4x10^{4}$
k_d (s^{-1}) (오프-레이트)	$8x10^{-3}$	$2x10^{-2}$
Kd	64+/-7nM	600+/-200nM

[0478] 실시예 11 - 추가의 항-VEGF YS 항체

[0479] 라이브러리 제작 및 분류

[0480] M13 박테리오파지의 표면 상에 2가 Fab4D5를 디스플레이하도록 디자인된 파지미드를 사용하여 상기한 바와 같이 라이브러리를 제작하였다. 올리고뉴클레오티드-지정 돌연변이를 사용하여 CDR 위치를 TMT 변성 코돈 (M = A/C 동일 비율)으로 치환시켰다. 랜덤화를 위해 선택된 위치는 다음과 같았다:

[0481]

라이브러리	랜덤화 위치			
	CDRL3	CDRH1	CDRH2	CDRH3
YS-A		28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	7-20 잔기로 치환된 95-100
YS-B	91-94, 96	28, 30, 31, 32, 33	50, 52, 53, 54, 56, 58	7-15 잔기로 치환된 95-100a

[0482] CDR-H3에서, 위치 95 내지 100a는 7 내지 20 잔기 (라이브러리 A) 또는 7 내지 15 잔기 (라이브러리 B) 범위의 모든 가능한 길이의 랜덤 루프로 치환되었다. 각 라이브러리는 $\sim10^{10}$ 특유한 멤버를 포함하였고, 따라서, 실제 라이브러리 다양성은 라이브러리 디자인에 의해 코딩된 최대수의 특유한 서열 ($4x10^{9}$)에 필적한다.

[0483] 라이브러리로부터의 파지를 이전에 설명한 바와 같이 포획 표적으로 96-웰 Maxisorp 면역플레이트 (NUNC) 상에 고정화된 항원을 사용하는 결합 선택 라운드를 통해 사이클링시켰다 (Sidhu, S.S., et al., (2000) Methods Enzymol. 328: 333-363). 5회 선택 라운드 후, 96-웰 포맷에서 성장된 개별 클론으로부터 파지를 생산하고, 배양 상등액을 특이적 결합 클론을 검출하기 위해 파지 ELISA에서 사용하였다. 특이적 결합 클론은 동족 항원에는 결합하지만 7개의 다른 단백질에 검출가능한 결합을 나타내지 않은 Fab-파지인 것으로 측정되었다.

[0484] 경쟁 파지 ELISA

[0485] 변형 파지 ELISA를 사용하여 Fab의 결합 친화도를 추정하였다 (Sidhu, (2000), 상기 문헌; Deshayes, K., et al., (2002) Client. Biol. 9: 495-505). 파지 ELISA를 상기한 바와 같이 항원으로 코팅된 플레이트 상에서 수행하였다. 항체 단편을 디스플레이하는 파지를 PBS, 0.5% (w/v) BSA, 0.1%(v/v) Tween 20에 연속 희석시키고, 결합은 포화시 시그날의 ~50%를 제공하는 파지 농도를 결정하기 위해 측정하였다. 고정된, 포화 미만 농도

의 파지를 항원의 연속 희석액과 함께 2시간 동안 예비인큐베이션한 다음, 항원으로 코팅된 분석 플레이트에 옮겼다. 15분 인큐베이션 후, 플레이트를 PBS, 0.05% Tween 20로 세척하고 양고추냉이 퍼옥시다제/항-M13 항체 컨쥬게이트 (1:5000 희석) (Pharmacia)와 함께 30분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, TMB 기질 (Kirkegaard and Perry Laboratories)로 현상시키고, 1.0M H_3PO_4를 사용하여 켄칭시키고, 450 nm에서 분광광도계로 판독하였다. Fab의 결합 친화도는 고정화된 항원에 파지 결합의 50%를 차단시키는 항원의 농도로서 정의되는 IC_{50} 값으로서 결정되었다. 184 결합 클론의 DNA 서열결정으로 도 42에 도시된 63 특유한 서열을 밝혔다. 흥미롭게도, 라이브러리 B로부터의 클론이 선택된 CDR-L3 및 CDR-H3 서열 내에 상동성을 나타낸다. 대조적으로, 라이브러리 A로부터의 클론의 CDR-H3 서열은 그들 사이에 상동성을 나타내지만, 라이브러리 B로부터의 서열과는 매우 상이하다. 따라서, CDR-L3 서열의 특성이 CDR-H3 서열의 선택에 영향을 끼쳤고, 그 결과, 2개의 구별되는 종류의 항-hVEGF 항체가 2개의 상이한 라이브러리로부터 발생한 것으로 보인다. 클론을 경쟁 파지 ELISA에 의해 스크리닝하였고, 약 60 nM 내지 5 μM 초과 범위의 IC_{50} 값을 나타냈다.

[0486] 단백질 정제 및 친화도 분석

[0487] 최고 추정 친화도를 갖는 3개의 항-hVEGF 클론 (도 42에서 상부 3개 서열)을 유리 Fab 단백질로서 정제하였다. Fab 단백질은 이전에 설명한 바와 같이 이. 콜라이로부터 정제하였다 (Muler, Y.A., et al., (1998) Structure 6: 1153-1167); YS1 Fab 서열은 도 43 참조). 정제된 Fab (Fab-YS1, Fab-YS2 및 Fab-YS3로 지정)의 결합 운동학은 표면 플라즈몬 공명으로 연구하였다. 결합 운동학은 이전에 설명된 바와 같이 ~500 응답 단위에서 CM5 칩 상에 고정화된 hVEGF를 갖는 BIAcore (등록상표)-3000을 사용하는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정하였다 (Chen, Y., et al., (1999) J. Mol. Biol. 293: 865-881). Fab 단백질의 연속 희석액을 주입하고, 결합 응답은 블랭크 유동 셀 상의 응답을 공제하여 보정하였다. 운동학 분석을 위해, k_{on} 및 k_{off}의 글로벌 피팅 (global fitting)의 1:1 랭그뮈어 모델을 사용하였다. K_d값은 k_{on} 및 k_{off}의 비율로부터 결정하였다.

[0488]

	YS1	YS2	YS3
K_a $(10^4.M^{-1}.s^{-1})$	5±1	6±1	5±1
kd $(10^{-3}.s^{-1})$	2.8±0.1	11.7±0.4	9.4±0.1
K_D (nM)	60±20	220±60	190±40

[0489] Fab-YS1이 hVEGF에 대해 최고 친화도를 나타낸 반면 (Kd = 60 nM), 다른 2개의 Fab는 보다 빠른 해리율 때문에 약 5배 덜 단단히 결합하였다. Fab-YS1 및 Fab-YS2의 서열은 단지 3개 위치에서 다르며, 따라서, 이들 3개 차이가 Fab-YS2에 비해 Fab-YS1의 개선된 친화도의 원인이 된다.

[0490] 면역 조직 화학.

[0491] 이어서, 녹색 형광 단백질 (GFP)에 융합된 VEGF를 코딩하는 유전자로 형질감염된 포유동물 세포에서 VEGF를 시각화하기 위해 단백질을 사용함으로써 Fab-YS1의 특이성을 연구하였다. 쥐 VEGF-GFP를 발현하는 인간 A673 세포를 문헌 (Peden, A. A., et al., (2004) J. Cell. Biol. 164: 1065-1076)에 설명된 바와 같이 염색하고 영상화하였다. +VEGF 패널에서, Fab-YS1을 5배 과량의 재조합 VEGF와 함께 5분간 예비인큐베이션한 후 세포와 함께 인큐베이션하였다. Fab-YS1을 사용하는 면역 조직 화학적 염색은 VEGF-GFP 융합체로부터의 형광 시그날과 정확하게 겹쳤다 (데이타를 나타내지 않음). 또한, 시그날은 Fab-YS1를 염색에 앞서 hVEGF와 함께 인큐베이션함으로써 완전히 차단되었다.

[0492] 면역 침전.

[0493] 내인성 hVEGF의 면역 침전을 수행하고, Fab-YS1의 성능을 고도 특이적 천연 항-hVEGF 모노클로날 항체 (A4.6.1)의 성능과 비교하였다 (Kim, K. J., et al., (1992) Growth Factors 7: 53-64). A673 세포를 대사적으로 표지하고, 15 ㎍의 항-GFP 폴리클로날 항체 (Clontech), Fab-YS1 또는 모노클로날 항체 A4.6.1을 사용하여 문헌 (Kim, K. J., et al., 상기 문헌)에 설명된 바와 같이 배지로부터 면역 침전을 수행하였다. 면역 복합체를 비등시켜 용출시키고 환원 조건 하에 14% 아크릴아미드 겔 상에서 SDS-PAGE에 의해 해상시켰다. 겔을 건조시킨 다음, 포스포이미저 (phosphoimager) 플레이트에 밤새 노출시켰다. 두 항체 모두 아마도 교대 mRNA 스플라이싱에 의해 생성된 hVEGF 변이체를 나타내는 동일 세트의 밴드를 면역 침전하였다 (데이타를 나타내지 않음). 이들 결과는 Fab-YS1이 천연 항체에 상당하는 고친화도 및 특이성을 가지며 심지어 복잡한 세포 환경 내에서도 hVEGF에 결합하는 것을 보여준다.

[0494] 실시예 12 - 항-VEGF 항체의 생체내 활성

[0495] G6-23은 신생 마우스 성장 및 생존을 억제한다.

[0496] 신생 마우스 (C57/BL6)를 G6-23 IgG (50 mg/kg) 또는 Flt-1(1-3)Fc (50 mg/kg), 또는 적절한 대조물인 gp120-Fc, PBS을 사용하여 생후 1일에 매일 복강내 (i.p.) 주사하거나 또는 어느 것도 주입하지 않았다. 매일 체중을 측정하고, 마우스의 생존율을 계수하였다. 도 10에 나타낸 바와 같이, G6-23은 공지의 mVEGF 길항제인 mFlt-1(1-3) Fc만큼 동일하게 강력하게 체중을 감소시켰다. 또한, 마우스 생존율도 2군 사이에 동등하였다. 유의하게, G6-23의 결과는 mVEGF가 신생 마우스의 성장 및 생존에 요구되는 것을 특이적으로 나타내는 반면, Flt-1(1-3)Fc의 효과는 mVEGF 뿐만 아니라 태반 성장 인자 (PIGF) 및 VEGF-B를 또한 차단하는 것으로 알려져 있으므로 덜 특이적이다.

[0497] G6-23은 누드 마우스에서 이종이식 종양의 성장을 효과적으로 억제한다.

[0498] 2가지 인간 직장결장 암 세포주인 KM12 및 SW480를 먼저 세포 배양액에서 성장시키고, 각 세포주로부터 약 10^6 세포를 숙주 누드 마우스에 주입하였다. 종양 크기가 약 100 mm^3에 도달했을 때 (주입 1주 후), G6-23 또는 대조물을 매주 2회 주입하였다 (10 mg/kg) (각 군에 6마리의 누드 마우스를 사용하였다). 종양 크기를 항체 주입 후 13일까지 측정하였다. 도 11에 나타낸 바와 같이, G6-23은 KM12 (왼쪽 그래프) 및 SW480 (오른쪽 그래프) 세포주 모두의 종양 부피를 감소시키는데 유의하게 효과적이었다.

[0499] hVEGF 및 mVEGF에 대한 유전자 발현을 KM12 이종이식 마우스에서 검토하였다. 종양 및 주변 조직의 샘플을 추출하였고, 유전자 발현 수준을 정량하기 위해 Tagman을 사용하였다. 이들 이종이식 모델에서, hVEGF는 이식된 인간 KM12 종양 세포에서 유래된 반면, mVEGF는 주변 숙주 스트로마 세포에서 유래되었다. 도 12에 나타낸 바와 같이, 3일 및 13일에 G6-23로 처리된 마우스로부터의 샘플이 대조군에 비해 hVEGF 및 mVEGF 모두에 대해 더 높은 유전자 발현 수준을 가졌다. 결과는 G6-23으로 처리된 마우스는 종양 성장이 감소되고 혈관생성이 훨씬 감소된 한편, mVEGF 및 hVEGF의 발현은 혈관신생의 감소에 반응하여 상향조절되었음을 나타낸다. 이는 또한 종양 위치에서, 종양 혈관신생에 대한 VEGF의 주요 원인인 마우스 스트로마 세포의 유의한 침투가 있음을 나타낸다. 따라서, 전임상 동물 모델, 예를 들어 본원에 기재된 이종이식 모델에서, hVEGF 및 mVEGF 모두와 교차반응하여 차단시킬 수 있는 항체가 그의 효능을 연구하기 위해 필요하다.

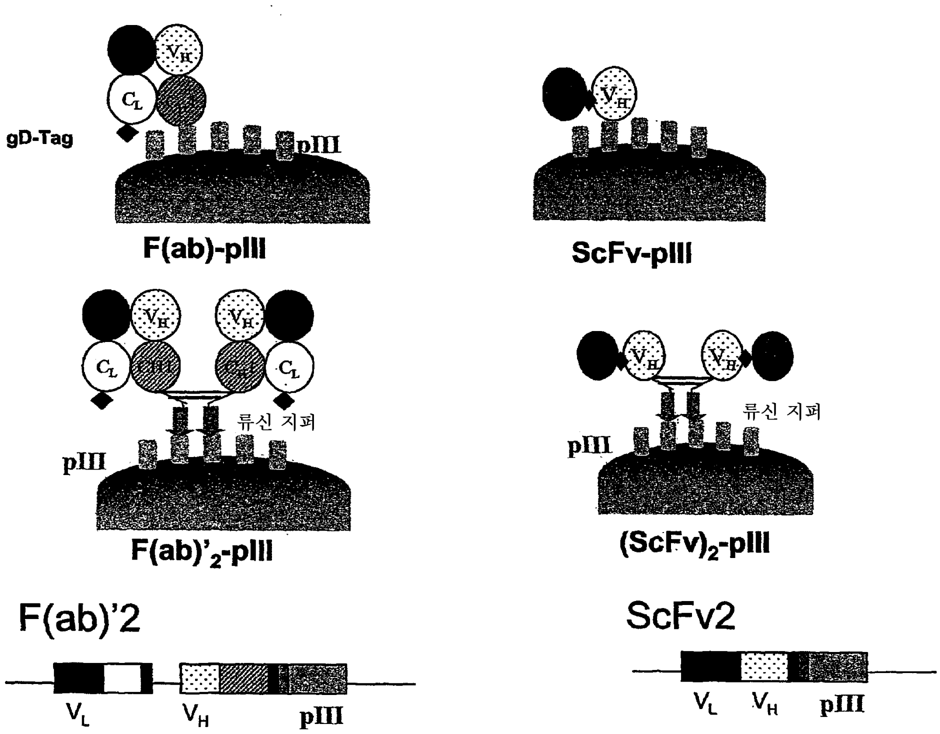
[0500] G6-23의 억제 효과를 시험하기 위해 마우스 (Lewis) 폐 암종 (LL2) 세포를 누드 마우스 모델에서 또한 사용하였다. 마트리겔 (matrigel) 제제 중 약 10^6 LL2 세포를 5-주령 베이지 (Beige) 누드 마우스의 옆구리에 피하 투여하였다. 이어서 6마리 마우스의 한 군을 G6-23으로 10 mg/kg로 19일 동안 매주 2회 복강내 주입하여 처리하였다. 다른 대조물 (즉, mFlt(1-3)-IgG, rag-10)도 또한 6마리 마우스의 처리군에 사용하였다. 도 13에 도시된 바와 같이, G6-23은 mVEGF 뿐만 아니라 다른 혈관신생 인자 mPIGF 및 mVEGF-B도 차단하는데 있어서 다능성 (multi-potent)인 것으로 알려진 mFlt(1-3)-IgG의 효과에 상당하는 약물학적 효과를 가지면서 종양 성장 속도를 유의하게 감소시켰다. 생물활성 G6-23의 혈청 수준도 또한 측정하였다. 결과는 그 수준 (62-121 ㎍/ml)이 항-VEGF 항체를 치료적으로 중화시키기 위한 예측 범위 내에 있음을 나타낸다.

[0501] HM-7 세포 (American Type Culture Collection)를 누드 마우스에서 종양 성장 억제를 연구하기 위해 또한 사용하였다. 본 연구에 사용된 G6 IgG 항체, G6-31 IgG 항체, Avastin(등록상표) 항체, Y0317 IgG 항체는 CHO 세포에서 발현시켜 정제하였다. HM-7 세포를 10% FBS 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 1% 글루타민을 보충한 F12:DMEM 배지를 갖는 배양액 중에 유지시켰다. 세포를 37℃에서 5% CO_2 중에서 융합(confluence)까지 성장시키고, 회수하여 계수하고, 세척하고 멸균 Metrigel 중에 $25x10^6$ 세포/ml의 농도로 재현탁시켰다. 4- 내지 6-주령 암컷 베이지 누드 XID 마우스에서 $5x10^6$개의 HM-7 배양된 세포를 마우스의 등쪽 옆구리에 주입하고 성장시켜 이종이식편을 수립하였다. 48시간 후, 모든 마우스에서 종양이 촉진가능하였고, 0일 대조군을 제공하기 위해 1군을 무작위로 선택하였다 (n = 10). 나머지 마우스를 23 군으로 나누어 상이한 항-VEGF 항체로 매주 2회 주사하였다. 연구군에 대한 처리는 다음과 같다: 그룹 A (n=10x1): 고용량 (5 mg/kg)을 사용하여 복막간 주사 2회/주에 의해 0.1 ml 중 대조 항체 MAB (항-두드러기쑥 항체)로 처리된 마우스. 그룹 B (n=10x5): 동일 용량 (0.1, 0.25, 0.5, 2 또는 5 mg/kg)을 사용하여 복막간 주사 2회/주에 의해 0.1 ml 중 G6 IgG 항체로 처리된 마우스. 그룹 C (n=10x5): 동일 용량 (0.1, 0.25, 0.5, 2 또는 5 mg/kg)을 사용하여 복막간 주사 2회/주에 의해 0.1 ml 중 Y0317 IgG 항체로 처리된 마우스. 그룹 D (n=10x5): 동일 용량 (0.1, 0.25, 0.5, 2 또는 5 mg/kg)을 사용하여 복막간 주사 2회/주에 의해 0.1 ml 중 Avastin(등록상표) 항체로 처리된 마우스. 그룹 E (n=10x5): 동일 용량 (0.1, 0.25, 0.5, 2 또는 5 mg/kg)을 사용하여 복막간 주사 2회/주에 의해 0.1 ml 중 G6-31 IgG 항체로 처리된 마우스. 마우스 (n=10 대조 및 처리 동물)를 주사 개시후 4, 7, 11, 14, 17 및 21일에 치사시키고, 종양을 절제하여 무게를 측정하였다.

[0502] 결과는 G6, G6-31, Y0317 및 Avastin(등록상표) 항체가 투여되었을 때 종양 성장의 유의한 억제가 있었음을 보여준다 (p<0.5) (도 33A-E). 항-VEGF 항체 처리 마우스로부터 절제된 조직은 대조 마우스로부터 절제된 종양에 비해 크기가 더 작고 혈관형성이 더 적었다. 상기 논의한 바와 같이, G6 및 G6-23 항체는 Avastin(등록상표) 항체 및 Y0317 항체와는 달리 인간 VEGF 및 마우스 VEGF (마우스 모델에서 인간 결장직장 종양의 이식시 상향조절될 수 있는 마우스 스트로마 VEGF를 포함함) 모두에 결합할 수 있다. 항체가 유사한 에피토프에 결합하는 G6 및 G6-31 항체의 활성을 직접 비교하면, 대부분의 데이타 지점에서 VEGF-A에 대해 보다 큰 친화도를 갖는 항체, 즉 G6-31 항체가 증가된 종양 성장 억제 특성을 가졌음을 보여준다.

도면

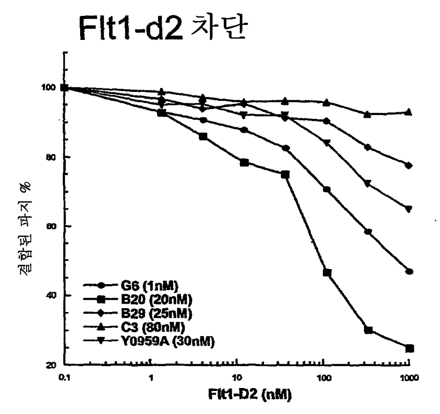
도면1



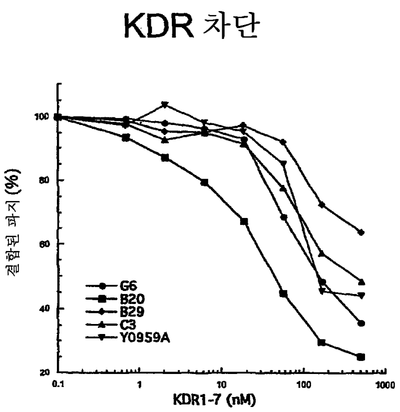
도면2

클론	H1				H2							H3								IC50 (nM)	
	30	31	32	33	49	50	52	53	54	56	58	95	96	97	98	99	100		100a	mVEGF	hVEGF
h4D5	K	D	T	Y	A	R	Y	T	N	Y	R	W	G	G	D	G	F		Y	ND	ND
G6	S	D	Y	W	A	G	T	A	G	Y	Y	F	V	F	F	L	P		Y	0.6	1.4
B20	N	A	S	W	G	A	Y	Y	S	Y	N	W	G	H	S	T	S	P	W	22	159
B29	T	G	S	G	G	W	Y	Y	S	N	Y	A	L	W	A	F	V		A	25	>2000
C3	T	G	S	S	A	R	S	A	G	Y	D	Y	F	R	W	Y	M		A	80	696

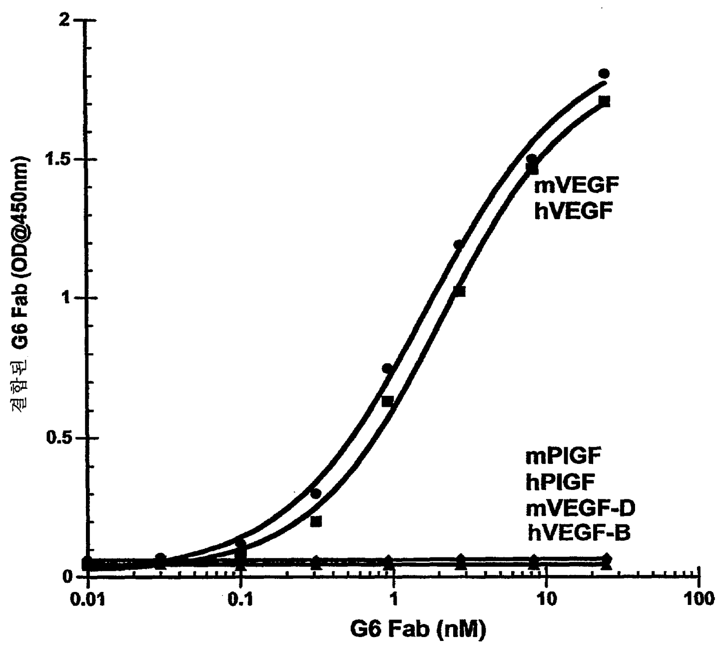
도면3a



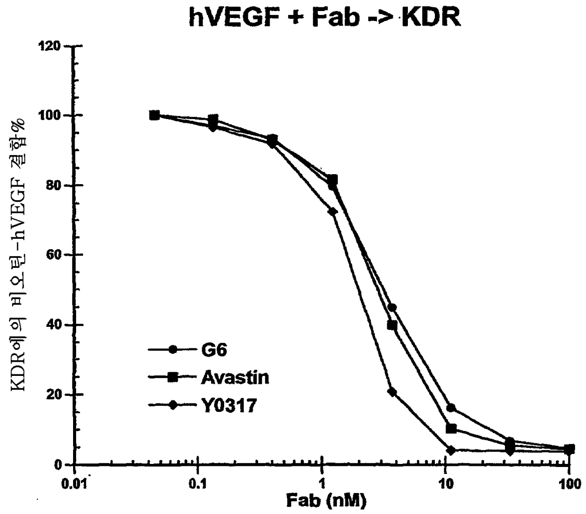
도면3b


KDR 차단
결합된 파지 (%)
G6
B20
B29
C3
Y0959A
KDR1-7 (nM)

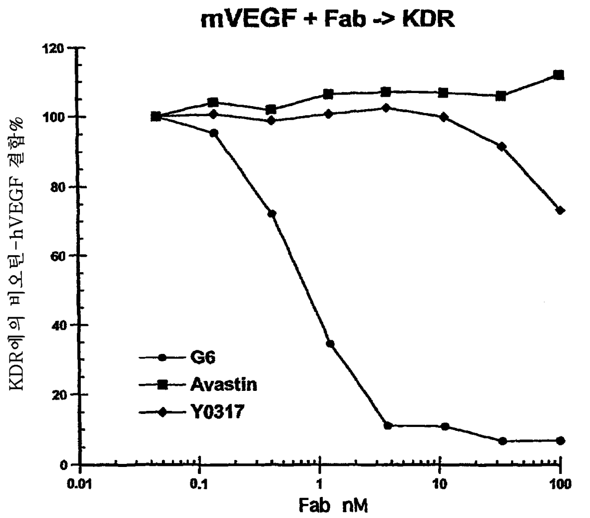
도면4


결합된 G6 Fab (OD@450nm)
mVEGF
hVEGF
mPIGF
hPIGF
mVEGF-D
hVEGF-B
G6 Fab (nM)

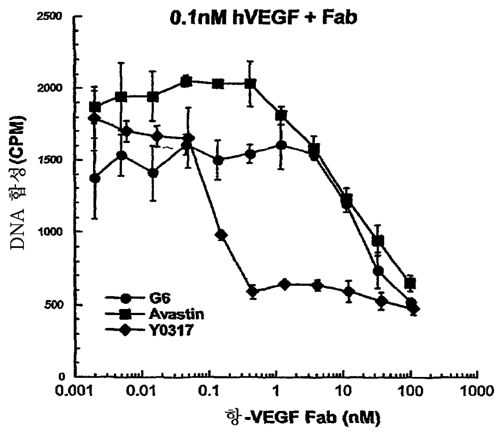
도면5a



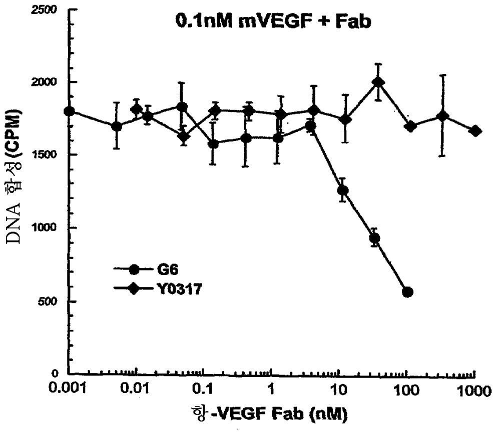
도면5b



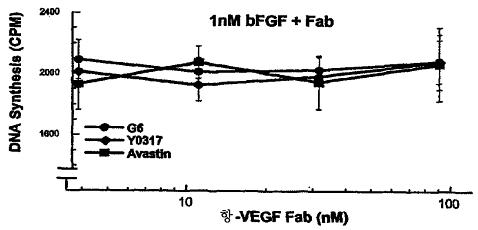
도면6a



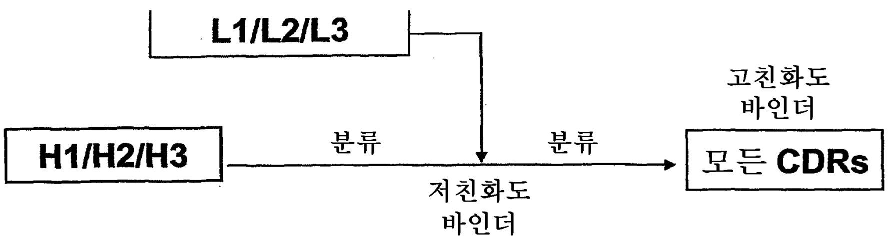
도면6b



도면6c



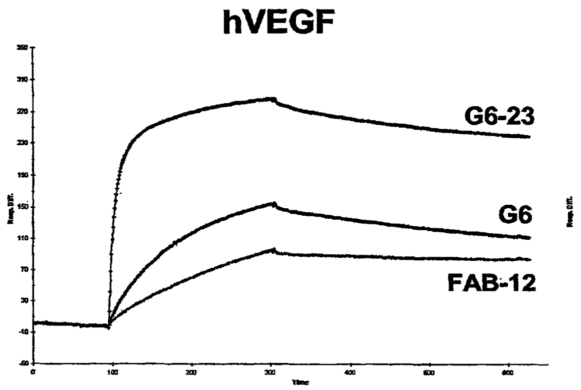
도면7a



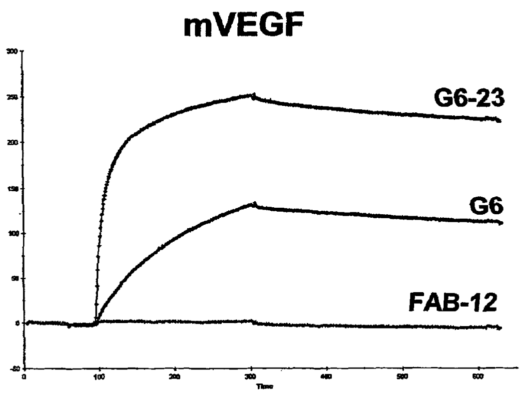
도면7b

클론	CDR-L1						CDR-L2			CDR-L3					IC50 (nM)		Kd (nM)	
	28	29	30	31	32	33	50	53	55	91	92	93	94	96	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF
G6	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	Y	T	T	P	0.60	1	1.1	1.3
G6-6a	N	V	A	I	F	L	S	N	A	S	Y	G	S	L	0.02	0.04	n/d	n/d
G6-23	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	Y	A	N	W	0.01	0.02	<0.09	<0.2
G6-31	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	Y	G	N	F	0.03	0.04	<0.06	<0.09
G6-2a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	Y	G	S	L	0.05	0.09		
G6-2b	G	G	T	T	S	L	S	N	A	G	Y	G	S	F	0.07	0.16		
G6-6b	I	V	T	N	S	L	L	S	A	G	A	T	D	R	0.22	0.66		
G6-48	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	S	S	P	0.06	0.07		
G6-1a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	G	N	P	0.02	0.04		
G6-8	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	A	G	S	L	0.06	0.11	0.12	0.45
G6-3	D	V	S	T	A	V	A	F	Y	G	S	G	H	F	0.60	1.38		
G6-34	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	G	S	L	0.07	0.09		
G6-4a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	S	G	N	F	0.06	0.13		
G6-1a	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	T	G	N	L	0.07	0.12		
G6-4b	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	S	G	S	F	0.04	0.10		
G6-5	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	A	G	S	F	0.04	0.08	n/d	n/d
G6-15	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	G	V	N	S	L	0.06	0.10		

도면8a



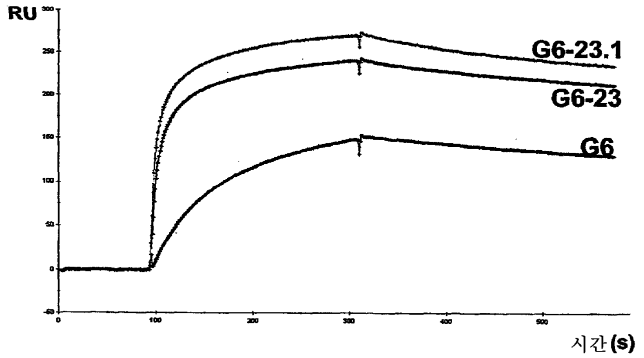
도면8b



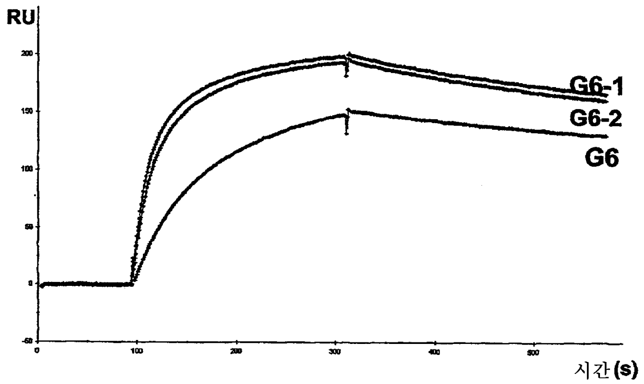
도면8c

	$k_{on}/10^4$		$k_{off}/10^{-4}$		Kd (nM)	
	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF
G6	15.2	19.3	2.5	1.3	1.6	0.7
G6-23	126	114	2.6	1.3	<0.2	<0.1
Avastin	4.1	NB	1.2	NB	2.9	NB

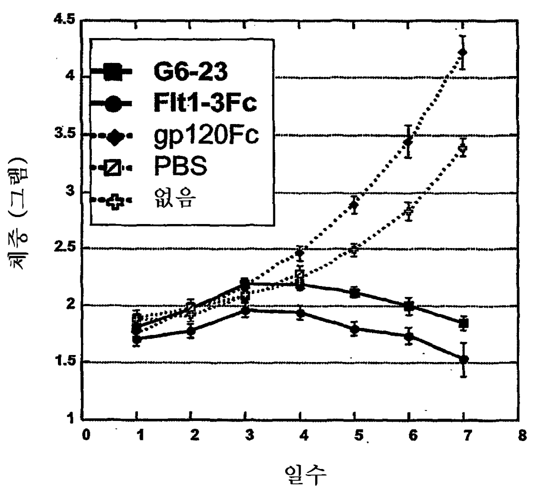
도면9a



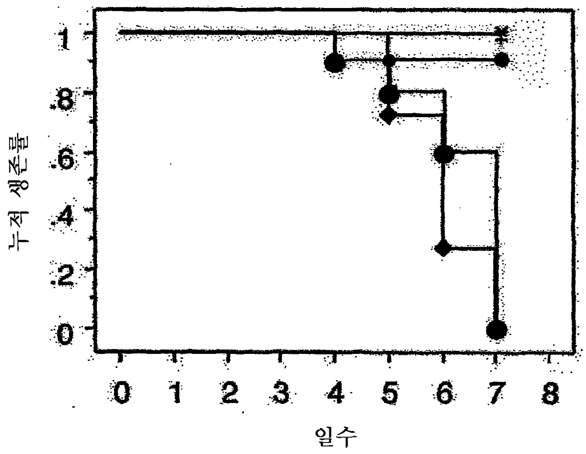
도면9b



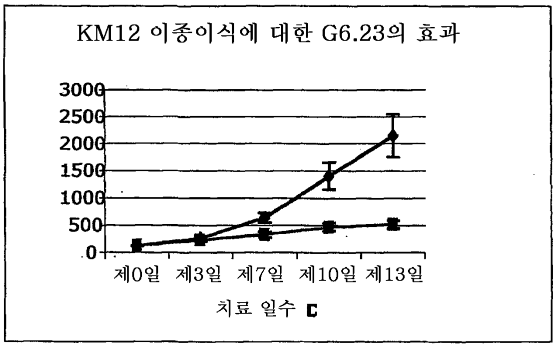
도면10a



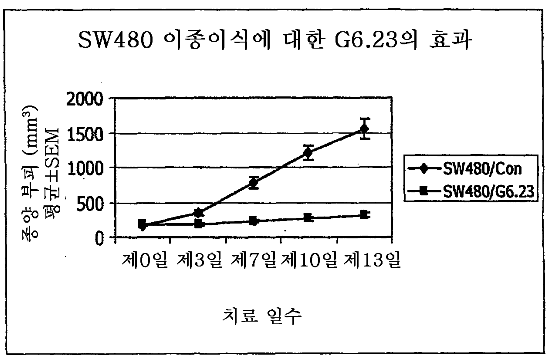
도면10b



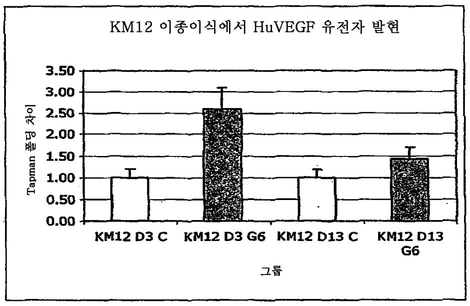
도면11a



도면11b

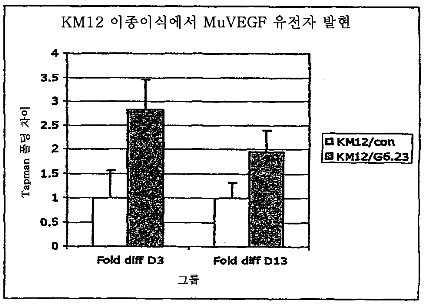


도면12a



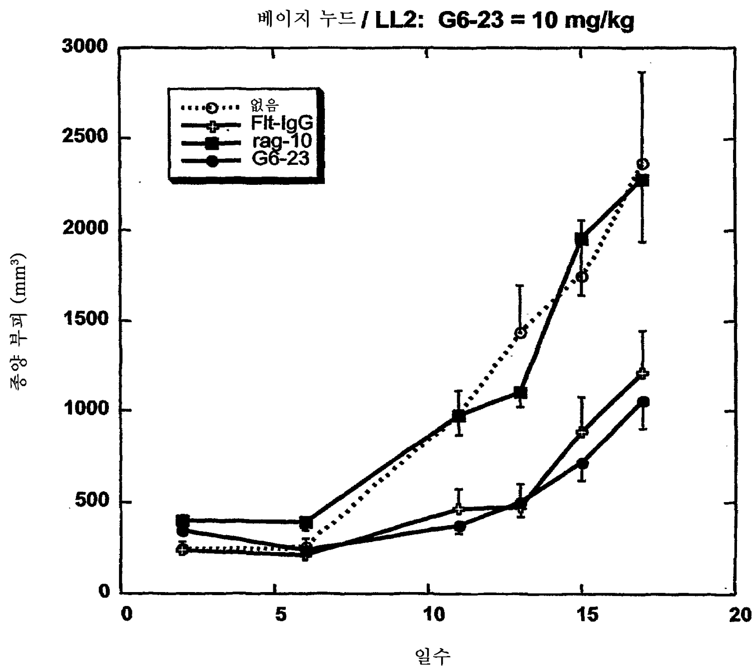
hVEGF

도면12b



mVEGF

도면13



도면14a

G6 & G6-23 HC 샷건 스캔 코돈								
야생형		알라닌-스캔				상동체-스캔		
		코돈	m1	m2	m3	코돈	m4	m5
CDR-H1	*S30	KCC	A			KCC	A	
	D31	GMT	A			GAM	E	
	Y32	KMT	A	D	S	TWC	F	
	W33	KSG	A	G	S	YKG	L	R
CDR-H2	*G50	GST	A			GST	A	
	I51					RTT	V	
	T52	RCT	A			ASC	S	
	P52a					SCA	A	
	A53	GST	G			KCT	S	
	*G54	GST	A			GST	A	
	G55					GST	A	
	Y56	KMT	A	D	S	TWC	F	
	T57					ASC	S	
	Y58	KMT	A	D	S	TWC	F	
CDR-H3	F95	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	V96	GYT	A			RTT	I	
	F97	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	F98	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	L99	SYT	A	P	V	MTC	I	
	*P100	SCA	A			SCA	A	
	Y100a	KMT	A	D	S	TWC	F	

도면14b

G6 & G6-23 LC 샷건 스캔 코돈								
야생형		알라닌-스캔				상동체-스캔		
		코돈	m1	m2	m3	코돈	m4	m5
CDR-L1	*Q27	SMA	A	E	P	SAA	E	
	D28	GMT	A			GAM	E	
	V29	GYT	A			RTT	I	
	*S30	KCC	A			KCC	A	
	T31	RCT	A			ASC	S	
	A32	GST	G			KCT	S	
CDR-L2	Y49	KMT	A	D	S	TWC	F	
	*S50	KCC	A			KCC	A	
	F53	KYT	A	S	V	TWC	Y	
	Y55	KMT	A	D	S	TWC	F	
CDR-L3	*Q89K	SMA/RMA	A/A	E/E	P/T	VAR	E/E	K/Q
	Q90					VAR	E	K
	*S91G	KCC/GST	A/A			KCC	A/A	
	Y92	KMT	A	D	S	TWC	F	
	T93A	RCT/GST	A/G			ASC	S/S	
	*T94N	RCT	A/A	D	T	ASC	S/D	
	*P96W	SCA/KSG	A/A	G	S	SCA	A/L	

도면15

라이브러리	돌연변이된 CDR 잔기	돌연변이원성 올리고	다양성	
			이론치	실제
알라닌-스캔				
hcA-G6 hcA-G6-23	CDR-H1: S30, D31, Y32, W33 CDR-H2: G50, T52, A53, G54, Y56, Y58 CDR-H3: F95, V96, F97, F98, L99, P100, Y100a	H1-A H2-A H3-A	6.7E+07	2.1E+09
lcA-G6	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: Q89, S91, Y92, T93, T94, P96	L1-A L2-A L3-A1	4.2E+06	4.8E+09
lcA-G6-23	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: K89, G91, Y92, A93, N94, W96	L1-A L2-A L3-A2	8.3E+06	4.5E+09
상동체-스캔				
hcH-G6 hcH-G6-23	CDR-H1: S30, D31, Y32, W33 CDR-H2: G50, I51, T52, P52a, A53, G54, G55, Y56, T57, Y58 CDR-H3: F95, V96, F97, F98, L99, P100, Y100a	H1-H H2-H H3-H	3.1E+06	2.3E+09
lcH-G6	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: Q89, Q90, S91, Y92, T93, T94, P96	L1-H L2-H L3-H1	2.9E+05	4.5E+09
lcH-G6-23	CDR-L1: Q27, D28, V29, S30, T31, A32 CDR-L2: Y49, S50, F53, Y55 CDR-L3: K89, Q90, G91, Y92, A93, N94, P96	L1-H L2-H L3-H2	2.9E+05	5.3E+09

도면16a

G6 Fab 중쇄 샷건 스캔																
		표적 선택 (VEGF)					디스플레이 선택 (항-gD 태그)					$F_{wt/mut}$				
		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔	
	잔기	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	m1	m2	m3	m4	m5
CDR-H1	S30	1.55			2.47		1.63			3		0.9			0.9	
	D31	3.46			2.47		0.96			2.08		3.6			1.2	
	Y32	52	>104	104.0	0.61		1.70	1.62	1.03	0.88		30.6	>64.2	100.9	0.7	
	W33	103	103	51.5	54.5	>109	1.14	1.09	0.66	0.34	1.1	90.6	94.8	78.3	159.1	>95.9
CDR-H2	G50	53			>111		1.45			1		36.1			>93.9	
	I51				0.12					0.62					0.2	
	T52	52.50			54.5		1.20			0.50		43.6			109.0	
	P52a				2					1.55					1.3	
	A53	3.65			1.27		1			0.64		3.8			2.0	
	G54	11			54.5		1.04			1.50		10.5			36.3	
	G55				36					2.16					16.7	
	Y56	3.06	6	1.79	0.91		0.57	0.74	0.45	1		5.4	7.8	4.0	0.8	
	T57				0.56					0.76					0.7	
	Y58	0.05	0.02	0.02	1.02		0.93	1.13	0.84	1.31		0.05	0.02	0.03	0.8	
CDR-H3	F95	>104	>104	35	3.11		5	1.69	69	1.55		>21.2	>61.6	0.5	2.0	
	V96	26			>111		2.18			1.86		11.8			>59.8	
	F97	105	105.00	>71	>111		3	1.6	1.8	2.24		37.5	67.5	>40.6	>49.5	
	F98	106.00	>106	>106	17.5		2.79	1.34	1.50	2.64		38.1	>79	>71	6.6	
	L99	52	>104	104.00	>111		0.75	4.0	0.52	1.67		69.3	>26	199.3	>66.6	
	P100	8			>111		0.89			3.62		8.8			>30.7	
	Y100a	89	89.00	5.56	1.71		1.19	1.92	0.51	0.48		74.8	46.3	10.9	3.5	

도면16b

G6 Fab 중쇄 샷건 스캔																
		표적 선택 (VEGF)					디스플레이 선택 (항-gD 태그)					$F_{wt/mut}$				
		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔	
	잔기	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	m1	m2	m3	m4	m5
CDR-H1	S30	2.54			2.29		1.55			4		1.6			0.6	
	D31	2.44			2.75		0.67			2.59		3.7			1.1	
	Y32	16	>113	28.3	0.78		1.29	1.64	0.82	0.82		12.6	>69.1	34.5	0.9	
	W33	>123	>123	123	1.5	>81	1.21	1.43	1.38	0.64	1.5	>101.5	>86.1	89.2	2.3	>53.3
CDR-H2	G50	>124			>135		0.94			2		>132			>54.3	
	I51				0.61					0.82					0.7	
	T52	40.33			4.6		1.00			0.56		44.3			8.2	
	P52a				44					1.98					22.3	
	A53	5.53			0.47		1			0.56		5.4			0.8	
	G54	7			32.8		0.69			2.13		10.6			15.4	
	G55				7					2.21					3.1	
	Y56	2.55	4	1.31	0.78		1.27	1.73	0.95	1		2.0	2.1	1.4	1.1	
	T57				1.01					0.77					1.3	
	Y58	0.89	1.79	0.44	1.70		1.45	0.91	0.59	1.22		0.84	2.34	0.93	1.4	
CDR-H3	F95	>118	>118	20	3.82		4	2.50	3	1.98		>30.9	>47.2	6.7	1.9	
	V96	9			14.00		1.95			1.98		4.4			7.1	
	F97	>123	>123	123.00	66.50		4	1.3	1.9	1.39		>33.8	>91.7	65.1	47.8	
	F98	>123	123.00	>123	6.5		3.47	2.11	2.27	2.05		>35.4	58.4	>54.2	3.2	
	L99	4	44.00	9.78	15.88		1.40	2.1	0.66	1.65		2.5	21.4	14.8	9.6	
	P100	2			6.94		0.73			2.21		2.5			3.1	
	Y100a	27	>109	9.91	2.14		1.36	2.24	0.81	1.14		20.1	>48.8	12.3	1.9	

도면17a

G6 Fab 중쇄 샷건 스캔																
		표적 선택 (VEGF)					디스플레이 선택 (항-gD 태그)					$F_{wt/mut}$				
		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔	
	잔기	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	m1	m2	m3	m4	m5
CDR-L1	Q27	1.24	1.9	0.8	1.58		0.88	1.75	0.93	2.00		1.4	1.1	0.9	0.8	
	D28	0.61			0.97		0.49			1.52		1.2			0.6	
	V29	2			1.76		2.42			1.22		0.8			1.4	
	S30	2			1.2		1.59			1.06		1.0			1.2	
	T31	1			0.9		0.66			0.88		1.0			1.1	
	A32	2			1.83		1.72			1.85		1.0			1.0	
CDR-L2	Y49	9.78	88.00	6.77	1.83		0.92	2.40	0.52	0.98		10.6	36.7	13.0	1.9	
	S50	1.467			0.90		1.16			1.41		1.3			0.6	
	F53	4.92	2.03	5.36	1.47		2.53	2.15	1.65	1.13		1.9	0.9	3.2	1.3	
	Y55	0.97	11	0.87	3.30		0.88	3.50	0.74	1.41		1.1	3.2	1.2	2.3	
CDR-L3	Q89	0.57	2	16.50	1.50	2.71	0.96	4.78	4.78	2.63	5.46	0.6	0.4	3.5	0.6	0.5
	Q90				0.98	3.92				1.47	1.47				0.7	2.7
	S91	0.98			0.41		1.41			0.91		0.7			0.5	
	Y92	1.17	17.50	0.80	0.40		1.00	3.00	1.14	0.59		1.2	5.8	0.7	0.7	
	T93	0.48			1.42		0.45			0.71		1.06			2.0	
	T94	1			0.73		0.89			0.68		0.56			1.1	
	P96	5			3.64		2.66			4.55		1.7			0.8	

도면17b

G6 Fab 중쇄 샷건 스캔																
		표적 선택 (VEGF)					디스플레이 선택 (항-gD 태그)					$F_{wt/mut}$				
		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔		알라닌-스캔			상동체-스캔	
	잔기	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	Wt/m1	Wt/m2	Wt/m3	Wt/m4	Wt/m5	m1	m2	m3	m4	m5
CDR-L1	Q27	1.75	2.69	1.03	1.00		1.24	1.63	0.76	1.76		1.41	1.66	1.35	0.57	
	D28	0.62			1.18		0.64			1.37		0.96			0.86	
	V29	1.76			1.65		2.23			0.82		0.79			2.01	
	S30	2.29			1.18		2.46			1.00		0.93			1.18	
	T31	0.65			1.09		0.90			1.04		0.72			1.04	
	A32	2.00			1.72		2.23			1.49		0.90			1.16	
CDR-L2	Y49	13.17	19.75	6.08	3.26		2.11	9.50	1.03	2.00		6.24	2.08	5.92	1.63	
	S50	1.49			1.58		1.62			1.37		0.92			1.15	
	F53	3.53	2.94	3.31	0.92		4.67	1.68	2.00	1.08		0.76	1.75	1.66	0.85	
	Y55	0.94	7.75	0.91	2.63		0.76	8.67	0.76	1.83		1.23	0.89	1.19	1.43	
CDR-L3	K89	0.05	0.31	2.00	0.82	0.21	0.07	0.45	0.71	0.39	0.13	0.71	0.68	2.80	2.10	1.63
	Q90				1.80	3.86				2.48	8.38				0.73	0.46
	G91	0.55			0.92		0.43			0.82		1.28			1.12	
	Y92	1.95	20.50	1.08	0.36		1.19	3.57	0.57	0.48		1.64	5.74	1.90	0.76	
	A93	2.19			0.78		1.49			0.55		1.47			1.43	
	N94	0.11	0.44	0.47	1.28		0.09	0.42	0.23	0.79		1.27	1.05	2.05	1.62	
	W96	0.31	1.10	0.24	0.21		2.29	12.00	2.00	0.57		0.13	0.09	0.12	0.37	

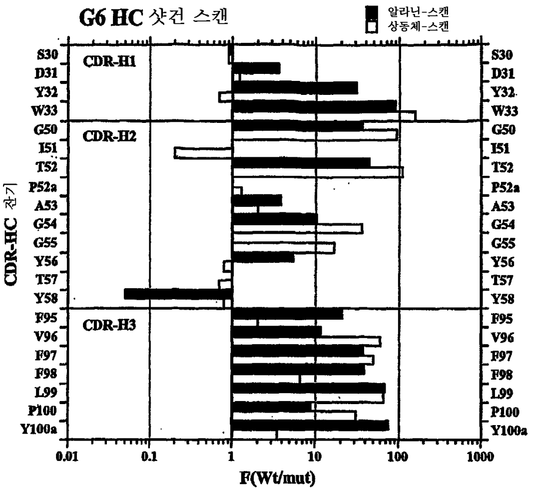
도면18

기원	CDR	돌연변이체	종래의 스캐닝		샷건 스캐닝	
			$IC_{50,mut}/IC_{50,wt}$	ΔG_{mut-wt} (kcal/mo	$F_{wt/mut}$	ΔG_{mut-wt} (kcal/mo
FabG6	H1	W33A	>400	>3.55	90.6	2.67
	H2	G50A	>400	>3.55	36.1	2.12
		I51V	0.08	-1.5	0.2	-1.0
		T52A	113.6±24.7	2.8±1.9	43.6	2.2
		P52aA	1.9	0.38	1.3	0.2
		G54A	20.8±4.3	1.8±0.86	10.5	1.4
		Y58A	0.14	-1.2	0.05	-1.8
	H3	V96A	>400	>3.55	11.8	1.46
		V96I	25.8±5.1	1.92±0.96	>59.8	>2.42
		F97A	>400	>3.55	37.5	2.15
		F97Y	>400	>3.55	>49.5	>2.31
		L99A	>400	>3.55	69.3	2.51
		P100A	>400	>3.55	8.8	1.29
FabG6-23	H1	W33A	>5000	>5.04	>101.5	>2.74
	H2	G50A	>5000	>5.04	>132	>2.89
		I51V	0.96	-0.02	0.7	-0.21
		T52A	243±28	3.25±1.97	44.3	2.24
		P52aA	711±113	3.9±2.8	22.3	1.84
		G54A	44±3	2.24±0.65	10.5	1.39
		Y58A	0.7	-0.21	0.6	-0.30
	H3	V96A	95±9	2.7±1.3	4.4	0.88
		V96I	14.6±0.8	1.59±0.13	7.1	1.16
		F97A	>5000	>5.04	>33.8	>2.08
		F97Y	725±74	3.9±2.5	47.8	2.29
		L99A	9.6±0.4	1.34±0.54	2.5	0.54
		P100A	13±0.6	1.5±0.3	2.5	0.54

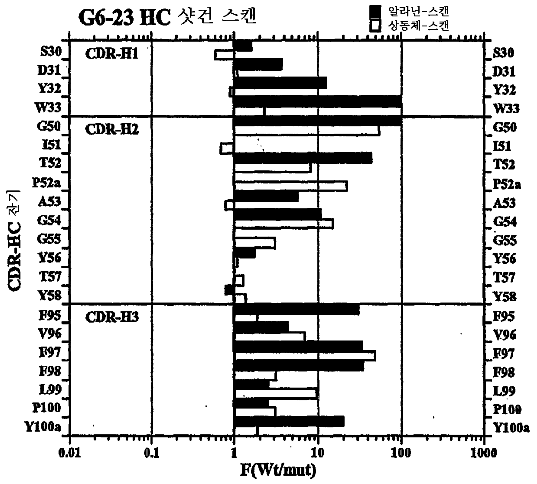
도면19

VEGF 잔기 알라닌 스캔	상대 친화도 (IC50mut/IC50wt)						
	G6 Fab	G6-23 Fab	B20-4	*A4.6.1	*Flt-1(1-3)	*Flt-1D2	*KDR-IgG
20s 헬릭스							
WT	1.0	1.0	1.0	1.0	1	1	1.0
V14A	1.1	1.4	1.2	1.5			1.8
K16A	1.1	1.7	0.8	1.2	1	2	1.1
F17A	NB	NB	>100	0.8	34		NB
M18A	4.4±0.5	4.1±0.4	>100	1.2	[illegible]		[illegible]
D19A	1	0.9	>100	0.7	0.8	1	0.6
Y21A	32.6±4.3	1840±720	>100	2.6	29		2.8
Q22A	[illegible]	[illegible]	0.5	1.4	[illegible]	[illegible]	2.2
Y25A	20.5±2.9	131.5±15.2	>100	1.2	[illegible]	[illegible]	1.7
40s 루프							
I43A	1	1.6	1.2	1.2	3		[illegible]
Y45A	3.7±0.2	1.8	1.1	2.2		4	1.6
I46A	2.2	1.7	1.3	2.1	4	3	NB
F47A	3.5±0.2	2.8	1.8	NB	3	1	3.6
K48A	0.3	1.5	1	0.7	1		0.7
60s 루프							
N62A	0.5	1.1	1.7	2.2			2.0
D63A	[illegible]	[illegible]	1.7	0.9	[illegible]	[illegible]	0.5
E64A	2.4	3.2±0.1	1.7	1.7	[illegible]	[illegible]	[illegible]
G65A	0.6	1.5	1.6	1.7	1	1	1.3
L66A	0.7	2	1.8	1.6	10		0.3
80s 루프							
M81A	1.3	4.2±1.2	1.8	NB	[illegible]	[illegible]	2.0
R82A	1.3	1.1	1.3	3.3			0.6
I83A	39.9±11.1	[illegible]	0.9	1.0	[illegible]	[illegible]	100.0
K84A	0.8	1.8	1.5	1.8			2.2
H86A	[illegible]	2.8	0.8	1.9	1	1	1.3
Q87A	2.3	3.2±0.1	1.1	1.3			1.8
G88A	2.7	1.6	1.1	NB			1.0
Q89A	91.5±19.2	8945±5815	>100	NB	1	1	2.5
H90A	1	1	1.2	1.8			1.7
I91A	[illegible]	2.8	1.3	1.2	1	1	1.0
G92A	0.9	1.6	1.4	[illegible]			1.2
E93A	2.9	1.4	1.2	[illegible]			0.5
M94A	1	0.8	1.1	NB			2.8
E103A	0.7	0.8	1	2.3			1.1
P106	1.8	1.2				6	
R105A	1.6	0.7	0.9	1.4		1	0.8
				>20			
				5~20			

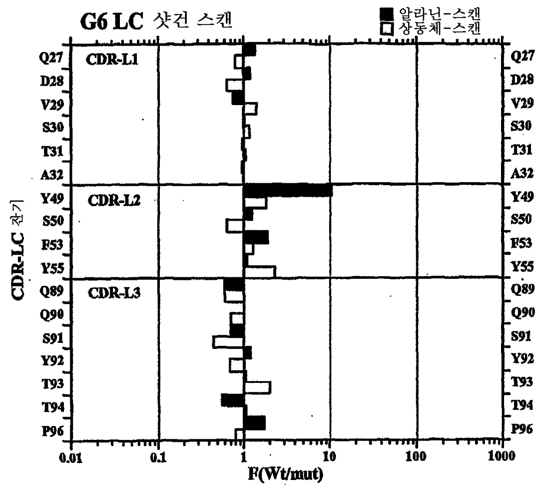
도면20a



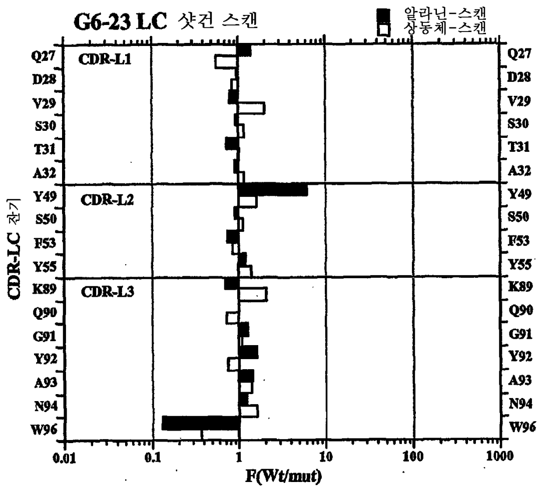
도면20b



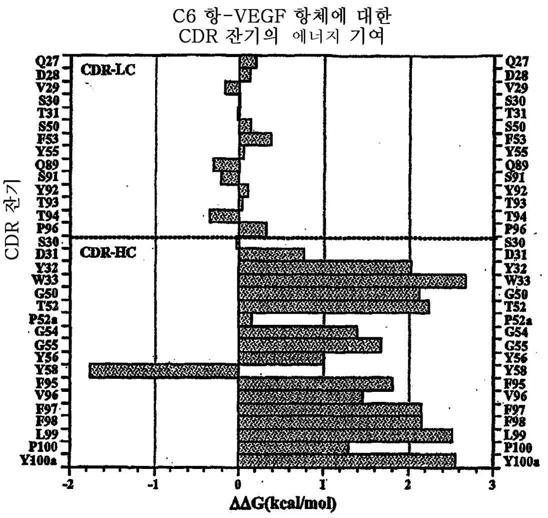
도면21a



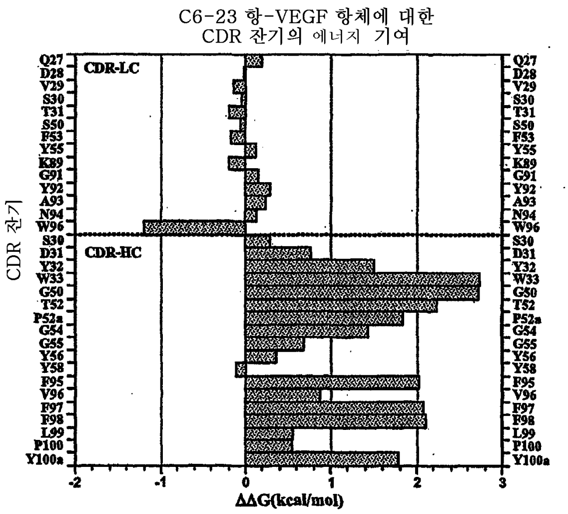
도면21b



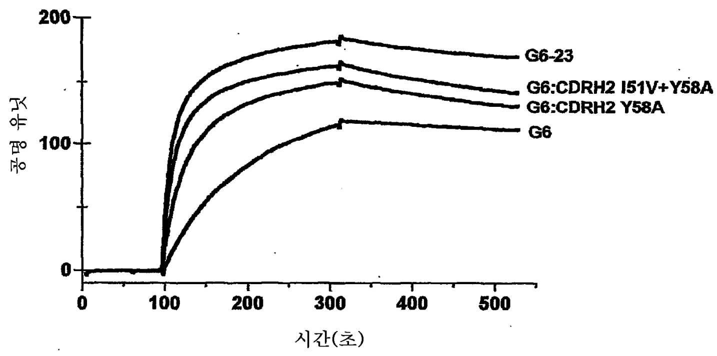
도면22a



도면22b



도면23



도면24

G6 Fab 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP

SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF

PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS

TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

G6 Fab 중쇄

a

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITPAGGYTY

YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTV

SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

도면25

G6-23 경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKQGYANPWTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

G6-23 Fab 중쇄

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGITPAGG
YTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTH

G6-31 경쇄 (중쇄 서열은 G6과 동일함)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGNPFTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

G6-8 경쇄 (중쇄 서열은 G6과 동일함)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGAGSPLTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면26

G6-23.1 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCKQGFANPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

G6-23.1 Fab 중쇄

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGVTPAGGYTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

G6-23.2 경쇄 (G6-23.1과 동일)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCKQGFANPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

G6-23.2 Fab 중쇄

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKGLEWVAGVTPAGGYTAYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

도면27

B20 (Fab) 경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

B20 (Fab) 중쇄
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSG
YTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTH

도면28

클론 번호	CDR-L1						CDR-L2			CDR-L3					IC50 (nM)	
	28	29	30	31	32	33	50	53	55	91	92	93	94	96	mVEGF	hVEGF
B20	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	Y	T	T	P	22	159
B20-50	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	Y	G	A	L	8.8	44.7
B20-59	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	Y	S	S	L	9.3	34.4
B20-73	G	V	R	T	S	L	G	T	A	S	Y	A	S	L	13.8	8.6
B20-3	V	I	G	R	S	L	S	F	Y	S	Y	A	S	L	6.2	6.3
B20-8	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	Y	G	S	L	2.6	21.5
B20-2	N	V	R	S	S	L	S	N	E	S	Y	A	A	L	6.2	9.6
B20-4a	V	I	G	T	S	L	S	N	A	S	Y	G	S	L	7.7	24.8
B20-4	V	I	R	R	S	L	A	N	A	S	N	T	S	L	8.2	6
B20-6	D	V	S	T	A	V	S	T	A	S	T	T	S	L	6.8	43
B20-5	D	V	S	T	A	V	S	F	Y	S	T	N	S	L	8	57
B20-1a	G	V	K	N	S	L	S	T	E	S	N	A	S	L	7.3	11.6
B20-1	D	V	R	T	S	L	G	T	A	S	N	S	S	L	4.6	6
B20-13	N	V	R	N	F	L	S	T	A	H	T	N	S	L	2.8	28.5

도면29

B20-4 (+경쇄 랜덤화) Fab

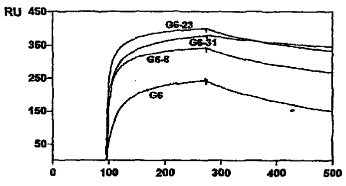
경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

중쇄 (B20과 동일)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQAPGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTS
KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTH

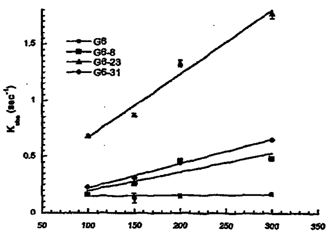
B20-4.1
경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRSLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQSNTSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

중쇄
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSINGSWIFWVRQAPGKGLEWVGAIWPFGGYTHYADSVKGRFTISADTS
KNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTH

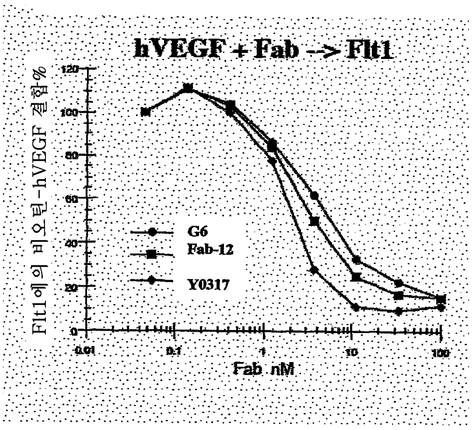
도면30a



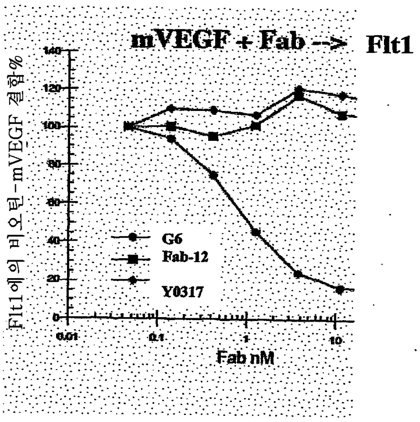
도면30b



도면31a



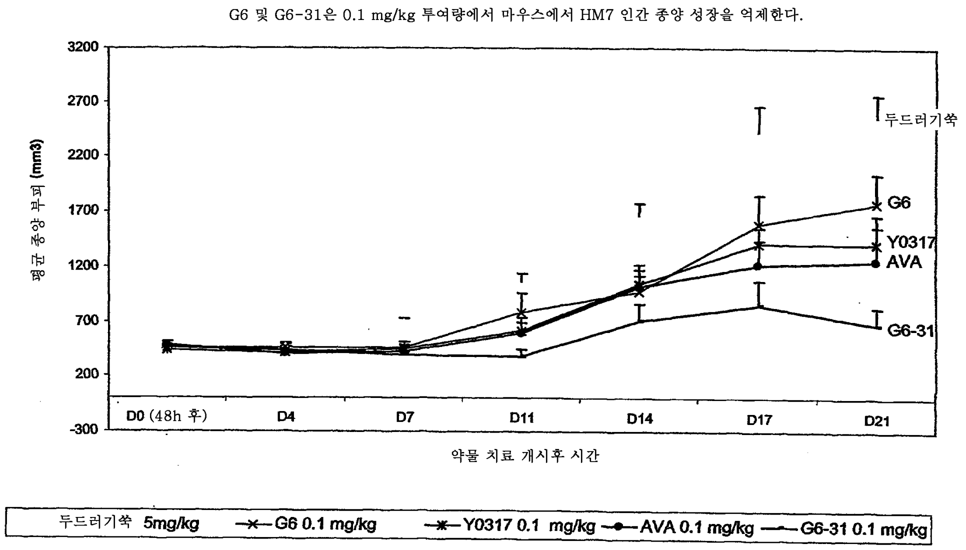
도면31b



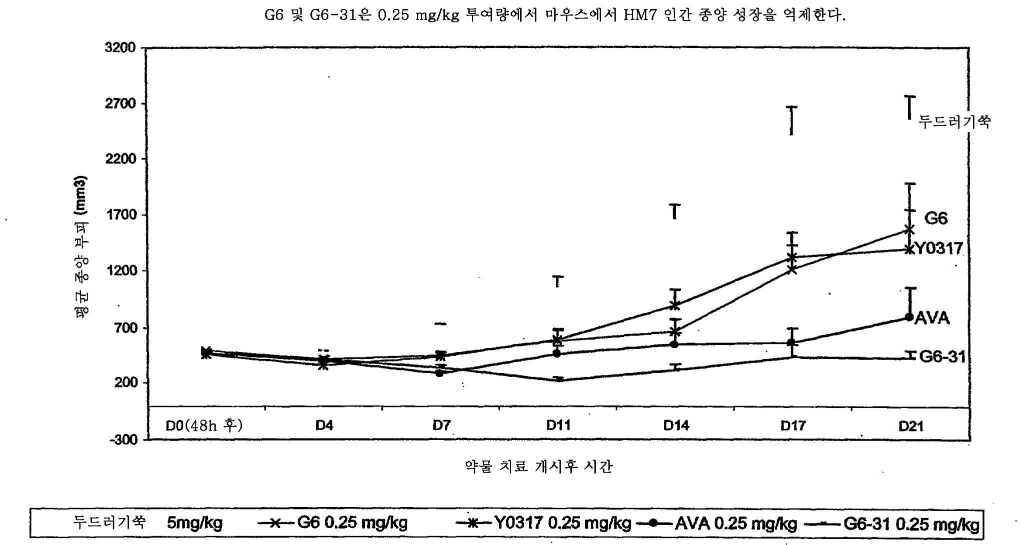
도면32

	k_{on}(x10⁴) $M^{-1}s^{-1}$		k_{off}(x10⁻⁴)s^{-1}		$Kd(k_{off}/k_{on})$ nM		IC_{50} nM	
	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF	hVEGF	mVEGF
25 C								
G6	15.2	19.3	2.5	1.3	1.6	0.7	2.1	0.6
G6-8	~50	~50	2.6	1.2	~0.5	~0.3	0.07	0.06
G6-31	~50	~50	0.9	0.3	~0.2	~0.08	0.02	0.03
G6-23	~126	~114	2.6	1.2	~0.2	~0.1	0.01	0.01
Fab-12	4.1	NB	1.2	NB	2.9	NB	1.1	NB
Y0317	3.6	ND	≤0.05	ND	~0.2	ND	0.02	~300
37 C								
G6	24.4	25.5	21.1	8	8.6	3.1	3.5	ND
G6-8	~80	~100	25.3	12.4	~3.2	~1.2	0.13	ND
G6-31	~80	~100	3.4	0.6	~0.4	~0.06	0.04	ND
G6-23	~120	~138	7.8	2.8	~0.6	~0.2	0.04	ND
Fab-12	5.1	NB	6.6	NB	12.9	NB	2.5	NB
Y0317	5.4	ND	0.06	ND	0.11	ND	ND	ND

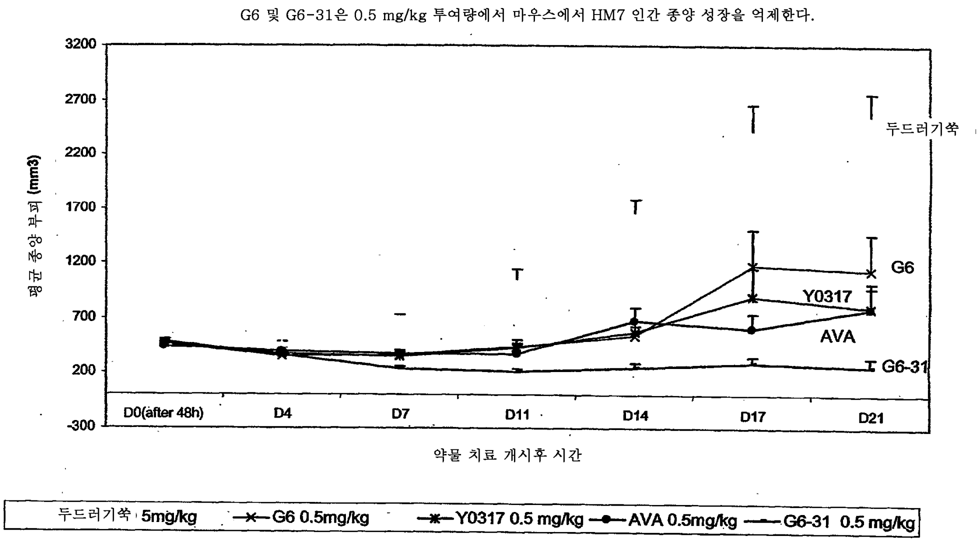
도면33a


G6 및 G6-31은 0.1 mg/kg 투여량에서 마우스에서 HM7 인간 종양 성장을 억제한다.
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
평균 종양 부피 (mm3)
두드러기쑥
G6
Y0317
AVA
G6-31
D0 (48h 후)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
약물 치료 개시후 시간
두드러기쑥 5mg/kg
G6 0.1 mg/kg
Y0317 0.1 mg/kg
AVA 0.1 mg/kg
G6-31 0.1 mg/kg

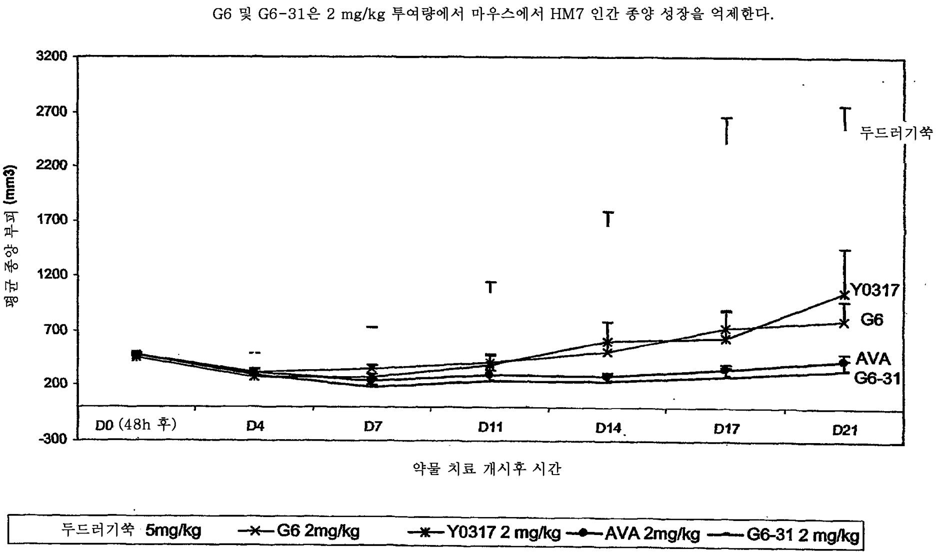
도면33b


G6 및 G6-31은 0.25 mg/kg 투여량에서 마우스에서 HM7 인간 종양 성장을 억제한다.
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
평균 종양 부피 (mm3)
두드러기쑥
G6
Y0317
AVA
G6-31
D0(48h 후)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
약물 치료 개시후 시간
두드러기쑥 5mg/kg
G6 0.25 mg/kg
Y0317 0.25 mg/kg
AVA 0.25 mg/kg
G6-31 0.25 mg/kg

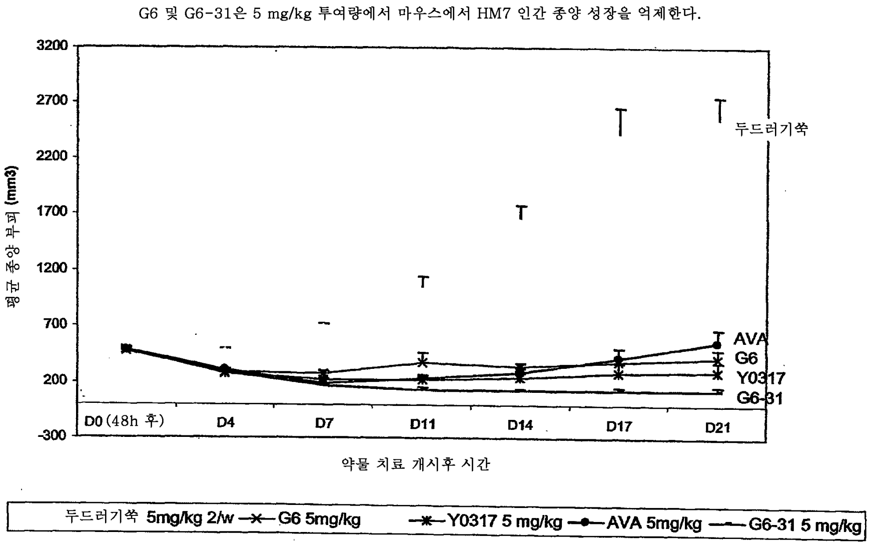
도면33c


G6 및 G6-31은 0.5 mg/kg 투여량에서 마우스에서 HM7 인간 종양 성장을 억제한다.
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
평균 종양 부피 (mm3)
두드러기쑥
G6
Y0317
AVA
G6-31
D0(after 48h)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
약물 치료 개시후 시간
두드러기쑥 5mg/kg
G6 0.5mg/kg
Y0317 0.5 mg/kg
AVA 0.5mg/kg
G6-31 0.5 mg/kg

도면33d


G6 및 G6-31은 2 mg/kg 투여량에서 마우스에서 HM7 인간 종양 성장을 억제한다.
3200
2700
2200
1700
1200
700
200
-300
평균 종양 부피 (mm3)
두드러기쑥
Y0317
G6
AVA
G6-31
D0 (48h 후)
D4
D7
D11
D14
D17
D21
약물 치료 개시후 시간
두드러기쑥 5mg/kg
G6 2mg/kg
Y0317 2 mg/kg
AVA 2mg/kg
G6-31 2 mg/kg

도면33e



도면34

G6 경쇄 변이체

클론	IC50 비 (Mut/WT)	IC50 [nM]	CDR-1 27	28	29	30	31	32	CDR-2 49	50	51	52	53	54	55	CDR-3 89	90	91	92	93	94	95	96
WT G6	1.0	2	Q	D	V	S	T	A	Y	S	A	S	F	L	Y	Q	Q	S	Y	T	T	P	P
G6_72	0.001	0.001	Q	D	V	A	S	S	Y	A	A	S	F	L	Y	K	Q	A	F	S	S	P	P
14	0.01	0.03	Q	D	V	A	T	S	Y	A	A	S	F	L	Y	E	Q	A	F	T	S	P	P
43	0.01	0.03	Q	D	V	S	S	A	Y	S	A	S	Y	L	Y	Q	E	A	F	T	S	P	P
54	0.02	0.02	E	G	V	A	T	S	Y	A	A	S	Y	L	Y	E	E	A	F	T	S	P	P
5	0.02	0.05	Q	D	V	A	T	A	Y	S	A	S	Y	L	Y	E	E	A	Y	T	S	P	P
44	0.02	0.04	Q	D	V	A	S	S	Y	A	A	S	Y	L	Y	Q	E	A	F	T	S	P	P
83	0.02	0.07	Q	E	V	A	S	A	Y	S	A	S	F	L	Y	Q	Q	A	Y	S	S	P	A
78	0.02	0.04	Q	D	V	S	T	A	Y	S	A	S	F	L	Y	K	Q	A	F	E	S	P	P
46	0.02	0.05	E	D	I	S	T	A	Y	S	A	S	F	L	F	Q	Q	A	F	T	T	P	P
57	0.03	0.09	Q	E	I	S	T	S	Y	A	A	S	Y	L	Y	Q	Q	N	F	S	S	P	P
61	0.03	0.05	Q	D	V	A	S	S	Y	A	A	S	Y	L	Y	E	Q	A	Y	S	S	P	P
16	0.03	0.03	E	D	V	S	T	S	Y	A	A	S	Y	L	Y	E	Q	A	F	T	N	P	P
71	0.03	0.10	Q	D	V	A	T	A	Y	S	A	S	F	L	F	E	E	A	Y	T	S	P	P
85	0.03	0.10	E	D	I	A	S	S	Y	A	A	S	Y	L	F	Q	Q	A	F	S	E	P	P
58	0.04	0.09	E	E	V	S	T	A	Y	A	A	S	F	L	Y	Q	Q	A	F	T	S	P	A
67	0.05	0.09	Q	E	N	S	S	S	Y	S	A	S	Y	L	Y	Q	E	A	F	T	T	P	P
53	0.05	0.10	E	D	I	A	S	S	Y	S	A	S	Y	L	Y	E	E	S	F	S	T	P	P
50	0.05	0.17	Q	D	I	S	S	S	Y	A	A	S	F	L	Y	Q	Q	A	F	T	S	P	P
56	0.06	0.13	E	D	V	S	T	S	Y	A	A	S	Y	L	Y	E	E	A	F	T	T	P	P
32	0.07	0.13	Q	D	I	S	S	S	Y	S	A	S	Y	L	Y	K	Q	S	Y	S	S	P	P
15	0.08	0.12	E	D	I	S	S	A	Y	S	A	S	F	L	Y	E	E	A	Y	T	S	P	P
62	0.10	0.19	E	E	I	S	S	S	Y	S	A	S	F	L	Y	E	E	S	F	T	T	P	P
64	0.10	0.09	Q	E	V	A	T	A	F	S	A	S	F	L	Y	Q	Q	A	F	S	S	P	A
4	0.12	0.18	E	D	V	A	S	A	Y	A	A	S	Y	L	Y	Q	E	S	Y	S	S	P	P
25	0.13	0.20	Q	D	V	S	S	S	Y	A	A	S	Y	L	Y	Q	E	A	F	S	S	P	A
86	0.21	0.72	Q	D	I	A	T	S	Y	A	A	S	F	L	S	Q	Q	S	Y	T	N	P	P
74	0.24	0.23	E	E	V	A	S	S	Y	S	A	S	Y	L	Y	Q	K	A	Y	S	T	P	P

G6 중쇄 변이체

클론	IC50 비 (Mut/WT)	IC50 [nM]	CDR-1 30	31	32	33	CDR-2 49	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	CDR-3 94	95	96	97	98	99	100	100a
WT G6	1	2	S	D	Y	W	A	G	I	T	P	A	G	G	Y	T	Y	R	F	V	F	F	L	P	Y
G6_87	0.10	0.34	S	D	F	W	A	G	V	T	P	A	G	G	Y	S	Y	R	F	V	F	F	L	P	Y
88	0.34	1.20	A	E	Y	W	A	G	V	T	P	A	G	G	Y	T	F	R	F	V	F	F	L	P	Y
89	1.14	4.00	S	D	F	W	A	G	I	T	[illegible]	A	G	G	[illegible]	S	Y	R	F	V	F	F	L	P	Y

도면35

클론	IC50 비 (Mut/WT)	IC50 [nM]	CDR-1 27	28	29	30	31	32	CDR-2 49	50	51	52	53	54	55	CDR-3 89	90	91	92	93	94	95	96
G623 경쇄 변이체																							
WT G623	1.0	0.01	Q	D	V	S	T	A	Y	S	A	S	F	L	Y	K	Q	G	Y	A	N	P	W
G623_57	1.0	0.036	E	A	V	S	A	A	Y	S	A	S	F	L	S	A	Q	G	Y	A	A	P	S
13	1.3	0.019	A	A	V	A	A	A	Y	S	A	S	F	L	A	A	Q	G	Y	G	A	P	S
87	1.6	0.059	Q	E	V	A	T	A	Y	S	A	S	N	L	Y	K	Q	G	F	S	D	P	W
77	1.7	0.06	E	E	V	A	T	A	Y	A	A	S	F	L	Y	K	Q	G	Y	A	N	P	W
20	1.9	0.029	A	D	V	A	A	A	Y	S	A	S	F	L	A	A	Q	G	S	G	A	P	A
51	2.4	0.036	A	D	A	S	T	A	Y	A	A	S	F	L	Y	A	Q	G	Y	A	N	P	A
36	2.6	0.06	E	E	I	S	T	A	Y	S	A	S	Y	L	Y	K	Q	G	F	S	D	P	W
80	2.8	0.064	Q	E	V	A	S	A	Y	S	A	S	Y	L	F	K	Q	A	F	S	N	P	L
66	2.8	0.065	P	D	V	A	T	G	Y	S	A	S	F	L	G	A	Q	A	Y	A	A	P	A
33	3.1	0.11	P	A	V	S	A	A	Y	S	A	S	F	L	Y	A	Q	G	S	A	A	P	A
59	3.6	0.083	P	A	V	A	A	G	Y	S	A	S	F	L	Y	A	Q	A	Y	A	A	P	A
22	3.7	0.085	P	A	V	A	A	A	Y	S	A	S	V	L	Y	A	Q	A	Y	A	A	P	A
29	4.2	0.15	Q	E	V	S	T	A	Y	S	A	S	Y	L	F	K	Q	G	F	S	N	P	W
49	4.2	0.15	P	D	V	A	T	G	Y	S	A	S	F	L	G	A	Q	A	Y	A	A	P	A
58	4.3	0.1	P	A	V	S	A	A	Y	A	A	S	F	L	A	A	Q	G	S	G	A	P	A
37	4.5	0.068	Q	D	V	A	T	A	Y	A	A	S	N	L	Y	E	Q	A	F	S	N	P	L
23	4.8	0.11	Q	A	A	S	A	A	Y	A	A	S	F	L	S	A	Q	G	A	A	A	P	S
89	4.9	0.074	Q	D	V	A	T	A	Y	S	A	S	Y	L	Y	Q	F	G	F	S	D	P	L
55	5.0	0.18	P	D	V	A	T	G	Y	S	A	S	F	L	Y	A	Q	G	A	G	A	P	A
34	5.2	0.12	Q	E	I	A	S	A	Y	S	A	S	F	L	Y	E	Q	A	F	S	N	P	L
31	5.6	0.2	P	D	V	A	T	A	Y	A	A	S	F	L	Y	A	Q	G	Y	A	A	P	A
62	7.3	0.11	A	A	V	A	A	A	Y	A	A	S	F	L	S	A	Q	S	S	A	A	P	P
63	7.3	0.11	P	A	A	S	T	A	Y	A	A	S	F	L	Y	A	Q	G	Y	G	T	P	S
83	7.4	0.17	Q	E	I	S	S	A	Y	S	A	S	F	L	Y	Q	E	A	Y	A	D	P	L
64	8.0	0.12	Q	D	V	S	A	A	Y	S	A	S	F	L	A	A	Q	A	A	A	A	P	S
75	8.0	0.12	Q	E	V	A	S	A	Y	A	A	S	Y	L	F	E	Q	A	F	S	N	P	L
27	10.7	0.16	Q	E	I	A	S	A	Y	S	A	S	N	L	Y	Q	K	A	F	S	D	P	L
93	11.3	0.26	Q	E	V	A	S	A	Y	S	A	S	Y	L	F	E	Q	A	F	A	N	P	W
53	32.0	0.48	E	A	V	S	A	A	Y	A	A	S	F	L	S	E	Q	G	A	G	A	P	G

클론	IC50 비 (Mut/WT)	IC50 [nM]	CDR-1 30	31	32	33	CDR-2 50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	CDR-3 94	95	96	97	98	99	100	100a
G623 중쇄 변이체																								
WT G623	1	0.01	S	D	Y	W	G	I	T	P	A	G	G	Y	T	Y	R	F	V	F	F	L	P	Y
G623_15	0.5	0.018	S	E	Y	W	G	I	T	P	A	G	G	Y	S	Y	R	F	V	F	F	L	P	Y
69	2.4	0.056	A	E	Y	W	G	V	T	P	A	G	G	F	S	Y	R	Y	V	F	F	L	P	Y

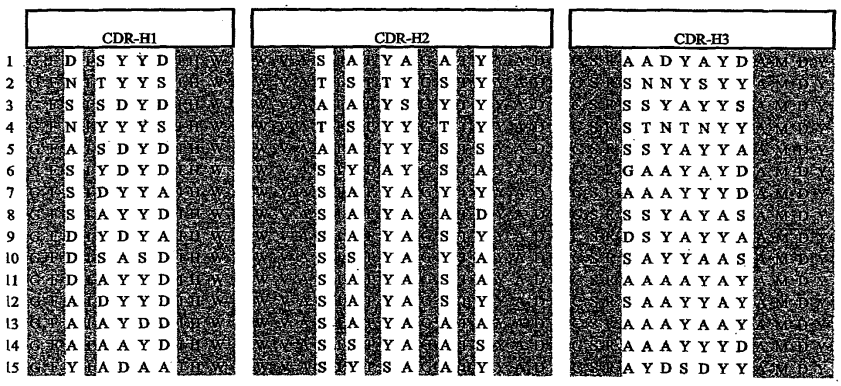
도면36a

Fab	CDR-H1 28	29	30	31	32	33	CDR-HS 50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	CDR-H3 94	95	96	97	98	99	100	100A			100
YADS1	D		Y	D	D	D	Y		A		S	Y		Y		D		S	S	D	A	S	Y	S	Y	S	
YADS2	A		Y	D	Y	D	D		A		Y	A		A		A		S	S	Y	A	Y	Y	A			
YADS3	S		S	D	Y	D	A		A		Y	S		Y		Y		S	S	Y	A	Y	Y	S			
4	D		Y	D	Y	A	S		A		Y	A		S		Y		D	S	Y	A	Y	Y	A			
5	S		A	Y	Y	D	S		A		Y	A		A		D		S	S	Y	A	Y	A	S			
6	A		A	Y	D	D	S		A		Y	A		A		A		A	A	A	Y	A	A	Y			
7	A		D	Y	Y	D	S		A		Y	A		S		Y		S	A	A	Y	Y	A	Y			
8	A		A	A	Y	D	S		S		Y	A		A		S		A	A	A	Y	Y	Y	D			
9	D		S	A	Y	A	Y		S		S	S		A		A		S	A	Y	Y	S	Y	A			
10	D		Y	D	Y	S	Y		S		Y	S		A		A		S	S	Y	A	Y	Y	D			
11	D		S	A	S	D	S		S		Y	A		Y		A		S	A	Y	Y	A	A	S			
12	D		A	Y	Y	D	S		A		Y	A		S		A		A	A	A	A	Y	A	Y			
13	S		D	Y	Y	A	S		A		Y	A		Y		Y		A	A	A	Y	Y	Y	D			
14	D		S	Y	Y	D	S		A		Y	A		A		Y		A	A	D	Y	A	Y	D			
15	A		A	A	Y	A	D		Y		A	A		D		A		S	Y	Y	Y	S	Y	S	S	Y	

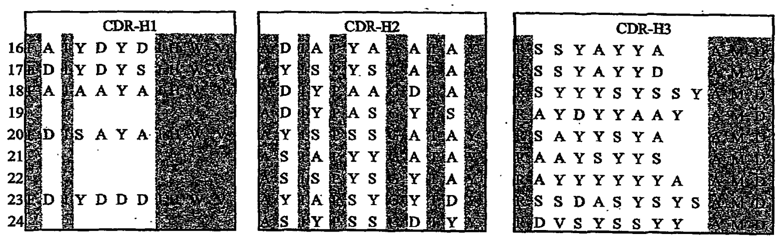
도면36b

Fab	CDR-L1 28	29	30	31	32	CDR-L2 50	51	52	53	CDR-L3 90	91	92	93	94	95	96
YADS1	A	S	Y	S	S	A			Y		S	S	A	S		A
YADS2	S	Y	A	Y	A	D			Y		A	Y	S	S		D
YADS3	A	S	Y	Y	D	A			Y		Y	Y	Y	A		A

도면37



도면38



도면39

YADS2 경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSYAYAVAWYQQKPGKAPKLLIYDASYLYSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSSPDTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

YADS2 중쇄
MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAISDYDIHWV
RQAPGKGLEWVADIAPYAGATAYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY
CSRSSYAYYAAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTH

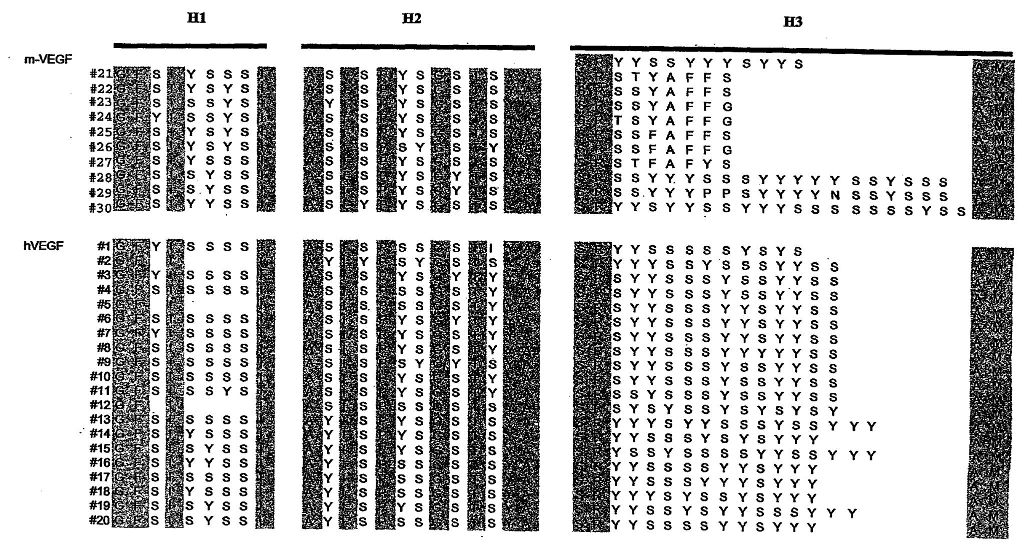
YADS3 경쇄
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQASYYDVAWYQQKPGKAPKLLIYAASYLYSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYYAPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

YADS3 중쇄
MKKNIAFLLASMFVFSIATNAYAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISDYDIHWV
RQAPGKGLEWVAAIAPYSGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY
CSRSSYAYYSAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTH

도면40

	H1								H2												H3									
클론	27							36	49	50										59		95		97		99	100	100a	102	
NNK-1		A		Y	D	Y	D			S		A		Y	A		A		A			E	S	L	A	H	W	S		
NNK-2		A		Y	D	Y	D			L		A		Y	A		A		A			S	S	F	A	F	W	L		
NNK-3		A		Y	D	Y	D			M		A		Y	A		A		A			T	S	F	A	F	W	N		
NNK-4		A		Y	D	Y	D			R		A		Y	A		A		A			S	S	F	A	F	F	S		
NNK-5		A		Y	D	Y	D			S		A		Y	A		A		A			A	S	F	A	F	F	S		
NNK-6		A		Y	D	Y	D			M		A		Y	A		A		A			x	S	L	A	L	Y	D		
NNK-7		A		Y	D	Y	D			Y		A		Y	A		A		A			F	S	F	A	F	R	M		
NNK-8		A		Y	D	Y	D			G		A		Y	A		A		A			G	S	F	A	F	F	G		
NNK-9		A		Y	D	Y	D			L		A		Y	A		A		A			S	S	Y	A	R	W	S		
NNK-10		A		Y	D	Y	D			Y		A		Y	A		A		A			S	S	Y	A	F	F	R		
NNK-11		A		Y	D	Y	D			I		A		Y	A		A		A			S	S	Y	A	F	F	R		
NNK-12		A		Y	D	Y	D			V		A		Y	A		A		A			N	S	F	A	F	F	G		
NNK-13		A		Y	D	Y	D			F		A		Y	A		A		A			S	S	F	A	F	W	M		
NNK-14		A		Y	D	Y	D			F		A		Y	A		A		A			G	S	F	A	F	W	S		
NNK-15		A		Y	D	Y	D			V		A		Y	A		A		A			N	S	F	A	F	F	G		
NNK-16		A		Y	D	Y	D			N		A		Y	A		A		A			S	S	F	A	F	F	M		
NNK-17		A		Y	D	Y	D			V		A		Y	A		A		A			N	S	F	A	F	F	G		
NNK-18		A		Y	D	Y	D			F		A		Y	A		A		A			R	S	F	A	F	Y	N		
NNK-19		A		Y	D	Y	D			F		A		Y	A		A		A			S	S	F	A	F	Y	G		
NNK-20		A		Y	D	Y	D			F		A		Y	A		A		A			S	S	F	A	F	K	A		
NNK-21		A		Y	D	Y	D			A		A		Y	A		A		A			L	S	F	A	L	Y	N		
NNK-22		A		Y	D	Y	D			Y		A		Y	A		A		A			V	S	W	A	F	F	Q		
NNK-23		A		Y	D	Y	D			W		A		Y	A		A		A			L	S	L	A	Y	F	H		
NNK-24		A		Y	D	Y	D			V		A		Y	A		A		A			N	S	F	A	F	F	G		
NNK-25		A		Y	D	Y	D			V		A		Y	A		A		A			I	S	F	A	F	F	G		
NNK-26		A		Y	D	Y	D			S		A		Y	A		A		A			S	S	F	A	H	M	H		
NNK-27		A		Y	D	Y	D			V		A		Y	A		A		A			N	S	F	A	F	F	G		

도면41



도면42

클론

	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
1	SSYSY	SSSSS	YSSSSS	YYSSSYYYSYYY
2	SSYSY	SYYSS	YSSSSS	YYSSSSYYSYYY
3	SYYSY	SSYSS	YSYSSS	YSSYSSSSYYSSYYY
4	SYYSY	SSSSS	YSYSSS	YYYSYYSSSYSSYYY
5	SSYYS	SSSSS	YSYSSS	YSSYSSSYSSYSYYY
6	SYYSY	SSYSS	YSSSSS	YSSYSSYSSSYSYYY
7	SSYSY	SSSSS	YSYSYS	YSYSYSSSSSSSYYY
8	SYYSY	SSSSS	YSSSYS	YYSSYSSYSSYSYYY
9	SYYSY	SSYSS	YSYSSS	YYSSYSYYSSSYYY
10	SYSSY	SSSSS	YSSSSS	YSSYSYSSSYSYYY
11	SYYSY	SSSSS	YSSSYS	YSSSSYSSYSSYYY
12	SYSSY	YSSSS	YSSSSS	YSSSSSYYSSSYYY
13	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSYSSSSYYYSYYY
14	SYYSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSSYSSYYSYYY
15	SYSYS	SSSSS	YSYSSY	YSSYSYSSSYSYYY
16	SYSSY	SSSSS	YSYSSY	YSYYSYSSYSSYYY
17	SYYYS	SSSSS	SSYYYS	YSSYSSYSSYSYYY
18	SYSSY	SYSSS	YSYSSS	YSYSSSSSYSSYYY
19	SYSSY	SSSSS	YSYSYS	YSSSYYSSYSSYYY
20	SYSSY	SSSSS	YSYSSS	YSYSSSSSYSSYYY
21	SYSSY	SYSSS	YSSSSS	YSYYSYSSYYSYYY
22	SSSSY	SYSSS	YSYSYS	YYSSSYSYSSSYYY
23	SYSSY	SSSSS	YSYSYS	YYYSYYSSSYSYYY
24	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YYSYSSYSSSSYYY
25	SYSSY	SYYSS	YSSSSS	YYSSSYSSYSSYYY
26	SSSSY	SSSSS	YSYSSS	YSYSSSSSYSYYY
27	SYYSY	SYYSS	SSYSYS	YSSSSYSYSSYYY
28	SSSSY	SSSSS	YSSYSS	YYSSSYSYYSYYY
29	SYYSY	SSSSS	YSYSYS	YSSSSSSYYSYYY
30	SSSSY	SSSSS	YSSSSS	YSSSYYSSYSYYY
31	SYYSY	SYSSS	YSSSSS	YSSSSYSYSSYYY
32	SSSSY	SYSSS	YSSSSS	YYSSSSSYYSYYY
33	SSYSY	YSSSS	YSSSYS	YSSYSSSYSSYYY
34	SYSSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSSYSSSSYYY
35	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSSSSYSYSSYYY
36	SYSSY	SYSSS	YSYSSY	YSSSSSSYSSYYY
37	SYYSY	SSSSS	YSYSSY	YYSSSSSYSSYYY
38	SYYSY	SYSSS	YSSSSS	YSYSSYSSYSSYY
39	SYYSY	SYSSS	YSYSSS	YYSSSYSYSYYY
40	SSYSY	SYSSS	YSSSSS	YYYSYSSYSYYY
41	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSYSYSSYSYYY
42	SSSSY	SSYSS	YSYSSS	YSSSSSYSSYYY
43	SYSSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSSYYYSYYY
44	SYSSY	SYSSS	YSSSSS	YSSSSSYYSYYY
45	SYSSY	SSSSS	SSYSYS	YSSYSYYYSYYY
46	SYYSY	SYSSS	YSSSYS	YSSSSYSYSYYY
47	SSSSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSYSSYSYYY
48	SYYYS	SSSSS	YSYSYS	YSYSSSSSSYYY
49	SSYSY	SYSSS	YSYSSS	YSSSYYYYSYSY
50	SYYSY	SSSSS	YSSSSS	YSSSYYYSYYY
51	SYYSY	SSSSS	YSYSSS	YSSSYSYSYYY
52	SYYYS	SSSSY	SYYYYS	SSSSSYYS
53		YSSSS	SSYSYY	SYYSSSYSSYYSS
54		SSSSS	SSSSSY	SYYSSSYSSYYSS
55		SSSSS	SSSSSY	SYYSSSYYSYYSS
56		SSSSS	SSYSYY	SYYSSSYYSYYSS
57		YSSSS	SSYSSY	SYYSSSYYSYYSS
58		SSSSS	SSYSSY	SYYSSSYYYYYSS
59		SSSSS	SSSYYS	SYYSSSYSSYYSS
60		SSSSS	SSYSSY	SYYSSSYSSYYSS
61		SSSYS	SSYSSY	SYYYSSYSSYYSS
62		SSYSS	SSSSYY	SYYSSSYSSYYSS
63		SSSSS	SSYSYY	SSYSSSYYSYYSS

도면43

YS1 Fab 서열

경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSYAYAVAWYQQKPGKAPKLLIYDASYLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSSYSPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

중쇄

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISPSSGSTSYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRYYSSSYYYSYYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTH

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

<120> ANTI-VEGF ANTIBODIES

<130> 50474/016KR5

<140> 11/342,249

<141> 2006-01-27

<150> PCT/US2004/024662

<151> 2004-07-30

<150> US 60/491,877

<151> 2003-08-01

<150> US 60/516,495

<151> 2003-11-01

<150> US 60/570,912

<151> 2004-05-12

<150> US 60/571,239

<151> 2004-05-13

<150> US 60/576,315

<151> 2004-06-01

<150> US 60/580,757

<151> 2004-06-18

<160> 941

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ile, Val, or any other hydrophobic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 1

Gly Xaa Thr Pro Xaa Gly

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDR-H1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Tyr or Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Trp or Leu

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Ile His

1   5

<210> 3

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> s is g or c

<400> 3

gcagcttctg gcttcaccat tkccgmtkmt ksgatacact gggtgcgtca g 51

<210> 4

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> s is g or c

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> r is a or g

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> m is a or c

<220><221> misc_feature

<222> (49)..(49)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> m is a or c

<400> 4

aagggcctgg aatgggttgc agstattrct cctgstgstg gtkmtactkm ttatgccgat 60

agcgtcaagg gc 72

<210> 5

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> y is independently c or t

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> y is independently c or t

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> y is independently c or t

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> y is independently c or t

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> y is independently c or t

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<

223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> m is a or c

<400> 5

actgccgtct attattgtgc acgckytgyt kytkytsyts cakmtgctat ggactactgg 60

ggtcaa 66

<210> 6

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> y is c or t

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> k is g or t

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> r is a or g

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> s is independently g or c

<400> 6

acctgccgtg ccagtsmagm tgytkccrct gstgtagcct ggtatcaaca gaaac 55

<210> 7

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial

<

220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> y is c or t

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> k is independently g or t

<220><

221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> m is independently a or c

<400> 7

ccgaagcttc tgattkmtkc cgcatcckyt ctckmttctg gagtcccttc tcgc 54

<210> 8

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> s is independently g or c

<400> 8

gcaacttatt actgtsmaca akcckmtrct rctcctscaa cgttcggaca gggtacc 57

<210> 9

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> m is independently a or c

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> s is independently g or c

<400> 9

gcaacttatt actgtrmaca agstkmtgst rmccctksga cgttcggaca gggtacc   57

<210> 10

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucelotide

<220><221>

misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> m is a or c

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> w is a or t

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> y is c or t

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> k is independently g or t

<400> 10

gcagcttctg gcttcaccat tkccgamtwc ykgatacact gggtgcgtca g   51

<210> 11

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223

> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> r is a or g

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> k is g or t

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<

222> (41)..(41)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> w is independently a or t

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(47)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> w is independently a or t

<400> 11

aagggcctgg aatgggttgc agstrttasc scakctgstg sttwcasctw ctatgccgat 60

agcgtcaagg gc 72

<210> 12

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> w is independently a or t

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> r is a or g

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> w is independently a or t

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> w is independently a or t

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> m is a or c

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> s is g or c

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> w is independently a or t

<400> 12

actgccgtct attattgtgc acgctwcrtt twctwcmtcs catwcgctat ggactactgg   60

ggtcaa   66

<210> 13

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> m is a or c

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> r is a or g

<220><221

> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> k is independently g or t

<400> 13

acctgccgtg ccagtsaaga mrttkccasc kctgtagcct ggtatcaaca gaaac 55

<210> 14

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> w is independently a or t

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> k is g or t

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> w is independently a or t

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> w is independently a or t

<400> 14

ccgaagcttc tgatttwckc cgcatcctwc ctctwctctg gagtcccttc tcgc 54

<210> 15

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> v is independently a, c, or g

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> v is independently a, c, or g

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> k is g or t

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> w is a or t

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> s is independently g or c

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> s is independently g or c

<220><221>

misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> s is independently g or c

<400> 15

gcaacttatt actgtvarva rkcctwcasc ascccctscaa cgttcggaca gggtacc 57

<210> 16

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> v is independently a, c, or g

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> v is independently a, c, or g

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> s is g or c

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> w is a or t

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> r is independently a or g

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> k is independently g or t

<400> 16

gcaacttatt actgtvarva rgsttwckct racccttkga cgttcggaca gggtacc   57

<210> 17

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Epitope tag

<400> 17

Met Ala Asp Pro Asn Arg Phe Arg Gly Lys Asp Leu Gly Gly

1   5   10

<210> 18

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Leucine zipper

<400> 18

Gly Arg Met Lys Gln Leu Glu Asp Lys Val Glu Glu Leu Leu Ser Lys

1   5   10   15

Asn Tyr His Leu Glu Asn Glu Val Ala Arg Leu Lys Lys Leu Val Gly

            20   25   30

Glu Arg Gly

        35

<210> 19

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 Fab light chain

<400> 19

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

1   5   10   15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 20

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 Fab heavy chain

<400> 20

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        35   40   45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr
65   70   75   80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                85   90   95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
            100   105   110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser
        115   120   125

Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
    130   135   140

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
                165   170   175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
            180   185   190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
        195   200   205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
    210   215   220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225   230   235   240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 21

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 Fab light chain

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 22

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 Fab heavy chain

<400> 22

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 23

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 Fab light chain

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 24

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YADS3 Fab heavy chain

<400> 24

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 25

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<400> 25

gcagcttctg gcttcgctat ttatgattat gatatacact gggtgcgt 48

<210> 26

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> n is independently a, t, g, or c

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> k is g or t

<400> 26

ctggaatggg ttgcannkat tgctccatat gctggtgcta ctgcttatgc cgatagcgtc 60

<210> 27

<211> 54

<212> DNA

<213

> Artificial

<220><223> Oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> n is independently a, t, g, or c

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(26)

<223> n is independently a, t, g, or c

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(32)

<223> n is independently a, t, g, or c

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(35)

<223> n is independently a, t, g, or c

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> k is independently g or t

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(38)

<223> n is independently a, t, g, or c

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> k is independently g or t

<400> 27

gtctattatt gtagccgcnn ktctnnkgct nnknnknnkg ctatggacta ctgg 54

<210> 28

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 Fab light chain

<400> 28

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 29

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 Fab heavy chain

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His

225

<210> 30

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-23 Fab light chain

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

<210> 31
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> G6-23 Fab heavy chain
<400> 31

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-31 Fab light chain

<400> 32

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

1 5 10 15

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Asn Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 33

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6-8 Fab light chain

<400> 33

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 34

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-23.1 Fab light chain

<400> 34

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Phe Ala Asn Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 35

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6-23.1 Fab heavy chain

<400> 35

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

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

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

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

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

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

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

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

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

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 36

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-23.2 Fab heavy chain

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

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

Lys Thr His
225

<210> 37

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20 Fab light chain

<400> 37

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 38

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> B20 Fab heavy chain

<400> 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Asn Ala Ser
20 25 30

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 39

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4 Fab light chain

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 40

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4.1 Fab light chain

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 41

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4.1 Fab heavy chain

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 42

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS1 Fab light chain

<400> 42

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

1 5 10 15

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

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

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 43

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YS1 Fab heavy chain

<400> 43

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-6a Light chain CDR1

<400> 44

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr Phe Leu Ala

1   5   10

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-6a Light chain CDR2

<400> 45

Ser Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1   5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-6a Light chain CDR3

<400> 46

Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Leu Pro Thr

1   5

<210> 47

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-6a Fab light chain

<400> 47

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

1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr Phe

            20   25   30

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

35 40 45

Tyr Ser 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-23 CDR1 light chain

<400> 48

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-23 CDR2 light chain

<400> 49

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 50

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-23 CDR3 light chain

<400> 50

Gln Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 51

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-23 Fab light chain

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> G6-31 CDR3 light chain

<400> 52

Gln Gln Gly Tyr Gly Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 53

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-31 Fab light chain

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-2a CDR3 light chain

<400> 54

Gln Gln Gly Tyr Gly Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 55

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-2a Fab light chain

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-2b CDR1 light chain

<400> 56

Arg Ala Ser Gln Gly Gly Thr Thr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-2b CDR2 light chain

<400> 57

Ser Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-2b CDR3 light chain

<400> 58

Gln Gln Gly Tyr Gly Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 59

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-2b Fab light chain

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Ser Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-6b CDR1 light chain

<400> 60

Arg Ala Ser Gln Ile Val Thr Asn Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-6b CDR2 light chain

<400> 61

Leu Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 62

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-2b CDR3 light chain

<400> 62

Gln Gln Gly Ala Thr Asp Pro Arg Thr

1 5

<210> 63

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-6b Fab light chain

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Tyr Leu Ala Ser Ser Leu Ala Ser Glu Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Thr Asp Pro Arg
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> G6-48 CDR3 light chain

<400> 64

Gln Gln Gly Thr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 65

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-48 Fab light chain

<400> 65

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-1a CDR3 light chain

<400> 66

Gln Gln Gly Thr Gly Asn Pro Thr

1 5

<210> 67

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-1a Fab light chain

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-8 CDR3 light chain

<400> 68

Gln Gln Gly Ala Gly Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 69

<

211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-8 Fab light chain

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-3 CDR2 light chain

<400> 70

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-3 CDR3 light chain

<400

> 71

Gln Gln Gly Ser Gly His Pro Phe Thr

1 5

<210> 72

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-3 Fab light chain

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Gly His Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-34 CDR3 light chain

<400> 73

Gln Gln Gly Thr Gly Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 74

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-34 Fab light chain

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-4a CDR3 light chain

<400> 75

Gln Gln Gly Ser Gly Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 76

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-4a Fab light chain

<400> 76

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

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-1a CDR3 light chain

<400> 77

Gln Gln Gly Thr Gly Asn Pro Leu Thr

1   5

<210> 78

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-1a Fab light chain

<400> 78

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

1   5   10   15

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

            20   25   30

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

        35   40   45

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

    50   55   60

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

65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Asn Pro Leu

                85   90   95

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

            100   105   110

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

        115   120   125

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

    130   135   140

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

145   150   155   160

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

                165   170   175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-4b CDR3 light chain

<400> 79

Gln Gln Gly Ser Gly Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 80

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-4b Fab light chain

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-5 CDR3 light chain

<400> 81

Gln Gln Gly Ala Gly Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 82

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-5 Fab light chain

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-15 CDR3 light chain

<400> 83

Gln Gln Gly Val Asn Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 84

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6-15 Fab light chain

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20 CDR-L1

<400> 85

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20 CDR-L2

<400> 86

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20 CDR-L3

<400> 87

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210

> 88

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20 LC

<400> 88

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-50 CDR-L1

<400> 89

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-50 CDR-L2

<400> 90

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-50 CDR-L3

<400> 91

Gln Gln Ser Tyr Gly Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 92

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-50 LC

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 93

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-59 CDR-L1

<400> 93

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-59 CDR-L2

<400> 94

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-59 CDR-L3

<400> 95

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 96

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-59 LC

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-73 CDR-L1

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Gly Val Arg Thr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-73 CDR-L2

<400> 98

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-73 CDR-L3

<400> 99

Gln Gln Ser Tyr Ala Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 100

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-73 LC

<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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Arg Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ala Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 101

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-3 CDR-L1

<400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Arg Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-3 CDR-L2

<400> 102

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-3 CDR-L3

<400> 103

Gln Gln Ser Tyr Ala Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 104

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-3 LC

<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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Arg Ser
20 25 30

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

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

50 55 60

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

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

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

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

115 120 125

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

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

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

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

180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-8 CDR-L1

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-8 CDR-L2

<400> 106

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-8 CDR-L3

<400> 107

Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 108

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-8 LC

<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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-2 CDR-L1

<400> 109

Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-2 CDR-L2

<400> 110

Ser Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-2 CDR-L3

<400> 111

Gln Gln Ser Tyr Ala Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 112

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-2 LC

<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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4a CDR-L1

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Thr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4a CDR-L2

<400> 114

Ser Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4a CDR-L3

<400> 115

Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 116

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4a LC

<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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4 CDR-L1

<400> 117

Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4 CDR-L2

<400> 118

Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4 CDR-L3

<400> 119

Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 120

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-4 LC

<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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-6 CDR-L1

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-6 CDR-L2

<400> 122

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-6 CDR-L3

<400> 123

Gln Gln Ser Thr Thr Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 124

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-6 LC

<400> 124

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Thr 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr Thr Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-5 CDR-L1

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-5 CDR-L2

<400> 126

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-5 CDR-L3

<400> 127

Gln Gln Ser Thr Asn Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 128

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-5 LC

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1a CDR-L1

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Gly Val Lys Asn Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1a CDR-L2

<400> 130

Ser Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1a CDR-L3

<400> 131

Gln Gln Ser Asn Ala Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 132

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1a LC

<400> 132

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Lys Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1 CDR-L1

<400> 133

Arg Ala Ser Gln Asp Val Arg Thr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1 CDR-L2

<400> 134

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1 CDR-L3

<400> 135

Gln Gln Ser Asn Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 136

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-1 LC

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-13 CDR-L1

<400> 137

Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Asn Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-13 CDR-L2

<400> 138

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-13 CDR-L3

<400> 139

Gln Gln His Thr Asn Ser Pro Leu Thr

1   5

<210> 140

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B20-13 LC

<400> 140

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

1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Asn Phe

            20   25   30

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

        35   40   45

Tyr Ser Ala Ser Thr 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Asn Ser Pro Leu

                85   90   95

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

            100   105   110

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

        115   120   125

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

    130   135   140

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

145   150   155   160

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

                165   170   175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 CDR-L1

<400> 141

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 CDR-L2

<400> 142

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 CDR-L3

<400> 143

Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 144

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 LC

<400> 144

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_57 CDR-L1

<400> 145

Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_57 CDR-L2

<400> 146

Ser Ala Ser Phe Leu Ser Ser

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_57 CDR-L3

<400> 147

Ala Gln Gly Tyr Ala Ala Pro Ser Thr

1 5

<210> 148

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_57 LC

<400> 148

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_13 CDR-L1

<400> 149

Arg Ala Ser Ala Ala Val Ala Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 150

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_13 CDR-L2

<400> 150

Ser Ala Ser Phe Leu Ala Ser

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_13 CDR-L3

<400> 151

Ala Gln Gly Tyr Gly Ala Pro Ser Thr

1 5

<210> 152

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_13 LC

<400> 152

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Gly Ala Pro Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 153

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_87 CDR-L1

<400> 153

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_87 CDR-L2

<400> 154

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_87 CDR-L3

<400> 155

Lys Gln Gly Phe Ser Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 156

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_87 LC

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Phe Ser Asp Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_77 CDR-L1

<400> 157

Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_77 CDR-L2

<400> 158

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_77 CDR-L3

<400> 159

Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 160

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_77 LC

<400> 160

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_20 CDR-L1

<400> 161

Arg Ala Ser Ala Asp Val Ala Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_20 CDR-L2

<400> 162

Ser Ala Ser Phe Leu Ala Ser

1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_20 CDR-L3

<400> 163

Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 164

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_20 LC

<400> 164

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

            20   25   30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala

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

145   150   155   160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 165
<211> 11
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_51 CDR-L1

<400> 165

Arg Ala Ser Ala Asp Ala Ser Thr Ala Val Ala

1   5   10

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_51 CDR-L2

<400> 166

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1   5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_51 CDR-L3

<400> 167

Ala Gln Gly Tyr Ala Asn Pro Ala Thr

1   5

<210> 168

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_51 LC

<400> 168

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

1   5   10   15

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

            20   25   30

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

        35   40   45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_36 CDR-L1

<400> 169

Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_36 CDR-L2

<400> 170

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_36 CDR-L3

<400> 171

Lys Gln Gly Pro Ser Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 172

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_36 LC

<400> 172

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Pro Ser Asp Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_80 CDR-L1

<400> 173

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_80 CDR-L2

<400> 174

Ser Ala Ser Tyr Leu Phe Ser

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_80 CDR-L3

<400> 175

Lys Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 176

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_80 LC

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_66 CDR-L1

<400> 177

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly Val Ala

1 5 10

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_66 CDR-L2

<400> 178

Ser Ala Ser Phe Leu Ser Ser

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_66 CDR-L3

<400> 179

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 180

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_66 LC

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 181

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_33 CDR-L1

<400> 181

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ser Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_33 CDR-L2

<400> 182

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_33 CDR-L3

<400> 183

Ala Gln Gly Ser Ala Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 184

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_33 LC

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_59 CDR-L1

<400> 185

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ala Gly Val Ala

1 5 10

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_59 CDR-L2

<400> 186

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_59 CDR-L3

<400> 187

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 188

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_59 LC

<400> 188

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_22 CDR-L1

<400> 189

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_22 CDR-L2

<400> 190

Ser Ala Ser Val Leu Tyr Ser

1   5

<210> 191

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_22 CDR-L3

<400> 191

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr

1   5

<210> 192

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_22 LC

<400> 192

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

1   5   10   15

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

            20   25   30

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

        35   40   45

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

    50   55   60

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

65   70   75   80

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

                85   90   95

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

            100   105   110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 193

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_29 CDR-L1

<400> 193

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 194

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_29 CDR-L2

<400> 194

Ser Ala Ser Tyr Leu Phe Ser

1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_29 CDR-L3

<400> 195

Lys Gln Gly Phe Ser Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 196

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_29 LC

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Phe Ser Asn Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_49 CDR-L1

<400> 197

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly Val Ala

1 5 10

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_49 CDR-L2

<400> 198

Ser Ala Ser Phe Leu Ser Ser

1 5

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_49 CDR-L3

<400> 199

Ala Gln Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 200

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_49 LC

<400> 200

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 201

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_58 CDR-L1

<400> 201

Arg Ala Ser Pro Ala Val Ala Ser Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 202

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G623_58 CDR-L2

<400> 202

Ala Ala Ser Phe Leu Ala Ser

1 5

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_58 CDR-L3

<400> 203

Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 204

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_58 LC

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ser Gly Ala Pro Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_37 CDR-L1

<400> 205

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_37 CDR-L2

<400> 206

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_37 CDR-L3

<400> 207

Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 208

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_37 LC

<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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_23 CDR-L1

<400> 209

Arg Ala Ser Gln Ala Ala Ser Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_23 CDR-L2

<400> 210

Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser

1 5

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_23 CDR-L3

<400> 211

Ala Gln Gly Ala Ala Ala Pro Ser Thr

1 5

<210> 212

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_23 LC

<400> 212

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 213

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_89 CDR-L1

<400> 213

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 214

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_89 CDR-L2

<400> 214

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 215

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_89 CDR-L3

<400> 215

Gln Glu Gly Phe Ser Asp Pro Leu Thr

1   5

<210> 216

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_89 LC

<400> 216

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

1   5   10   15

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

            20   25   30

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

        35   40   45

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

    50   55   60

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

65   70   75   80

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

                85   90   95

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

            100   105   110

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

        115   120   125

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

    130   135   140

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

145   150   155   160

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

                165   170   175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_55 CDR-L1

<400> 217

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Gly Val Ala

1 5 10

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_55 CDR-L2

<400> 218

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_55 CDR-L3

<400> 219

Ala Gln Gly Ala Gly Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 220

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_55 LC

<400> 220

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Ala Gly Ala Pro Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 221

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_34 CDR-L1

<400> 221

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ala Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 222

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_34 CDR-L2

<400> 222

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_34 CDR-L3

<400> 223

Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 224

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_34 LC

<400> 224

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_31 CDR-L1

<400> 225

Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_31 CDR-L2

<400> 226

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_31 CDR-L3

<400> 227

Ala Gln Gly Tyr Ala Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 228

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_31 LC

<400> 228

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Val Ala Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Ala Ala Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 229

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_62 CDR-L1

<400> 229

Arg Ala Ser Ala Ala Val Ala Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_62 CDR-L2

<400> 230

Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser

1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_62 CDR-L3

<400> 231

Ala Gln Ser Ser Ala Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 232

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_62 LC

<400> 232

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ala Ala Val Ala Ala Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Ser Ala Ala Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_63 CDR-L1

<400> 233

Arg Ala Ser Pro Ala Ala Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 234

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_63 CDR-L2

<400> 234

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_63 CDR-L3

<400> 235

Ala Gln Gly Tyr Gly Thr Pro Ser Thr

1 5

<210> 236

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_63 LC

<400> 236

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Ala Ala Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Tyr Gly Thr Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_83 CDR-L1

<400> 237

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 238

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_83 CDR-L2

<400> 238

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_83 CDR-L3

<400> 239

Gln Glu Ala Tyr Ala Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 240

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_83 LC

<400> 240

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ala
            20   25   30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Tyr Ala Asp Pro Leu
                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

        115   120   125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145   150   155   160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

            180   185   190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 241

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_64 CDR-L1

<400> 241

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_64 CDR-L2

<400> 242

Ser Ala Ser Phe Leu Ala Ser

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_64 CDR-L3

<400> 243

Ala Gln Ala Ala Ala Ala Pro Ser Thr

1 5

<210> 244

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_64 LC

<400> 244

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ala Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ala Ala Ala Ala Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 245

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_75 CDR-L1

<400> 245

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 246

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_75 CDR-L2

<400> 246

Ala Ala Ser Tyr Leu Phe Ser

1 5

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_75 CDR-L3

<400> 247

Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 248

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_75 LC

<400> 248

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Ser Asn Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_27 CDR-L1

<400> 249

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ala Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 250

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_27 CDR-L2

<400> 250

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_27 CDR-L3

<400> 251

Gln Lys Ala Phe Ser Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 252

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_27 LC

<400> 252

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ala Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Ala Phe Ser Asp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_93 CDR-L1

<400> 253

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 254

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_93 CDR-L2

<400> 254

Ser Ala Ser Tyr Leu Phe Ser

1 5

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_93 CDR-L3

<400> 255

Glu Gln Ala Phe Ala Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 256

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_93 LC

<400> 256

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Ala Asn Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_53 CDR-L1

<400> 257

Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 258

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

G623_53 CDR-L2

<400> 258

Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_53 CDR-L3

<400> 259

Glu Gln Gly Ala Gly Ala Pro Gly Thr

1 5

<210> 260

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_53 LC

<400> 260

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ala Val Ser Ala Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Gly Ala Gly Ala Pro Gly
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 261
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 CDR-H1

<400> 261

Asp Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 262

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 CDR-H2

<400> 262

Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 263

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 CDR-H3

<400> 263

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 264

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623 HC

<400> 264

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 265

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_15 CDR-H1

<400> 265

Glu Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 266

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_15 CDR-H2

<400> 266

Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 267

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_15 CDR-H3

<400> 267

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 268

<211

> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_15 HC

<400> 268

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Glu Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 269

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_69 CDR-H1

<400> 269

Glu Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 270

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_69 CDR-H2

<400> 270

Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Phe Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_69 CDR-H3

<400> 271

Tyr Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 272

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G623_69 HC

<400

> 272

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ala Glu Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Phe Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_1 HVL-H1

<400> 273

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 274

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_1 CDR-H2

<400> 274

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1   5   10   15

Gly

<210> 275

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_1 CDR-H3

<400> 275

Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1   5   10

<210> 276

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_1 HC

<400> 276

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

            20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

        35   40   45

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65   70   75   80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

                85   90   95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 277

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_2 CDR-H1

<400> 277

Gly Phe Asn Ile Thr Tyr Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 278

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_2 CDR-H2

<400> 278

Thr Ile Ser Pro Thr Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_2 CDR-H3

<400> 279

Ser Asn Asn Tyr Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 280

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_2 HC

<400> 280

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asn Ile Thr Tyr Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Pro Thr Tyr Gly Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Asn Asn Tyr Ser Tyr Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_3 CDR-H1

<400> 281

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_3 CDR-H2

<400> 282

Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 283

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_3 CDR-H3

<400> 283

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_3 HC

<400> 284

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Tyr

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 285

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_4 CDR-H1

<400> 285

Gly Phe Asn Ile Tyr Tyr Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 286

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_4 CDR-H2

<400> 286

Thr Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 287

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_4 CDR-H3

<400> 287

Ser Thr Asn Thr Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 288

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_4 HC

<400> 288

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asn Ile Tyr Tyr Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Thr

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Thr Asn Thr Asn Tyr Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 289

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_5 CDR-H1

<400> 289

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 290

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_5 CDR-H2

<400> 290

Ala Ile Ala Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_5 CDR-H3

<400> 291

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 292

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_5 HC

<400> 292

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Tyr Gly Ser

65 70 75 80

Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 293

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_6 CDR-H1

<400> 293

Gly Phe Ser Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_6 CDR-H2

<400> 294

Ser Ile Tyr Pro Ala Tyr Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 295

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_6 CDR-H3

<400> 295

Gly Ala Ala Tyr Ala Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 296

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_6 HC

<400> 296

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Tyr Pro Ala Tyr Gly Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Ala Ala Tyr Ala Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 297

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_7 CDR-H1

<400> 297

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 298

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_7 CDR-H2

<400> 298

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 299

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_7 CDR-H3

<400> 299

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 300

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_7 HC

<400> 300

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_8 CDR-H1

<400> 301

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 302

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_8 CDR-H2

<400> 302

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_8 CDR-H3

<400> 303

Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 304

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_8 HC

<400> 304

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 305

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_9 CDR-H1

<400> 305

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 306

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_9 CDR-H2

<400> 306

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 307

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_9 CDR-H3

<400> 307

Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 308

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_9 HC

<400> 308

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_10 CDR-H1

<400> 309

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 310

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_10CDR-H2

<400> 310

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_10 CDR-H3

<400> 311

Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 312

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_10 HC

<400> 312

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 313

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_11 CDR-H1

<400> 313

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 314

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_11CDR-H2

<400> 314

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 315

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_11 CDR-H3

<400> 315

Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 316

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_11 HC

<400> 316

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 317

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_12 CDR-H1

<400> 317

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 318

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_12CDR-H2

<400> 318

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 319

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_12 CDR-H3

<400> 319

Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 320

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_12 HC

<400> 320

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 321

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_13 CDR-H1

<400> 321

Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His

1 5 10

<210> 322

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_13 CDR-H2

<400> 322

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 323

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_13 CDR-H3

<400> 323

Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 324

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_13 HC

<400> 324

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 325

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_14 CDR-H1

<400> 325

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 326

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_14 CDR-H2

<400> 326

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 327

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_14 CDR-H3

<400> 327

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 328

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_14 HC

<400> 328

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 329

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_15 CDR-H1

<400> 329

Gly Phe Tyr Ile Ala Asp Ala Ala Ile His

1 5 10

<210> 330

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_15 CDR-H2

<400> 330

Ser Ile Tyr Pro Ser Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 331

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_15 CDR-H3

<400> 331

Ala Tyr Asp Ser Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 332

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_15 HC

<400> 332

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Tyr Ile Ala Asp Ala Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Tyr Pro Ser Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Tyr Asp Ser Asp Tyr Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 333

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_16 CDR-H1

<400> 333

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 334

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_16 CDR-H2

<400> 334

Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 335

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_16 CDR-H3

<400> 335

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr

1   5   10

<210> 336

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_16 HC

<400> 336

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35   40   45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65   70   75   80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85   90   95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100   105   110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala

115   120   125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130   135   140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145   150   155   160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165   170   175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 337

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_17 CDR-H1

<400> 337

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 338

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_17 CDR-H2

<400> 338

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_17 CDR-H3

<400> 339

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 340

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_17 HC

<400> 340

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 341

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_18 CDR-H1

<400> 341

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 342

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_18 CDR-H2

<400> 342

Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 343

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_18 CDR-H3

<400> 343

Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 344

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_18 HC

<400> 344

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser

115 120 125

Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 345

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_19 CDR-H2

<400> 345

Asp Ile Tyr Pro Ala Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 346

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_19 CDR-H3

<400> 346

Ala Tyr Asp Tyr Tyr Ala Ala Val Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 347

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_20 HVL-H1

<400> 347

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 348

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_20 CDR-H2

<400> 348

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_20 CDR-H3

<400> 349

Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 350

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_20 HC

<400> 350

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 351

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_21 CDR-H2

<400> 351

Ser Ile Ala Pro Tyr Tyr Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 352

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_21 CDR-H3

<400> 352

Ala Ala Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 353

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_22 CDR-H2

<400> 353

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 354

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_22 CDR-H3

<400> 354

Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 355

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_23 CDR-H1

<400> 355

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His

1 5 10

<210> 356

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_23 CDR-H2

<400> 356

Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 357

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_23 CDR-H3

<400> 357

Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 358

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_23 HC

<400> 358

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr

65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser

115 120 125

Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 359

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_24 CDR-H2

<400> 359

Ser Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 360

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS_24 CDR-H3

<400> 360

Asp Val Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 361

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 CDR-L1

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 362

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 CDR-L2

<400> 362

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 363

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 CDR-L3

<400> 363

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 364

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 LC

<400> 364

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_72 CDR-L1

<400> 365

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_72 CDR-L2

<400> 366

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 367

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_72 CDR-L3

<400> 367

Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 368

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_72 LC

<400> 368

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 369

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_14 CDR-L1

<400> 369

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 370

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_14 CDR-L2

<400> 370

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 371

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_14 CDR-L3

<400> 371

Glu Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 372

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_14 LC

<400> 372

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 373

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_43 CDR-L1

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 374

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_43 CDR-L2

<400> 374

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 375

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_43 CDR-L3

<400> 375

Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 376

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_43 LC

<400> 376

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 377

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_54 CDR-L1

<400> 377

Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 378

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_54 CDR-L2

<400> 378

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_54 CDR-L3

<400> 379

Glu Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 380

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_54 LC

<400> 380

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Thr Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 381

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_5 CDR-L1

<400> 381

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 382

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_5 CDR-L2

<400> 382

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 383

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_5 CDR-L3

<400> 383

Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 384

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_5 LC

<400> 384

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 385

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_44 CDR-L1

<400> 385

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 386

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_44 CDR-L2

<400> 386

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 387

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_44 CDR-L3

<400> 387

Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 388

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_44 LC

<400> 388

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser
            20   25   30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Thr Ser Pro Pro
                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145   150   155   160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 389

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_83 CDR-L1

<400> 389

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 390

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_83 CDR-L2

<400> 390

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 391

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_83 CDR-L3

<400> 391

Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Ala Thr

1 5

<210> 392

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_83 LC

<400> 392

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 393

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_78 CDR-L1

<400> 393

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 394

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_78 CDR-L2

<400> 394

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 395

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_78 CDR-L3

<400> 395

Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 396

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_78 LC

<400> 396

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 397

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_46 CDR-L1

<400> 397

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 398

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_46 CDR-L2

<400> 398

Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser

1 5

<210> 399

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_46 CDR-L3

<400> 399

Gln Gln Ala Phe Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 400

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_46 LC

<400> 400

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_57 CDR-L1

<400> 401

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 402

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_57 CDR-L2

<400> 402

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 403

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_57 CDR-L3

<400> 403

Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 404

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_57 LC

<400> 404

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Thr Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 405

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_61 CDR-L1

<400> 405

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 406

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_61 CDR-L2

<400> 406

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 407

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_61 CDR-L3

<400> 407

Glu Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 408

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_61 LC

<400> 408

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_16 CDR-L1

<400> 409

Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser Val Ala

1   5   10

<210> 410

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_16 CDR-L2

<400> 410

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1   5

<210> 411

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_16 CDR-L3

<400> 411

Glu Gln Ala Phe Thr Asn Pro Pro Thr

1   5

<210> 412

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_16 LC

<400> 412

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser

            20   25   30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

        35   40   45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ala Phe Thr Asn Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 413

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_71 CDR-L1

<400> 413

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 414

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_71 CDR-L2

<400> 414

Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser

1 5

<210> 415

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_71 CDR-L3

<400> 415

Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 416

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_71 LC

<400> 416

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 417

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_85 CDR-L1

<400> 417

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 418

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_85 CDR-L2

<400> 418

Ala Ala Ser Tyr Leu Phe Ser

1 5

<210> 419

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_85 CDR-L3

<400> 419

Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 420

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_85 LC

<400> 420

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 421

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_58 CDR-L1

<400> 421

Arg Ala Ser Glu Glu Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 422

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_58 CDR-L2

<400> 422

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 423

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_58 CDR-L3

<400> 423

Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Ala Thr

1 5

<210> 424

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_58 LC

<400> 424

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Glu Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 425

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_67 CDR-L1

<400> 425

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 426

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_67 CDR-L2

<400> 426

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 427

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_67 CDR-L3

<400> 427

Gln Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 428

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_67 LC

<400> 428

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 429

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_53 CDR-L1

<400> 429

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser Val Ala

1   5   10

<210> 430

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_53 CDR-L2

<400> 430

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1   5

<210> 431

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_53 CDR-L3

<400> 431

Glu Glu Ser Phe Ser Thr Pro Pro Thr

1   5

<210> 432

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_53 LC

<400> 432

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser

            20   25   30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

        35   40   45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ser Phe Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 433

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_50 CDR-L1

<400> 433

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 434

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_50 CDR-L2

<400> 434

Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 435

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_50 CDR-L3

<400> 435

Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 436

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_50 LC

<400> 436

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Thr Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 437

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_56 CDR-L1

<400> 437

Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 438

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_56 CDR-L2

<400> 438

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 439

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_56 CDR-L3

<400> 439

Glu Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 440

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_56 LC

<400> 440

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Val Ser Thr Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Phe Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 441

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_32 CDR-L1

<400> 441

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 442

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_32 CDR-L2

<400> 442

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 443

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_32 CDR-L3

<400> 443

Lys Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 444

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_32 LC

<400> 444

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 445

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_15 CDR-L1

<400> 445

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 446

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_15 CDR-L2

<400> 446

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 447

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_15 CDR-L3

<400> 447

Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 448

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_15 LC

<400> 448

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 449

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_62 CDR-L1

<400> 449

Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 450

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_62 CDR-L2

<400> 450

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 451

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_62 CDR-L3

<400> 451

Glu Glu Ser Phe Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 452

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_62 LC

<400> 452

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Glu Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Glu Ser Phe Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 453

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_64 CDR-L1

<400> 453

Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 454

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_64 CDR-L2

<400> 454

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 455

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_64 CDR-L3

<400> 455

Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Ala Thr

1 5

<210> 456

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_64 LC

<400> 456

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Val Ala Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Ser Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 457

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_4 CDR-L1

<400> 457

Arg Ala Ser Glu Asp Val Ala Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 458

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_4 CDR-L2

<400> 458

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 459

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_4 CDR-L3

<400> 459

Gln Glu Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Thr

1   5

<210> 460

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_4 LC

<400> 460

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Val Ala Ser Ala

            20   25   30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

        35   40   45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Tyr Ser Ser Pro Pro

                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

            100   105   110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

        115   120   125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

    130   135   140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145   150   155   160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 461

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_25 CDR-L1

<400> 461

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 462

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_25 CDR-L2

<400> 462

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 463

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_25 CDR-L3

<400> 463

Gln Glu Ala Phe Ser Ser Pro Ala Thr

1 5

<210> 464

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_25 LC

<400> 464

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ser
            20   25   30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ala Phe Ser Ser Pro Ala
                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145   150   155   160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 465

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_86 CDR-L1

<400> 465

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Thr Ser Val Ala

1 5 10

<210> 466

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_86 CDR-L2

<400> 466

Ala Ala Ser Phe Leu Phe Ser

1 5

<210> 467

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_86 CDR-L3

<400> 467

Gln Gln Ser Tyr Thr Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 468

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_86 LC

<400> 468

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Thr Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Asn Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 469

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> G6_74 CDR-L1

<400> 469

Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 470

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_74 CDR-L2

<400> 470

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 471

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_74 CDR-L3

<400> 471

Gln Lys Ala Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 472

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_74 LC

<400> 472

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Glu Val Ala Ser Ser

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Ala Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 473

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 CDR-H1

<400> 473

Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr Trp Ile His

1 5 10

<210> 474

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 CDR-H2

<400> 474

Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 475

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 CDR-H3

<400> 475

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 476

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6 HC

<400> 476

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 477

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_87 CDR-H1

<400> 477

Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe Trp Ile His

1 5 10

<210> 478

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_87 CDR-H2

<400> 478

Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 479

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_87 CDR-H3

<400> 479

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 480

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_87 HC

<400> 480

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 481

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_88 CDR-H1

<400> 481

Gly Phe Thr Ile Ala Glu Tyr Trp Ile His

1 5 10

<210> 482

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_88 CDR-H2

<400> 482

Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_88 CDR-H3

<400> 483

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 484

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_88 HC

<400> 484

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ala Glu Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Val Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 485

<211>

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_89 CDR-H1

<400> 485

Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe Trp Ile His

1 5 10

<210> 486

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_89 CDR-H2

<400> 486

Gly Ile Thr Ala Ala Gly Gly Phe Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 487

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_89 CDR-H3

<400> 487

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 488

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> G6_89 HC

<400> 488

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Phe

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Ala Ala Gly Gly Phe Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 489

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 CDR-L1

<400> 489

Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Ser Ser Val Ala

1 5 10

<210> 490

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 CDR-L2

<400> 490

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 491

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 CDR-L3

<400> 491

Gln Ser Ser Ala Ser Pro Ala Thr

1 5

<210> 492

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 LC

<

400> 492

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Ser Ser
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Ala Ser Pro Ala Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 493

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 CDR-L1

<400> 493

Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 494

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 CDR-L2

<400> 494

Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 495

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 CDR-L3

<400> 495

Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Asp Thr

1 5

<210> 496

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 LC

<400> 496

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Asp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 497

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YADS3 CDR-L1

<400> 497

Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Tyr Asp Val Ala

1 5 10

<210> 498

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 CDR-L2

<400> 498

Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser

1 5

<210> 499

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 CDR-L3

<400> 499

Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ala Pro Ala Thr

1 5

<210> 500

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 LC

<400> 500

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ser Tyr Tyr Asp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ala Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 501

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 CDR -H1

<400> 501

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His

1 5 10

<210> 502

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 CDR-H2

<400> 502

Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1   5   10   15

Gly

<210> 503

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 CDR-H3

<400> 503

Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp Tyr

1   5   10

<210> 504

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS1 HC

<400> 504

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35   40   45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Ser Tyr Gly Tyr

65   70   75   80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Asp Ala Ser Tyr Ser

115 120 125

Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 505

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 CDR -H1

<400> 505

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 506

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 CDR-H2

<400> 506

Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1   5   10   15

Gly

<210> 507

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 CDR-H3

<400> 507

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr
1   5   10

<210> 508

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 HC

<400> 508

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        35   40   45

Gly Phe Ala Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65   70   75   80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                85   90   95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 509

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 CDR -H1

<400> 509

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 510

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 CDR-H2

<400> 510

Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 511

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 CDR-H3

<400> 511

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 512

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS3 HC

<400> 512

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ser Gly Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 513

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS4 CDR-H1

<400> 513

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 514

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS4 CDR-H2

<400> 514

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210

> 515

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS4 CDR-H3

<400> 515

Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 516

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS4 HC

<400> 516

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asp Ser Tyr Ala Tyr Tyr Ala

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 517

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS5 CDR -H1

<400> 517

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 518

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS5 CDR-H2

<400> 518

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 519

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS5 CDR-H3

<400> 519

Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 520

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS5 HC

<400> 520

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Ala Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 521

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS6 CDR -H1

<400> 521

Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His

1 5 10

<210> 522

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS6 CDR-H2

<400> 522

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 523
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> YADS6 CDR-H3
<400> 523
Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 524
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> YADS6 HC
<400> 524
Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15
Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45
Gly Phe Ala Ile Ala Tyr Asp Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80
Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95
Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Ala Ala Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 525

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS7 CDR -H1

<400> 525

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 526

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS7 CDR-H2

<400> 526

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 527

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS7 CDR-H3

<400> 527

Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 528

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS7 HC

<400> 528

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Asp Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Ala Tyr Tyr Ala Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 529

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS8 CDR -H1

<400> 529

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 530

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS8 CDR-H2

<400> 530

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 531

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS8 CDR-H3

<400> 531

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 532

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS8 HC

<400> 532

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 533

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS9 CDR -H1

<400> 533

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 534

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS9 CDR-H2

<400> 534

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 535

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS9 CDR-H3

<400> 535

Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 536

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS9 HC

<400> 536

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ser Tyr Ala

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 537

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS10 CDR -H1

<400> 537

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 538

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS10 CDR-H2

<400> 538

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 539

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS10 CDR-H3

<400> 539

Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 540

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS10 HC

<400> 540

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Tyr Asp Tyr Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Tyr Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 541

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS11 CDR -H1

<400> 541

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His

1 5 10

<210> 542

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS11 CDR-H2

<400> 542

Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 543

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS11 CDR-H3

<400> 543

Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 544

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS11 HC

<400> 544

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Ala Ser Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ala Gly Tyr

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ala Tyr Tyr Ala Ala Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 545

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS12 CDR -H1

<400> 545

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 546

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS12 CDR-H2

<400> 546

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 547

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS12 CDR-H3

<400> 547

Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 548

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS12 HC

<400> 548

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ala Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 549

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS13 CDR -H1

<400> 549

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 550

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS13 CDR-H2

<400> 550

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 551

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS13 CDR-H3

<400> 551

Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 552

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS13 HC

<400> 552

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ser Ile Asp Tyr Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Tyr

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Ala Tyr Tyr Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 553

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS14 CDR -H1

<400> 553

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 554

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS14 CDR-H2

<400> 554

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 555

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS14 CDR-H3

<400> 555

Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 556

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS14 HC

<400> 556

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Asp Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Asp

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 557

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS15 CDR -H1

<400> 557

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 558

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS15 CDR-H2

<400> 558

Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 559

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS15 CDR-H3

<400> 559

Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 560

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS15 HC

<400> 560

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Tyr Pro Ala Ala Gly Asp

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser

115 120 125

Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 561

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS1 Light chain CDR3

<400> 561

Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 562

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS1 Heavy Chain CDR1

<400> 562

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile

1 5

<210> 563

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS1 Heavy chain CDR2

<400> 563

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 564

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS1 Heavy chain CDR3

<400> 564

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 565

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS2 Fab light chain

<400> 565

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 566

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS2 Heavy chain CDR1

<400> 566

Gly Phe Ser Tyr Tyr Ser Ser Ile

1 5

<210> 567

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS2 Heavy Chain CDR3

<400> 567

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 568

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS2 Fab heavy chain

<400> 568

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Tyr Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 569

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS3 CDR3 light chain

<400> 569

Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 570

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS3 Fab light chain

<400> 570

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 571

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS3 CDR1 heavy chain

<400> 571

Gly Phe Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ile

1 5

<210> 572

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS3 CDR2 heavy chain

<400> 572

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 573

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial

<220><223> CDR-H3

<400> 573

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

<210> 574

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS3 Fab heavy chain

<400> 574

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 575

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS4 CDR3 heavy chain

<400> 575

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

<210> 576

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS4 Fab heavy chain

<400> 576

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230 235

<210> 577

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS5 CDR3 light chain

<400> 577

Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr

1 5

<210> 578

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS5 Fab light chain

<400> 578

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 579
<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS5 CDR3 heavy chain

<400> 579

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

<210> 580

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS5 Fab heavy chain

<400

> 580

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230 235

<210> 581

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS6 CDR3 heavy chain

<400> 581

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

<210> 582

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS6 Fab heavy chain

<400> 582

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235
<210> 583
<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> YS6 CDR3 light chain
<400> 583
Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr Thr
1 5
<210> 584
<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS6 Fab light chain

<400> 584

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 585

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YS7 CDR2 heavy chain

<400> 585

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 586

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS7 CDR3 light chain

<400> 586

Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 587

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS7 Fab light chain

<400> 587

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 588

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS7 CDR3 heavy chain

<400> 588

Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

<210> 589

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS7 Fab heavy chain

<400> 589

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230 235

<210> 590

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS8 CDR2 heavy chain

<400> 590

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 591

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS8 CDR3 heavy chain

<400> 591

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

<210> 592

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS8 Fab heavy chain

<400> 592

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235

<210> 593
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> YS9 CDR3 heavy chain
<400> 593

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 594
<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS9 Fab heavy chain

<400> 594

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 595

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS10 CDR-H3

<400> 595

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Tyr Ile

1 5

<210> 596

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS10 CDR3 heavy chain

<400> 596

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 597

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS10 Fab heavy chain

<400> 597

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230
<210> 598
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> YS10 Fab light chain
<400> 598
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 599

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS11 CDR3 heavy chain

<400> 599

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 600

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS11 Fab heavy chain

<400> 600

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 601

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial

<220><223> YS12 CDR1 heavy chain

<400> 601

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile

1 5

<210> 602

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS12 CDR3 heavy chain

<400> 602

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 603

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS12 Fab heavy chain

<400> 603

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 604

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS13 CDR3 heavy chain

<400> 604

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210

> 605

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS13 Fab heavy chain

<400> 605

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 606

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS14 CDR3 heavy chain

<

400> 606

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 607

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS14 Fab heavy chain

<400> 607

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 608

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS15 CDR3 light chain

<400> 608

Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Ser Thr

1 5

<210> 609

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS15 Fab light chain

<400> 609

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 610

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YS15 CDR2 heavy chain

<400> 610

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 611

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS15 CDR3 heavy chain

<400> 611

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 612

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS15 Fab heavy chain

<400

> 612

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 613

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS16 CDR3 heavy chain

<400> 613

Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 614

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS16 Fab heavy chain

<400> 614

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 615

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial

<220><223> YS17 CDR3 light chain

<400> 615

Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr

1 5

<210> 616

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS17 Fab light chain

<400> 616

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 617

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YS17 CDR2 heavy chain

<400> 617

Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 618

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS17 CDR3 heavy chain

<400> 618

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 619

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS17 Fab heavy chain

<400

> 619

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 620

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS18 CDR1 heavy chain

<400> 620

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile

1 5

<210> 621

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS18 CDR3 heavy chain

<400> 621

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 622

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS18 Fab heavy chain

<400> 622

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 623

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS19 CDR3 heavy chain

<400> 623

Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 624

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS19 Fab heavy chain

<400> 624

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 625

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS20 CDR3 heavy chain

<400> 625

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210

> 626

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS20 Fab heavy chain

<400> 626

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 627

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS21 CDR2 heavy chain

<

400> 627

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 628

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS21 CDR3 heavy chain

<400> 628

Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 629

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS21 Fab heavy chain

<400> 629

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 630

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS22 CDR3 light chain

<400> 630

Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 631

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS22 Fab light chain

<400> 631

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Tyr Ala Tyr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 632

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS22 CDR3 heavy chain

<400> 632

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 633

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS22 Fab heavy chain

<400> 633

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 634

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS23 CDR3 heavy chain

<

400> 634

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 635

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS23 Fab heavy chain

<400> 635

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
            100   105   110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115   120   125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130   135   140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145   150   155   160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165   170   175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180   185   190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
        195   200   205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
    210   215   220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 636

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS24 CDR3 heavy chain

<400> 636

Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 637

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS24 Fab heavy chain

<400> 637

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 638

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS25 CDR3 heavy chain

<400> 638

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 639

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS25 Fab heavy chain

<400> 639

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 640

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS26 CDR3 heavy chain

<400> 640

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 641

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS26 Fab heavy chain

<400> 641

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 642

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS27 CDR2 heavy chain

<400> 642

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 643

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS27 CDR3 heavy chain

<400> 643

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 644

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS27 Fab heavy chain

<400> 644

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 645

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS28 CDR2 heavy chain

<400> 645

Tyr Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 646

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS28 CDR3 heavy chain

<400> 646

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 647

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS28 Fab heavy chain

<400> 647

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 648

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS29 CDR3 heavy chain

<400> 648

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 649

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS29 Fab heavy chain

<400> 649

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 650

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS30 CDR3 heavy chain

<400> 650

Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 651

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS30 Fab heavy chain

<400> 651

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 652

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS31 CDR3 heavy chain

<400> 652

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 653

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS31 Fab heavy chain

<400> 653

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 654

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS32 CDR3 heavy chain

<400> 654

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 655

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS32 Fab heavy chain

<400> 655

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 656

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS33 CDR3 heavy chain

<400> 656

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 657

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS33 Fab heavy chain

<400> 657

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 658

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS34 CDR3 heavy chain

<400> 658

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 659

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS34 Fab heavy chain

<400> 659

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 660

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS35 CDR3 heavy chain

<400> 660

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 661

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS35 Fab heavy chain

<400> 661

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 662

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS36 CDR1 heavy chain

<400> 662

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile

1 5

<210> 663

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS36 CDR3 heavy chain

<400> 663

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 664

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS36 Fab heavy chain

<400> 664

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 665

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS37 CDR3 heavy chain

<400> 665

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 666

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS37 Fab heavy chain

<400> 666

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 667

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS38 CDR3 heavy chain

<400> 667

Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 668

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS38 Fab heavy chain

<400> 668

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 669

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS39 CDR3 heavy chain

<400> 669

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 670

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS39 Fab heavy chain

<400> 670

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

        35   40   45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

                85   90   95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

            100   105   110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

        115   120   125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

    130   135   140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145   150   155   160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

                165   170   175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

            180   185   190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

        195   200   205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

    210   215   220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 671

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS40 CDR3 heavy chain

<400> 671

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 672

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS40 Fab heavy chain

<400> 672

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 673

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS41 CDR3 heavy chain

<400> 673

Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 674

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS41 Fab heavy chain

<400> 674

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 675

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS42 CDR3 heavy chain

<400> 675

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 676

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS42 Fab heavy chain

<400> 676

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 677

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS43 CDR3 heavy chain

<400> 677

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 678

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS43 Fab heavy chain

<400> 678

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 679

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS44 CDR3 heavy chain

<400> 679

Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 680

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS44 Fab heavy chain

<400> 680

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 681

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS45 CDR3 heavy chain

<400> 681

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 682

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS45 Fab heavy chain

<400> 682

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 683

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS47 CDR3 heavy chain

<400> 683

Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 684

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS47 Fab heavy chain

<400> 684

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230

<210> 685
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> YS47 CDR3 heavy chain
<400> 685
Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 686
<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS47 Fab heavy chain

<400> 686

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
            100   105   110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115   120   125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130   135   140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145   150   155   160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165   170   175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180   185   190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195   200   205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210   215   220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 687

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS48 CDR3 heavy chain

<400> 687

Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 688

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS48 Fab heavy chain

<400> 688

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 689

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS49 CDR3 heavy chain

<400> 689

Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Tyr

1 5 10

<210> 690

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS49 Fab heavy chain

<400> 690

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 691

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS50 CDR3 heavy chain

<400> 691

Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 692

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS50 Fab heavy chain

<400> 692

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 693

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS51 CDR3 heavy chain

<400> 693

Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 694

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS51 Fab heavy chain

<400> 694

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 695

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS52 CDR1 heavy chain

<400> 695

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 696

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS52 CDR2 heavy chain

<400> 696

Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 697

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS52 CDR3 heavy chain

<400> 697

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser

1 5

<210> 698

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS52 Fab heavy chain

<400> 698

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 699

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS53 CDRH2

<400> 699

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 700

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS53 CDRH3

<400> 700

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 701

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS53 Fab heavy chain

<400> 701

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 702

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS54 CDRH2

<400> 702

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 703

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YS54 Fab heavy chain

<400> 703

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 704

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS55 CDRH3

<400> 704

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 705

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS55 Fab heavy chain

<400> 705

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
            100   105   110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        115   120   125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
    130   135   140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145   150   155   160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165   170   175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180   185   190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195   200   205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
    210   215   220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225   230

<210> 706

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS56 Fab heavy chain

<400> 706

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 707

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS57 CDRH2

<400> 707

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 708

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS57 Fab heavy chain

<400> 708

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 709

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS58 CDRH3

<400> 709

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 710

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS58 Fab heavy chain

<400> 710

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 711

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS59 CDRH2

<400> 711

Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 712

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS59 CDRH3

<400> 712

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 713

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS59 Fab heavy chain

<400> 713

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 714

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS60 Fab heavy chain

<400> 714

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 715

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS61 CDRH1

<400> 715

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Ser Ile

1 5

<210> 716

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS61 CDRH2

<400> 716

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 717

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS61 Fab heavy chain

<400> 717

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 718

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS62 CDRH2

<400> 718

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 719

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS62 CDRH3

<400> 719

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 720

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS62 Fab heavy chain

<400> 720

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 721

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS63 CDRH3

<400> 721

Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 722

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS63 Fab heavy chain.

<400> 722

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 723

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK1 CDRH2

<400> 723

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 724

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK1 CDRH3

<400> 724

Glu Ser Leu Ala His Trp Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210>

725

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 725

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ser Leu Ala His Trp Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 726

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK2 CDRH2

<400> 726

Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 727

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK2 CDRH3

<400> 727

Ser Ser Phe Ala Phe Trp Leu Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 728

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 728

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1   5   10   15
Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            20   25   30
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        35   40   45
Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65   70   75   80
Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                85   90   95
Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
            100   105   110
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Trp Leu
        115   120   125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
    130   135   140
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145   150   155   160
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
                165   170   175
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
            180   185   190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
        195   200   205
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
    210   215   220
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225   230   235   240
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
                245   250

<210> 729

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK3 CDRH2

<400> 729

Met Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 730

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK3 CDRH3

<400> 730

Thr Ser Phe Ala Phe Trp Asn Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 731

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 731

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Met Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Thr Ser Phe Ala Phe Trp Asn

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 732

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK4 CDRH2

<400> 732

Arg Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 733

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK4 CDRH3

<400> 733

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 734

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 734

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 735

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK5 CDRH2

<400> 735

Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 736

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK5 CDRH3

<400> 736

Ala Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 737

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 737

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ala Ser Phe Ala Phe Phe Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 738

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK6 CDRH2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is any naturally occurring amino acid or a stop codon

<400> 738

Xaa Ser Leu Ala Leu Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 739

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 Heavy Chain Variant

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (122)..(122)

<223> Xaa is any naturally occurring amino acid or a stop codon

<400> 739

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45
Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80
Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Xaa Ser Leu Ala Leu Tyr Asp
115 120 125
Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245 250

<210> 740

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK7 CDRH2

<400> 740

Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1   5   10   15

Gly

<210> 741

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK7 CDRH3

<400> 741

Phe Ser Phe Ala Phe Arg Met Ala Met Asp Tyr

1   5   10

<210> 742

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 742

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

            20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

        35   40   45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65   70   75   80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

                85   90   95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Phe Ser Phe Ala Phe Arg Met

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 743

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK8 CDRH2

<400> 743

Gly Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 744

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK8 CDRH3

<400> 744

Gly Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 745

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 745

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gly Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Ser Phe Ala Phe Phe Gly

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 746

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK9 CDRH2

<400> 746

Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Asp Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 747

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK9 CDRH3

<400> 747

Ser Ser Tyr Ala Arg Trp Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 748

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 748

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ala Leu Ile Ala Pro Tyr Ala Asp Ala Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Arg Trp Ser Ala
115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
245

<210> 749
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> NNK10 CDRH2
<400> 749
Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 750
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> NNK10 CDRH3
<400> 750
Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 751
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 751
Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15
Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 752

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK11 CDRH2

<400> 752

Ile Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1   5   10   15

Gly

<210> 753

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK11 CDRH3

<400> 753

Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg Ala Met Asp Tyr

1   5   10

<210> 754

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 754

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

            20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

        35   40   45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val His Ile Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65   70   75   80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

                85   90   95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Arg

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 755

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK12 CDRH2

<400> 755

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 756

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK12 CDRH3

<400> 756

Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 757

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 757

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 758

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK13 CDRH2

<400> 758

Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 759

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK13 CDRH3

<400> 759

Ser Ser Phe Ala Phe Trp Met Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 760

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 760

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Trp Met

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 761

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK14 CDRH3

<400> 761

Gly Ser Phe Ala Phe Trp Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 762

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 762

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Ser Phe Ala Phe Trp Ser

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 763

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK15 CDRH3

<400> 763

Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 764

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 764

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 765

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK16 CDRH2

<400> 765

Asn Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1   5   10   15

Gly

<210> 766

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK16 CDRH3

<400> 766

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Met Ala Met Asp Tyr

1   5   10

<210> 767

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 767

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

            20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

        35   40   45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asn Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Met

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 768

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK17 CDRH2

<400> 768

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 769

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 769

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 770

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK18 CDRH2

<400> 770

Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 771

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK18 CDRH3

<400> 771

Arg Ser Phe Ala Phe Tyr Asn Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 772

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 772

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Arg Ser Phe Ala Phe Tyr Asn

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 773

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK19 CDRH3

<400> 773

Ser Ser Phe Ala Phe Tyr Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 774

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 774

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Tyr Gly

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 775

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK20 CDRH3

<400> 775

Ser Ser Phe Ala Phe Lys Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 776

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 776

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Lys Ala

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 777

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK21 CDRH2

<400> 777

Ala Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 778

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK21 CDRH3

<400> 778

Leu Ser Phe Ala Leu Tyr Asn Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 779

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 779

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Leu Ser Phe Ala Leu Tyr Asn

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 780

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK22 CDRH2

<400> 780

Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 781

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK22 CDRH3

<400> 781

Val Ser Trp Ala Phe Phe Gln Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 782

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 782

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Val Ser Trp Ala Phe Phe Gln

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 783

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK23 CDRH2

<400> 783

Trp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 784

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK23 CDRH3

<400> 784

Leu Ser Leu Ala Tyr Phe His Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 785

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 785

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1   5   10   15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            20   25   30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
        35   40   45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    50   55   60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Trp Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65   70   75   80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                85   90   95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
            100   105   110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Leu Ser Leu Ala Tyr Phe His
        115   120   125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
    130   135   140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145   150   155   160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
                165   170   175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
            180   185   190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
        195   200   205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
    210   215   220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 786

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK24 CDRH2

<400> 786

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 787

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK24 CDRH3

<400> 787

Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 788

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 788

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 789

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK25 CDRH3

<400> 789

Ile Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 790

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 790

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ile Ser Phe Ala Phe Phe Gly

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 791

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK26 CDRH3

<400> 791

Ser Ser Phe Ala His Met His Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 792

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 792

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser

1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp

85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Ser Phe Ala His Met His

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 793

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> NNK27 CDRH2

<400> 793

Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 794

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YADS2 heavy chain variant

<400> 794

Met Lys Lys Asn Ile Ala Phe Leu Leu Ala Ser Met Phe Val Phe Ser
1 5 10 15

Ile Ala Thr Asn Ala Tyr Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ala Ile Tyr Asp Tyr Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ala Pro Tyr Ala Gly Ala
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
85 90 95

Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
100 105 110

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asn Ser Phe Ala Phe Phe Gly
115 120 125

Asp Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

245 250

<210> 795

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #1 CDR-H1

<400> 795

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 796

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #1 CDR-H2

<400> 796

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 797

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #1 CDR-H3

<400> 797

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 798

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #1 HC

<400> 798

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 799

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #2 CDR-H1

<400> 799

Gly Phe Ile Ile His

1 5

<210> 800

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #2 CDR-H2

<400> 800

Tyr Ile Tyr Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 801

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #2 CDR-H3

<400> 801

Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 802

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #2 HC

<400> 802

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ile His Trp Val
            20   25   30

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Tyr Pro
        35   40   45

Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
    50   55   60

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
65   70   75   80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Tyr Tyr Tyr
                85   90   95

Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115   120   125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130   135   140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145   150   155   160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165   170   175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180   185   190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 803

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #3 CDR-H1

<400> 803

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 804

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #3 CDR-H2

<400> 804

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 805

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #3 CDR-H3

<400> 805

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 806

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #3 HC

<400> 806

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 807

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #4 CDR-H1

<400> 807

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 808

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #4 CDR-H2

<400> 808

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 809

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #4 CDR-H3

<400> 809

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 810

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #4 HC

<400> 810

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 811

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #5 CDR-H1

<400> 811

Gly Phe Ile Ile His

1 5

<210> 812

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #5 CDR-H2

<400> 812

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 813

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #5 CDR-H3

<400> 813

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 814

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #5 HC

<400> 814

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ile His Trp Val

20 25 30

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro

35 40 45

Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

50 55 60

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

65 70 75 80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Tyr

85 90 95

Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 815

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #6 CDR-H1

<400> 815

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 816

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #6 CDR-H2

<400> 816

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 817

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #6 CDR-H3

<400> 817

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 818

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #6 HC

<400> 818

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 819

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #7 CDR-H1

<400> 819

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 820

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #7 CDR-H2

<400> 820

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 821

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #7 CDR-H3

<400> 821

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 822

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #7 HC

<400> 822

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 823

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #8 CDR-H1

<400> 823

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 824

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #8 CDR-H2

<400> 824

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 825

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #8 CDR-H3

<400> 825

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 826

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #8 HC

<400> 826

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ala

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 827

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #9 CDR-H1

<400> 827

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 828

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #9 CDR-H2

<400> 828

Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 829

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #9 CDR-H3

<400> 829

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 830

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #9 HC

<400> 830

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 831

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #10 CDR-H1

<400> 831

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 832

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #10 CDR-H2

<400> 832

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 833

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #10 CDR-H3

<400> 833

Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 834

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #10 HC

<400> 834

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 835

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #11 CDR-H1

<400> 835

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 836

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #11 CDR-H2

<400> 836

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 837

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #11 CDR-H3

<400> 837

Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 838

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #11 HC

<400> 838

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Ala
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 839

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #12 CDR-H1

<400> 839

Gly Phe Ile Ile His

1 5

<210> 840

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #12 CDR-H2

<400> 840

Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 841

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #12 CDR-H3

<400> 841

Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 842

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #12 HC

<400> 842

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Ile His Trp Val

20 25 30

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Pro

35 40 45

Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

50 55 60

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

65 70 75 80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Tyr Ser

85 90 95

Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 843

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #13 CDR-H1

<400> 843

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 844

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #13 CDR-H2

<400> 844

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 845

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #13 CDR-H3

<400> 845

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 846

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #13 HC

<400> 846

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230 235

<210> 847

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #14 CDR-H1

<400> 847

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 848

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #14 CDR-H2

<400> 848

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 849

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #14 CDR-H3

<400> 849

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 850

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #14 HC

<400> 850

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

        35   40   45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

                85   90   95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

            100   105   110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

        115   120   125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

    130   135   140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145   150   155   160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

                165   170   175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

            180   185   190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

        195   200   205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

    210   215   220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 851

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #15 CDR-H1

<400> 851

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 852

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #15 CDR-H2

<400> 852

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 853

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #15 CDR-H3

<400> 853

Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 854

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #15 HC

<400> 854

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230 235

<210> 855

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #16 CDR-H1

<400> 855

Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 856

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #16 CDR-H2

<400> 856

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 857

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #16 CDR-H3

<400> 857

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 858

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #16 HC

<400> 858

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 859

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #17 CDR-H1

<400> 859

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 860

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #17 CDR-H2

<400> 860

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 861

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #17 CDR-H3

<400> 861

Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 862

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #17 HC

<400> 862

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 863

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #18 CDR-H1

<400> 863

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 864

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #18 CDR-H2

<400> 864

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 865

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #18 CDR-H3

<400> 865

Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 866

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #18 HC

<400> 866

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 867

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #19 CDR-H1

<400> 867

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 868

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #19 CDR-H2

<400> 868

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 869

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #19 CDR-H3

<400> 869

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 870

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #19 HC

<400> 870

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 871

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #20 CDR-H1

<400> 871

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 872

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #20 CDR-H2

<400> 872

Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 873

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #20 CDR-H3

<400> 873

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 874

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #20 HC

<400> 874

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230

<210> 875

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #21 CDR-H1

<400> 875

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 876

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #21 CDR-H2

<400> 876

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 877

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #21 CDR-H3

<400> 877

Ser Thr Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 878

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #21 HC

<400> 878

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Thr Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 879

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #22 CDR-H1

<400> 879

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 880

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #22 CDR-H2

<400> 880

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 881

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #22 CDR-H3

<400> 881

Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 882

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #22 HC

<400> 882

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 883

<211>

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #23 CDR-H1

<400> 883

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 884

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #23 CDR-H2

<400> 884

Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 885

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #23 CDR-H3

<400> 885

Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 886

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #23 HC

<400> 886

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 887

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #24 CDR-H1

<400> 887

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 888

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #24 CDR-H2

<400> 888

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 889

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #24 CDR-H3

<400> 889

Thr Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1   5   10

<210> 890

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #24 HC

<400> 890

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Tyr

            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

        35   40   45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

                85   90   95

Ser Arg Thr Ser Tyr Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

            100   105   110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

        115   120   125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

    130   135   140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145   150   155   160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 891

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #25 CDR-H1

<400> 891

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 892

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #25 CDR-H2

<400> 892

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 893

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #25 CDR-H3

<400> 893

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 894

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #25 HC

<400> 894

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 895

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #26 CDR-H1

<400> 895

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 896

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #26 CDR-H2

<400> 896

Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 897

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #26 CDR-H3

<400> 897

Ser Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 898

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #26 HC

<400> 898

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ser Ser Phe Ala Phe Phe Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 899

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #27 CDR-H1

<400> 899

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 900

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #27 CDR-H2

<400> 900

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 901

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #27 CDR-H3

<400> 901

Ser Thr Phe Ala Phe Tyr Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 902

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #27 HC

<400> 902

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Ser Thr Phe Ala Phe Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His

225

<210> 903

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #28 CDR-H1

<400> 903

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 904

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #28 CDR-H2

<400> 904

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 905

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #28 CDR-H3

<400> 905

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ser Tyr

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr

20

<210> 906

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #28 HC

<400> 906

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ser Arg Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
            100   105   110

Ser Tyr Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        115   120   125

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
    130   135   140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
145   150   155   160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
                165   170   175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
            180   185   190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
        195   200   205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
    210   215   220

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

225 230 235

<210> 907

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #29 CDR-H1

<400> 907

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 908

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #29 CDR-H2

<400> 908

Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 909

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #29 CDR-H3

<400> 909

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Pro Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Ser Ser Tyr

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr

20

<210> 910

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> YS #29 HC

<400> 910

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser
            20   25   30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ser Arg Ser Ser Tyr Tyr Tyr Pro Pro Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Ser
            100   105   110

Ser Tyr Ser Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        115   120   125

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
    130   135   140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
145   150   155   160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
                165   170   175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
            180   185   190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
        195   200   205

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
    210   215   220

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225   230   235

<210> 911

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #30 CDR-H1

<400> 911

Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 912

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #30 CDR-H2

<400> 912

Ser Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 913

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #30 CDR-H3

<400> 913

Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Ser

1 5 10 15

Ser Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr

20

<210> 914

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> YS #30 HC

<400> 914

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser
100 105 110

Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
130 135 140

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
145 150 155 160

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
165 170 175

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
180 185 190

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
195 200 205

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
210 215 220

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235 240

<210> 915

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDRH3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Tyr or Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Val or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pro or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Tyr or Phe

<400

> 915

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 916

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDRL1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser or Ala

<400> 916

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu

1 5

<210> 917

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDRL2

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser or Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 917

Xaa Xaa Xaa

1

<210> 918

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDRL3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser or Ala

<400> 918

Ser Xaa Xaa Xaa Pro Leu

1 5

<210> 919

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CDRL2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser, Ala or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 919

Xaa Ala Ser Xaa Leu Xaa

1 5

<210> 920

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Terminator Sequence

<400> 920

gctcggttgc cgccgggcgt tttttat 27

<210> 921

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B29 CDRH1

<400> 921

Thr Gly Ser Gly Ile His

1 5

<210> 922

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B29 CDRH2

<400> 922

Gly Trp Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 923

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B29 CDRH3

<400> 923

Ala Leu Trp Ala Phe Val Pro Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 924

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> B29 heavy chain

<400> 924

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr Gly Ser

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Leu Trp Ala Phe Val Pro Ala Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 925

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> C3 CDRH1

<400> 925

Thr Gly Ser Ser Ile His

1 5

<210> 926

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> C3 CDRH2

<400> 926

Ala Arg Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 927

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> C3 heavy chain

<400> 927

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr Gly Ser
20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Arg Trp Tyr Met Pro Ala Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 928

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> C3 CDRH3

<400> 928

Tyr Phe Arg Trp Tyr Met Pro Ala Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 929

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 929

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr

1 5

<210> 930

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 930

Phe Val Phe Phe Leu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 931

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 931

Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp

1 5

<210> 932

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 932

Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 933

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 933

Ala Leu Trp Ala Phe Val Ala

1 5

<210> 934

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 934

Tyr Phe Arg Trp Tyr Met Ala

1 5

<210> 935

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 935

Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp

1 5 10

<210> 936

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 936

Ala Ser Trp Ile His

1 5

<210> 937

<211> 11

<212

> PRT

<213> Artificial

<400> 937

Gly Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn

1 5 10

<210> 938

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 938

Gly Ser Trp Ile Phe

1 5

<210> 939

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 939

Gly Ala Ile Trp Pro Phe Gly Gly Tyr Thr His

1 5 10

<210> 940

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 940

Lys Gln Gly Phe Ala Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 941

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<400> 941

Ala Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly