(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0136758
(43) 공개일자 2023년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61K 47/6803 (2023.08)
(21) 출원번호 10-2023-7029648
(22) 출원일자(국제) 2022년02월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/015116
(87) 국제공개번호 WO 2022/169975
국제공개일자 2022년08월11일
(30) 우선권주장
63/145,348 2021년02월03일 미국(US)

(71) 출원인
마이틱 테라퓨틱스, 인크.
미국, 매사추세츠 02453, 월썸, 스위트 303, 비버 스트리트 100
(72) 발명자
피스케 브라이언 피.
미국, 매사추세츠 02139 캠브릿지 프로스펙트 스트리트 넘버 3 380
게라 니미쉬
미국 매사추세츠 02451 월썸 파인 힐 서클 78
니콜라스 알렉산더 제이.
미국 매사추세츠 01773 링컨 모닝사이드 레인 25
(74) 대리인
강명구

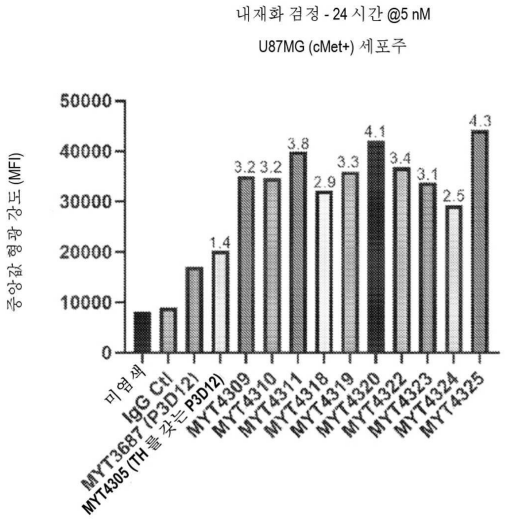
전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 **항체 및 이의 용도**

(57) 요 약

항체 및 이의 용도가 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도1b



(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6889 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/32 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/77 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 항체:

(a) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인:

(i) 서열번호 5 및 서열번호 6;

(ii) 서열번호 7 및 서열번호 8;

(iii) 서열번호 9 및 서열번호 10;

(iv) 서열번호 11 및 서열번호 12;

(v) 서열번호 13 및 서열번호 14;

(vi) 서열번호 15 및 서열번호 16;

(vii) 서열번호 17 및 서열번호 18;

(viii) 서열번호 19 및 서열번호 20;

(ix) 서열번호 21 및 서열번호 22;

(x) 서열번호 23 및 서열번호 24;

(xi) 서열번호 25 및 서열번호 26;

(xii) 서열번호 27 및 서열번호 28;

(xiii) 서열번호 29 및 서열번호 30;

(xiv) 서열번호 31 및 서열번호 32;

(xv) 서열번호 33 및 서열번호 34; 및

(b) 다음 중 하나 이상을 포함하는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열:

(i) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실;

(ii) 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환;

(iii) 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및

(iv) 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환;

및/또는

아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하는, 항체.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 35 및 서열번호 41;

(ii) 서열번호 43 및 서열번호 49;

(iii) 서열번호 51 및 서열번호 57;

(iv) 서열번호 59 및 서열번호 65;

(v) 서열번호 67 및 서열번호 73;

(vi) 서열번호 75 및 서열번호 81;

(vii) 서열번호 83 및 서열번호 89;

(viii) 서열번호 91 및 서열번호 97;

(ix) 서열번호 99 및 서열번호 105;

(x) 서열번호 107 및 서열번호 113;

(xi) 서열번호 115 및 서열번호 121;

(xii) 서열번호 123 및 서열번호 129;

(xiii) 서열번호 131 및 서열번호 137;

(xiv) 서열번호 139 및 서열번호 145; 또는

(xv) 서열번호 147 및 서열번호 153.

청구항 4

제1항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 36 및 서열번호 41;

(ii) 서열번호 44 및 서열번호 49;

(iii) 서열번호 52 및 서열번호 57;

(iv) 서열번호 60 및 서열번호 65;

(v) 서열번호 68 및 서열번호 73;

(vi) 서열번호 76 및 서열번호 81;

(vii) 서열번호 84 및 서열번호 89;

(viii) 서열번호 92 및 서열번호 97;

(ix) 서열번호 100 및 서열번호 105;

(x) 서열번호 108 및 서열번호 113;

(xi) 서열번호 116 및 서열번호 121;

(xii) 서열번호 124 및 서열번호 129;

(xiii) 서열번호 132 및 서열번호 137;

(xiv) 서열번호 140 및 서열번호 145; 또는

(xv) 서열번호 148 및 서열번호 153.

청구항 6

제1항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 37 및 서열번호 41;

(ii) 서열번호 45 및 서열번호 49;

(iii) 서열번호 53 및 서열번호 57;

(iv) 서열번호 61 및 서열번호 65;

(v) 서열번호 69 및 서열번호 73;

(vi) 서열번호 77 및 서열번호 81;

(vii) 서열번호 85 및 서열번호 89;

(viii) 서열번호 93 및 서열번호 97;

(ix) 서열번호 101 및 서열번호 105;

(x) 서열번호 109 및 서열번호 113;

(xi) 서열번호 117 및 서열번호 121;

(xii) 서열번호 125 및 서열번호 129;

(xiii) 서열번호 133 및 서열번호 137;

(xiv) 서열번호 141 및 서열번호 145; 또는

(xv) 서열번호 149 및 서열번호 153.

청구항 8

제1항에 있어서,

서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하고;

서열번호 157의 경쇄 CL 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 35 및 서열번호 42;

(ii) 서열번호 43 및 서열번호 50;

(iii) 서열번호 51 및 서열번호 58;

(iv) 서열번호 59 및 서열번호 66;

(v) 서열번호 67 및 서열번호 74;

(vi) 서열번호 75 및 서열번호 82;

(vii) 서열번호 83 및 서열번호 90;

(viii) 서열번호 91 및 서열번호 98;

(ix) 서열번호 99 및 서열번호 106;

(x) 서열번호 107 및 서열번호 114;

(xi) 서열번호 115 및 서열번호 122;

(xii) 서열번호 123 및 서열번호 130;

(xiii) 서열번호 131 및 서열번호 138;

(xiv) 서열번호 139 및 서열번호 146; 또는

(xv) 서열번호 147 및 서열번호 154.

청구항 10

제1항에 있어서,

서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환을 포함하고;

서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 36 및 서열번호 42;

(ii) 서열번호 44 및 서열번호 50;

(iii) 서열번호 52 및 서열번호 58;

(iv) 서열번호 60 및 서열번호 66;

(v) 서열번호 68 및 서열번호 74;

(vi) 서열번호 76 및 서열번호 82;

(vii) 서열번호 84 및 서열번호 90;

(viii) 서열번호 92 및 서열번호 98;

(ix) 서열번호 100 및 서열번호 106;

(x) 서열번호 108 및 서열번호 114;

(xi) 서열번호 116 및 서열번호 122;

(xii) 서열번호 124 및 서열번호 130;

(xiii) 서열번호 132 및 서열번호 138;

(xiv) 서열번호 140 및 서열번호 146; 또는

(xv) 서열번호 148 및 서열번호 154.

청구항 12

제1항에 있어서,

서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하고;

서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 37 및 서열번호 42;

(ii) 서열번호 45 및 서열번호 50;

(iii) 서열번호 53 및 서열번호 58;

(iv) 서열번호 61 및 서열번호 66;

(v) 서열번호 69 및 서열번호 74;

(vi) 서열번호 77 및 서열번호 82;

(vii) 서열번호 85 및 서열번호 90;

(viii) 서열번호 93 및 서열번호 98;

(ix) 서열번호 101 및 서열번호 106;

(x) 서열번호 109 및 서열번호 114;

(xi) 서열번호 117 및 서열번호 122;

(xii) 서열번호 125 및 서열번호 130;

(xiii) 서열번호 133 및 서열번호 138;

(xiv) 서열번호 141 및 서열번호 146; 또는

(xv) 서열번호 149 및 서열번호 154.

청구항 14

제1항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 아미노산인 리신에서 시스테인으로의 치환 및 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 38 및 서열번호 41;

(ii) 서열번호 46 및 서열번호 49;

(iii) 서열번호 54 및 서열번호 57;

(iv) 서열번호 62 및 서열번호 65;

(v) 서열번호 70 및 서열번호 73;

(vi) 서열번호 78 및 서열번호 81;

(vii) 서열번호 86 및 서열번호 89;

(viii) 서열번호 94 및 서열번호 97;

(ix) 서열번호 102 및 서열번호 105;

(x) 서열번호 110 및 서열번호 113;

(xi) 서열번호 118 및 서열번호 121;

(xii) 서열번호 126 및 서열번호 129;

(xiii) 서열번호 134 및 서열번호 137;

(xiv) 서열번호 142 및 서열번호 145; 또는

(xv) 서열번호 150 및 서열번호 153.

청구항 16

제1항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실;

아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및

아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 39 및 서열번호 41;

(ii) 서열번호 47 및 서열번호 49;

(iii) 서열번호 55 및 서열번호 57;

(iv) 서열번호 63 및 서열번호 65;

(v) 서열번호 71 및 서열번호 73;

(vi) 서열번호 79 및 서열번호 81;

(vii) 서열번호 87 및 서열번호 89;

(viii) 서열번호 95 및 서열번호 97;

(ix) 서열번호 103 및 서열번호 105;

(x) 서열번호 111 및 서열번호 113;

(xi) 서열번호 119 및 서열번호 121;

(xii) 서열번호 127 및 서열번호 129;

(xiii) 서열번호 135 및 서열번호 137;

(xiv) 서열번호 143 및 서열번호 145; 또는

(xv) 서열번호 151 및 서열번호 153.

청구항 18

제1항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실;

아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; 및

아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 40 및 서열번호 41;

(ii) 서열번호 48 및 서열번호 49;

(iii) 서열번호 56 및 서열번호 57;

(iv) 서열번호 64 및 서열번호 65;

(v) 서열번호 72 및 서열번호 73;

(vi) 서열번호 80 및 서열번호 81;

(vii) 서열번호 88 및 서열번호 89;

(viii) 서열번호 96 및 서열번호 97;

(ix) 서열번호 104 및 서열번호 105;

(x) 서열번호 112 및 서열번호 113;

(xi) 서열번호 120 및 서열번호 121;

(xii) 서열번호 128 및 서열번호 129;

(xiii) 서열번호 136 및 서열번호 137;

(xiv) 서열번호 144 및 서열번호 145; 또는

(xv) 서열번호 152 및 서열번호 153.

청구항 20

제2항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 다음 중 하나 이상에 접합된 세포독성 약물을 추가로 포함하는, 항체:

(a) 다음 중 하나 이상을 포함하는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3:

(i) 아미노산 위치 103에서의 시스테인;

(ii) 아미노산 위치 105에서의 시스테인으로서, 리신에서 치환된 시스테인;

(iii) 아미노산 위치 109에서의 시스테인;

(iv) 아미노산 위치 112에서 시스테인; 및/또는

(b) 서열번호 157의 아미노산 위치 107에서의 시스테인.

청구항 21

제8항 내지 제13항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 157의 위치 98에서의 시스테인에 접합된 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 22

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 위치 1에서의 시스테인에 접합된 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포독성제 또는 세포증식 억제제는 접합된 독소, 방사성 동위원소, 약물, 또는 소분자인, 항체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 상기 항체의 해리 속도는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 해리 속도보다 빠르거나;

(b) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 상기 항체의 해리 상수(K_D)는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 K_D보다 큰, 항체.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체를 포함하는 조성물은 다음 중 하나 이상을 제공하는, 항체:

동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포에서 독소 유리의 증가;

동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포 살해의 증가; 및

동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포에서 엔도리소좀 전달의 증가.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체를 포함하는 조성물은

동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포의 표면 상에 제시된 MET의 수준을 덜 감소시키거나;

표적 포유류 세포의 표면 상에 제시된 MET 수준을 검출 가능하게 감소시키지 않는, 항체.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 항체는 표적 포유류 세포에 의해 상기 항체가 내재화된 후에 표적 포유류 세포에서 분해되는, 항체.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 포유류 세포는 암 세포인, 항체.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 상기 표적 포유류 세포에 대해 세포독성이거나 세포증식 억제성인, 항체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 비암성 세포보다 암세포에 대한 선택도를 증가시키는 결합능을 갖는, 항체.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

비인간 영장류 MET 및 인간 MET와 교차 반응성이거나;

비인간 영장류 MET, 인간 MET, 및 랫트 MET와 마우스 MET 중 하나 또는 둘 다와 교차 반응성인, 항체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체의 생체 내 반감기는 대조군 항체의 생체 내 반감기와 비교했을 때 증가되는, 항체.

청구항 33

제1항 내지 제32항의 항체 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 상기 항체 또는 제33항의 상기 약학적 조성물의 적어도 1회 투여량을 포함하는 키트.

청구항 35

MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 항체 또는 제33항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

대상체에서 종양 부피를 감소시키는 방법으로서, 상기 종양은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 항체 또는 제33항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

대상체의 암 세포에서 세포 사멸을 유도하는 방법으로서, 상기 암 세포는 그 표면 상에 제시된 MET 또는 MET의 에피토프를 갖고, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 항체 또는 제33항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

암에 걸린 대상체에서 전이의 발생 위험을 감소시키거나 추가 전이의 발생 위험을 감소시키는 방법으로서, 상기 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 항체 또는 제33항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

다음을 포함하는 항체:

(a) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인:

(i) 서열번호 159 및 서열번호 160;

(ii) 서열번호 161 및 서열번호 162;

(iii) 서열번호 163 및 서열번호 164;

(b) 다음 치환(들) 중 하나 이상을 포함하는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열:

(i) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실;

(ii) 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환;

(iii) 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으

로의 치환; 및

(iv) 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환;

및/또는

위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열.

청구항 40

제39항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하는, 항체.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 165 및 서열번호 171;

(ii) 서열번호 173 및 서열번호 179; 또는

(iii) 서열번호 181 및 서열번호 187.

청구항 42

제39항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실;

아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 166 및 서열번호 171;

(ii) 서열번호 174 및 서열번호 179; 또는

(iii) 서열번호 182 및 서열번호 187.

청구항 44

제39항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 167 및 서열번호 171;

(ii) 서열번호 175 및 서열번호 179; 또는

(iii) 서열번호 183 및 서열번호 187.

청구항 46

제39항에 있어서,

서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하고;

서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 165 및 서열번호 172;

(ii) 서열번호 173 및 서열번호 180; 또는

(iii) 서열번호 181 및 서열번호 188.

청구항 48

제39항에 있어서,

서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환을 포함하고;

서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 166 및 서열번호 172;

(ii) 서열번호 174 및 서열번호 180; 또는

(iii) 서열번호 182 및 서열번호 188.

청구항 50

제39항에 있어서,

서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하고;

서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 167 및 서열번호 172;

(ii) 서열번호 175 및 서열번호 180; 또는

(iii) 서열번호 183 및 서열번호 188.

청구항 52

제39항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및

아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 168 및 서열번호 171;

(ii) 서열번호 176 및 서열번호 179; 또는

(iii) 서열번호 184 및 서열번호 187.

청구항 54

제39항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실;

아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및

아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 169 및 서열번호 171;

(ii) 서열번호 177 및 서열번호 179; 또는

(iii) 서열번호 185 및 서열번호 187.

청구항 56

제39항에 있어서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실;

아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서의 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; 및

아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함하는, 항체.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 항체:

(i) 서열번호 170 및 서열번호 171;

(ii) 서열번호 178 및 서열번호 179; 또는

(iii) 서열번호 186 및 서열번호 187.

청구항 58

제40항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 다음 중 하나 이상에 접합된 세포독성 약물을 추가로 포함하는, 항체:

(a) 다음 중 하나 이상을 포함하는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3:

(i) 아미노산 위치 103에서의 시스테인;

(ii) 아미노산 위치 105에서의 시스테인으로서, 리신에서 치환된 시스테인;

(iii) 아미노산 위치 109에서의 시스테인; 및

(iv) 아미노산 위치 112에서 시스테인; 및/또는

(b) 서열번호 157의 아미노산 위치 107에서의 시스테인.

청구항 59

제46항 내지 제51항 및 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 157의 위치 98에서의 시스테인에 접합된 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 60

제52항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 위치 1에서의 시스테인에 접합된 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포독성제 또는 세포증식 억제제는 접합된 독소, 방사성 동위원소, 약물, 또는 소분자인, 항체.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 표적 포유류 세포에 대해 세포독성이거나 세포증식 억제성인, 항체.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 항체는 표적 포유류 세포에 의해 상기 항체가 내재화된 후에 상기 표적 포유류 세포 내에서 분해되는, 항체.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 상기 표적 포유류 세포는 암 세포인, 항체.

청구항 65

제39항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 비암성 세포보다 암세포에 대한 선택도를 증가시키는 결합능을 갖는, 항체.

청구항 66

제39항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

비인간 영장류 MET 및 인간 MET와 교차 반응성이거나;

비인간 영장류 MET, 인간 MET, 및 랫트 MET와 마우스 MET 중 하나 또는 둘 다와 교차 반응성인, 항체.

청구항 67

제39항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체의 생체 내 반감기는 대조군 항체의 생체 내 반감기와 비교했을 때 증가되는, 항체.

청구항 68

제62항 또는 제64항에 있어서, 상기 표적 포유류 세포는 암 세포인, 항체.

청구항 69

제39항 내지 제68항의 항체 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 70

제39항 내지 제68항 중 어느 한 항의 항체 또는 제69항의 약학적 조성물의 적어도 1회 투여량을 포함하는 키트.

청구항 71

MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제39항 내지 제68항 중 어느 한 항의 항체 또는 제69항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 72

대상체에서 종양 부피를 감소시키는 방법으로서, 상기 종양은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제39항 내지 제68항 중 어느 한 항의 항체 또는 제69항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 73

대상체의 암 세포에서 세포 사멸을 유도하는 방법으로서, 상기 암 세포는 그 표면 상에 제시된 MET 또는 MET의 에피토프를 갖고, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제39항 내지 제68항 중 어느 한 항의 항체 또는 제69항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

암에 걸린 대상체에서 전이의 발생 위험을 감소시키거나 추가 전이의 발생 위험을 감소시키는 방법으로서, 상기 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은:

암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 제39항 내지 제68항 중 어느 한 항의 항체 또는 제69항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 2월 3일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/145,348호에 대한 우선권을 주장하며; 그 전체 내용은 본원에 참조로서 통합된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 개시는 생명공학 분야에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 항체와 같은 항원 결합 분자에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 항체-약물 접합체는 다양한 질환을 퇴치하기 위해 설계되어 왔다. 이러한 접근법의 한 가지 특별한 장점은 항체-약물 접합체가 세포증식 억제성(cytostatic) 또는 세포독성(cytotoxic) 효과를 가질 수 있는 능력이다. 수년간의 개발에도 불구하고, 개선된 항체-약물 접합체가 요구된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 강화된 효능(예를 들어, 표적 포유류 세포에서 독소 유리의 증가(예: 검출 가능한 증가), 표적 포유류 세포 사멸의 증가(예: 검출 가능한 증가), 및 엔도리소좀 전달의 증가(예: 검출 가능한 증가) 중 하나 이상)을 나타내는 항체를 생성할 수 있다는 개념에 기초한다.

[0007] 다음을 포함하는 항체가 본원에 제공된다: (a) 다음으로 이루어진 군 중 어느 하나로부터 선택된 각각의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인: (i) 서열번호 5 및 서열번호 6, (ii) 서열번호 7 및 서열번호 8, (iii) 서열번호 9 및 서열번호 10, (iv) 서열번호 11 및 서열번호 12, (v) 서열번호 13 및 서열번호 14, (vi) 서열번호 15 및 서열번호 16, (vii) 서열번호 17 및 서열번호 18, (viii) 서열번호 19 및 서열번호 20, (ix) 서열번호

21 및 서열번호 22, (x) 서열번호 23 및 서열번호 24, (xi) 서열번호 25 및 서열번호 26, (xii) 서열번호 27 및 서열번호 28, (xiii) 서열번호 29 및 서열번호 30, (xiv) 서열번호 31 및 서열번호 32, (xv) 서열번호 33 및 서열번호 34; 및 (b) 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열로서, 다음을 포함하는 서열: (i) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; (ii) 아미노산 위치 135에서 티로신으로의 메티오닌으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 311에서 메티오닌의 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴으로의 세린으로의 치환; (iv) 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열로서, 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는 서열.

[0008] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 35 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 43 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 51 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 59 및 서열번호 65, (v) 서열번호 67 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 75 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 83 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 91 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 99 및 서열번호 105, (x) 서열번호 107 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 115 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 123 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 131 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 139 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 147 및 서열번호 153.

[0009] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 36 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 44 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 52 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 60 및 서열번호 65, (v) 서열번호 68 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 76 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 84 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 92 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 100 및 서열번호 105, (x) 서열번호 108 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 116 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 124 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 132 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 140 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 148 및 서열번호 153.

[0010] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군○로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 37 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 45 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 53 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 61 및 서열번호 65, (v) 서열번호 69 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 77 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 85 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 93 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 101 및 서열번호 105, (x) 서열번호 109 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 117 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 125 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 133 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 141 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 149 및 서열번호 153.

[0011] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다.

본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다:

[0012] (i) 서열번호 35 및 서열번호 42, (ii) 서열번호 43 및 서열번호 50, (iii) 서열번호 51 및 서열번호 58, (iv) 서열번호 59 및 서열번호 66, (v) 서열번호 67 및 서열번호 74, (vi) 서열번호 75 및 서열번호 82, (vii) 서열번호 83 및 서열번호 90, (viii) 서열번호 91 및 서열번호 98, (ix) 서열번호 99 및 서열번호 106, (x) 서열번호 107 및 서열번호 114, (xi) 서열번호 115 및 서열번호 122, (xii) 서열번호 123 및 서열번호 130, (xiii)

서열번호 131 및 서열번호 138, (xiv) 서열번호 139 및 서열번호 146, 또는 (xv) 서열번호 147 및 서열번호 154.

[0013] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 36 및 서열번호 42, (ii) 서열번호 44 및 서열번호 50, (iii) 서열번호 52 및 서열번호 58, (iv) 서열번호 60 및 서열번호 66, (v) 서열번호 68 및 서열번호 74, (vi) 서열번호 76 및 서열번호 82, (vii) 서열번호 84 및 서열번호 90, (viii) 서열번호 92 및 서열번호 98, (ix) 서열번호 100 및 서열번호 106, (x) 서열번호 108 및 서열번호 114, (xi) 서열번호 116 및 서열번호 122, (xii) 서열번호 124 및 서열번호 130, (xiii) 서열번호 132 및 서열번호 138, (xiv) 서열번호 140 및 서열번호 146, 또는 (xv) 서열번호 148 및 서열번호 154.

[0014] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 37 및 서열번호 42, (ii) 서열번호 45 및 서열번호 50, (iii) 서열번호 53 및 서열번호 58, (iv) 서열번호 61 및 서열번호 66, (v) 서열번호 69 및 서열번호 74, (vi) 서열번호 77 및 서열번호 82, (vii) 서열번호 85 및 서열번호 90, (viii) 서열번호 93 및 서열번호 98, (ix) 서열번호 101 및 서열번호 106, (x) 서열번호 109 및 서열번호 114, (xi) 서열번호 117 및 서열번호 122, (xii) 서열번호 125 및 서열번호 130, (xiii) 서열번호 133 및 서열번호 138, (xiv) 서열번호 141 및 서열번호 146, 또는 (xv) 서열번호 149 및 서열번호 154.

[0015] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 38 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 46 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 54 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 62 및 서열번호 65, (v) 서열번호 70 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 78 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 86 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 94 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 102 및 서열번호 105, (x) 서열번호 110 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 118 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 126 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 134 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 142 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 150 및 서열번호 153.

[0016] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 39 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 47 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 55 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 63 및 서열번호 65, (v) 서열번호 71 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 79 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 87 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 95 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 103 및 서열번호 105, (x) 서열번호 111 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 119 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 127 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 135 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 143 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 151 및 서열번호 153.

[0017] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알

라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 40 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 48 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 56 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 64 및 서열번호 65, (v) 서열번호 72 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 80 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 88 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 96 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 104 및 서열번호 105, (x) 서열번호 112 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 120 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 128 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 136 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 144 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 152 및 서열번호 153.

[0018] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 중 하나 이상에 접합된 세포독성 약물을 추가로 포함한다: (a) 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열로서, 다음 중 하나 이상을 포함하는 서열: (i) 아미노산 위치 103에서의 시스테인; (ii) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로 치환된 시스테인; (iii) 아미노산 위치 109에서의 시스테인; 및 (iv) 아미노산 위치 112에서의 시스테인; 및/또는 (b) 서열번호 157의 아미노산 위치 107에서의 시스테인.

[0019] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 서열번호 157의 위치 98에서의 시스테인에 접합되는 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함한다.

[0020] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 위치 1에서의 시스테인에 접합되는 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함한다.

[0021] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 세포독성제 또는 세포증식 억제제는 접합된 독소, 방사성 동위원소, 약물, 또는 소분자이다.

[0022] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, (a) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 항체의 해리 속도는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서 해리 속도보다 빠르거나; (b) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 항체의 해리 상수(K_D)는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 K_D보다 크다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체를 포함하는 조성물은 다음 중 하나 이상을 가능하게 한다: 동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때, 표적 포유류 세포에서 독소 유리를 증가시킴; 동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때, 표적 포유류 세포 살해를 증가시킴; 및 동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때, 표적 포유류 세포에서 엔도리소좀 전달을 증가시킴.

[0023] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체를 포함하는 조성물은 동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포의 표면 상에 제시된 MET의 수준을 덜 감소시키거나; 표적 포유류 세포의 표면 상에 제시된 MET의 수준을 검출 가능하게 감소시키지 않는다.

[0024] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 표적 포유류 세포에 의해 항체가 내재화된 후 표적 포유류 세포 내에서 분해된다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 표적 포유류 세포는 암세포이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 표적 포유류 세포에 대해 세포독성이거나 세포증식 억제성이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 비암성 세포보다 암세포에 대한 선택도를 증가시키는 결합능을 갖는다.

[0025] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 비인간 영장류 MET 및 인간 MET와 교차 반응하거나; 비인간 영장류 MET, 인간 MET, 및 랫트 MET와 마우스 MET 중 하나 또는 둘 다와 교차 반응한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체의 생체 내 반감기는 대조군 항체의 생체 내 반감기와 비교했을 때 증가된다.

[0026] 또한, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 적어도 1회 투여량을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0027] 또한, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 이러한 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 또한, 대상체에서 종양의 부피를 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을

특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0029] 또한, 대상체의 암 세포에서 세포 사멸을 유도하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암 세포는 그 표면에 제시된 MET 또는 MET의 에피토프를 갖고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0030] 또한, 암에 걸린 대상체에서 전이가 발생할 위험을 감소시키거나 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0031] 또한, 다음을 포함하는 항체가 본원에 제공된다: (a) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인: (i) 서열번호 159 및 서열번호 160, (ii) 서열번호 161 및 서열번호 162, 및 (iii) 서열번호 163 및 서열번호 164; 및 (b) 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열로서 다음 치환(들) 중 하나 이상을 포함하는 서열: (i) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; (ii) 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; (iii) 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; (iv) 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열.

[0032] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 165 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 173 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 181 및 서열번호 187.

[0033] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환; 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 166 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 174 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 182 및 서열번호 187.

[0034] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 167 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 175 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 183 및 서열번호 187.

[0035] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다.

본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 165 및 서열번호 172; (ii) 서열번호 173 및 서열번호 180; 또는 (iii) 서열번호 181 및 서열번호 188.

[0036] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의

치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 166 및 서열번호 172; (ii) 서열번호 174 및 서열번호 180; 또는 (iii) 서열번호 182 및 서열번호 188.

[0037] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 167 및 서열번호 172; (ii) 서열번호 175 및 서열번호 180; 또는 (iii) 서열번호 183 및 서열번호 188.

[0038] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 168 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 176 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 184 및 서열번호 187.

[0039] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 169 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 177 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 185 및 서열번호 187.

[0040] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 서열 및 경쇄 서열을 포함한다: (i) 서열번호 170 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 178 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 186 및 서열번호 187.

[0041] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 다음 중 하나 이상에 접합된 세포독성 약물을 추가로 포함한다: (a) 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열로서, 다음 중 하나 이상을 포함하는 서열: (i) 아미노산 위치 103에서의 시스테인; (ii) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로 치환된 시스테인; (iii) 아미노산 위치 109에서의 시스테인; 및 (iv) 아미노산 위치 112에서의 시스테인; 및/또는 (b) 서열번호 157의 아미노산 위치 107에서의 시스테인.

[0042] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 서열번호 157의 위치 98에서의 시스테인에 접합되는 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 서열번호 155 또는 서열번호 189의 위치 1에서의 시스테인에 접합되는 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 추가로 포함한다.

[0043] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 세포독성제 또는 세포증식 억제제는 접합된 독소, 방사성 동위원소, 약물, 또는 소분자이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 표적 포유류 세포에 대해 세포독성이거나 세포증식 억제성이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 표적 포유류 세포에 의해 항체가 내재화된 후 표적 포유류 세포 내에서 분해된다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 표적 포유류 세포는 암 세포이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 비암성 세포보다 암세포에 대한 선택도를 증가시키는 결합능을 갖는다.

[0044] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 비인간 영장류 MET 및 인간 MET와 교차 반응하거나; 비인간 영장류 MET, 인간 MET, 및 랫트 MET와 마우스 MET 중 하나 또는 둘 다와 교차 반응한다.

[0045] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체의 생체 내 반감기는 대조군 항체의 생체 내 반감기와 비교했을 때 증가된다.

[0046] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 표적 포유류 세포는 암 세포이다.

[0047] 또한, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 유효량을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 적어도 1회 투여량을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0048] 또한, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 이러한 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0049] 또한, 대상체에서 종양의 부피를 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0050] 또한, 대상체의 암 세포에서 세포 사멸을 유도하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암 세포는 그 표면에 제시된 MET 또는 MET의 에피토프를 갖고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0051] 또한, 암에 걸린 대상체에서 전이가 발생할 위험을 감소시키거나 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0052] "항원 결합 도메인"은 하나 이상의 상이한 항원(들)에 특이적으로 결합할 수 있는 하나 이상의 단백질 도메인(들) (예를 들어 단일 폴리펩티드 유래의 아미노산으로부터 형성되거나 둘 이상의 폴리펩티드(예를 들어 동일하거나 상이한 폴리펩티드) 유래의 아미노산으로부터 형성된 단백질 도메인(들))이다. 일부 실시예에서, 항원 결합 도메인은 자연 발생 항체의 특이성 및 친화도와 유사한 특이성 및 친화도로 항원 또는 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항체 또는 이의 단편일 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 대안적인 스캐폴드를 포함할 수 있다. 항원 결합 도메인의 비제한적인 실시예가 본원에 기술된다. 항원 결합 도메인의 추가 실시예는 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시예에서, 항원 결합 도메인은 단일 항원에 결합할 수 있다.

[0053] 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 본원에서 사용되고, 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 특정 유형의 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는, 예를 들어 온전한 항체(예를 들어 온전한 면역글로불린, 예를 들어 인간 IgG(예를 들어 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG3, 인간 IgG4)), 항체 단편, 및 다중특이적 항체를 구체적으로 포함한다. 항원 결합 도메인의 일 실시예는 VH-VL 이량체에 의해 형성된 항원 결합 도메인이다. 항체의 추가 실시예가 본원에 기술된다. 항체의 추가 실시예는 당업계에 공지되어 있다.

[0054] "엔도솜/리소좀 경로"라는 문구는 포유류 세포의 세포질 내 엔도솜(초기 엔도솜, 다중-소포체, 후기 엔도솜, 및 리소좀)의 네트워크로서, 세포-매개 내재화 공정, 예를 들어, 음세포 작용(pinocytosis), 미소 음세포 작용(micropinocytosis), 수용체-매개 내포 작용(endocytosis), 및/또는 식균작용(phagocytosis)을 통해 내재화된 분자가 분류되는 네트워크를 지칭한다.

[0055] 일단 엔도솜/리소좀 경로 내의 엔도솜이 정제되거나 단리되면, 당업계에 공지된 방법(ELISA, 웨스턴 블롯, 면역형광, 및 면역침강에 이어지는 단백질 농도에 대한 검정)을 사용하여 표적 단백질(예를 들어, 본원에 기술된 항체)에 대한 검정을 수행할 수 있고, 이를 사용하여 엔도솜에서 표적 단백질의 농도 또는 상대 수준을 결정할 수 있다. 대안적으로, 엔도솜/리소좀 경로 내의 엔도솜은 엔도솜(예를 들어 조기 엔도솜의 경우 EEA1)에 존재하는 특징적인 단백질에 특이적으로 결합하는 검출 가능하게 표지된 항체(예를 들어 형광단-표지된, 염료-표지된, 또

는 GFP-표지된 항체, 예를 들어 CellLight쎄 조기 엔도솜-GFP) 및 관심 단백질(예를 들어 항체)에 특이적으로 결합하는 형광단 표지된 항체를 사용해 면역역광 현미경으로 영상화할 수 있고, 엔도솜 내의 표적 단백질 수준은 2개의 상이한 항체의 형광 방출의 중첩을 정량화하여 결정할 수 있다.

[0056] "엔도리소좀 전달"이란 말은 포유류 세포(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 표적 포유류 세포)의 엔도솜/리소좀 경로에 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)가 시간 경과에 따라 축적되는 속도 또는 특정 시점에 축적된 것 전체를 지칭한다.

[0057] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 엔도리소좀 전달을 측정하기 위한 예시적인 검정에는, 형광 염료로 항체를 표지하고, 이어서 표지된 항체를 세포와 함께 인큐베이션하고, (예를 들어, Wustner의 문헌[Traffic 7(6):699-715, 2006]에 전반적으로 기술된 것과 같은) 항체의 엔도리소좀 전달의 표시자로서 세포 형광을 측정하는 것을 포함하는 검정들이 있다. 대안적으로, 산성 pH에서 우선적으로 형광을 나타내지만 중성 pH에서는 형광을 나타내지 않는 pH-민감성 염료를 사용해 본원에 기술된 항체 중 어느 하나를 표지한 다음, 이를 세포와 함께 인큐베이션하고, 항체가 산성 엔도리소좀 구획 내로 전달되는 것의 표시자로서 세포 형광을 측정할 수 있다.

[0058] 명사 앞에 사용될 때 용어 "집단(population)"은 둘 이상의 특정 명사를 의미한다. 예를 들어, "암 세포 집단"이라는 문구는 "2개 이상의 암 세포"를 의미한다. 암 세포의 비제한적인 예가 본원에 기술된다.

[0059] "세포에 대해 세포증식 억제성(cytostatic to a cell)"이란 말은 생체 내 또는 시험관 내에서 세포(예를 들어 암 세포)의 증식(세포 분열)의 직접적 또는 간접적으로 감소시키는 것을 지칭한다. 제제가 세포에 대해 세포증식 억제성일 때, 제제는, 예를 들어 세포(예를 들어, 암 세포)의 세포주기를 직접적 또는 간접적으로 정지시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 세포에 대해 세포증식 억제성인 제제는 (제제와 접촉하기 전의 S기(S phase) 세포 집단의 세포 수와 비교했을 때) S기 세포 집단의 세포 수를 감소시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 세포에 대해 세포증식 억제성인 제제는 (예를 들어, 제제와 접촉하기 전의 S기 세포 집단의 세포 백분율과 비교했을 때) S기 세포의 백분율을 적어도 20%, 적어도 40%, 적어도 60%, 또는 적어도 80%만큼 감소시킬 수 있다.

[0060] "세포에 대해 세포독성"이란 말은 세포(예를 들어 포유류 세포, 예를 들어 암 세포)의 사멸(예를 들어 괴사 또는 세포자멸사)을 직접 또는 간접적으로 유도하는 것을 지칭한다.

[0061] "친화도"는 항원-결합 부위와 이의 결합 파트너(예: 항원 또는 에피토프) 간의 비공유 상호작용의 합계의 강도를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같이, "친화도"는 항원-결합 도메인의 구성원과 항원 또는 에피토프 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유한 결합 친화도를 지칭한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 해리 평형 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 친화도는 본원에 기술된 것을 포함하여 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 친화도는, 예를 들어, 표면 플라스몬 공명(SPR) 기술(예: BIACORE®) 또는 바이오층 간섭계(예: FORTEBIO®)를 사용해 결정할 수 있다. 항원 결합 도메인 및 이에 상응하는 항원 또는 에피토프에 대한 친화도를 결정하기 위한 추가의 방법이 당업계에 공지되어 있다.

[0062] 용어 "에피토프"는 (i) 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인의 일부분 상의 모든 단량체(예를 들어 개별 아미노산 잔기, 당 측쇄, 및 번역 후 변형된 아미노산 잔기) 및 (ii) 항원 결합 도메인이 특이적으로 결합하는 항원의 일부분 상의 모든 단량체(예를 들어 개별 아미노산 잔기, 당 측쇄, 번역 후 변형된 아미노산 잔기) 간의 일단의 물리적 상호작용을 통해 항원 결합 도메인이 특이적으로 결합하는 항원의 일부분을 의미한다. 에피토프는, 예를 들어 표면에 접근할 수 있는 아미노산 잔기, 당 측쇄, 인산화된 아미노산 잔기, 메틸화된 아미노산 잔기, 및/또는 아세틸화된 아미노산 잔기로 구성될 수 있고, 특이적 3차원 구조적 특성뿐만 아니라 특이적 전하 특성도 가질 수 있다. 입체구조 및 비-입체구조 에피토프는, 변성 용매가 있을 때 입체구조 에피토프에 대한 결합이 손실될 수 있지만 비-입체구조 에피토프에 대한 결합은 그렇지 않다는 점에서 구별된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 적어도 약 3 내지 6개 아미노산, 또는 약 10 내지 15개 아미노산의 선형 아미노산 서열에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 전장 단백질의 일부분 또는 3차원 구조(예: 단백질 접힘)에 의해 정의되는 이의 일부분을 지칭한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 단백질 접힘을 통해 합쳐지는 불연속 아미노산 서열에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 4차 구조(예를 들어 2개의 상이한 폴리펩티드 사슬의 상호작용에 의해 형성된 틈)에 의해 합쳐지는 불연속 아미노산 서열에 의해 정의된다. 에피토프를 정의하는 잔기 사이의 아미노산 서열은 에피토프의 3차원 구조에 중요하지 않을 수 있다. 입체구조 에피토프는, 선형 에피토프가 생성되도록 항체가 항원의 변성된 버전에 결합하는 것을 비교하는 검정을 사용해 결정되고 스크리닝될 수 있다. 에피토프는 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기, 및 결합에 직접 관여하지 않는 다른 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0063] 항원 결합 도메인이 특이적으로 결합하는 에피토프를 식별하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 구조 기반 분석(예를 들어 항원 및/또는 항원-항원 결합 도메인 복합체에 대한 X-선 결정학, NMR, 및/또는 전자 현미경) 및/또는 결합 파트너와의 결합 검정에서 돌연변이체가 측정되는 돌연변이 유발-기반 분석(예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발, 글리신 스캐닝 돌연변이 유발, 및 상동성 스캐닝 돌연변이유발) 등이며, 이들 다수가 당업계에 공지되어 있다.

[0064] 용어 "파라토프"는 (i) 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인의 일부분 상의 모든 단량체(예를 들어 개별 아미노산 잔기, 당 측쇄, 및 번역 후 변형된 아미노산 잔기) 및 (ii) 항원 결합 도메인이 특이적으로 결합하는 항원의 일부분 상의 모든 단량체(예를 들어 개별 아미노산 잔기, 당 측쇄, 번역 후 변형된 아미노산 잔기) 간의 일단의 물리적 상호작용을 통해 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인의 일부분을 의미한다. 파라토프는, 예를 들어 표면에 접근할 수 있는 아미노산 잔기로 구성될 수 있고, 특정 3차원 구조적 특성뿐만 아니라 특정 전하 특성도 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 파라토프는 전장 항원 결합 도메인의 일부분 또는 3차원 구조(예: 단백질 접힘)에 의해 정의되는 이의 일부분을 지칭한다. 일부 구현예에서, 파라토프는 단백질 접힘을 통해 합쳐지는 불연속 아미노산 서열에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 4차 구조(예를 들어 2개의 상이한 폴리펩티드 사슬의 상호 작용에 의해 형성된 틈)에 의해 합쳐지는 불연속 아미노산 서열에 의해 정의된다. 파라토프를 정의하는 잔기 사이의 아미노산 서열은 파라토프의 3차원 구조에 중요하지 않을 수 있다. 파라토프는 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기, 및 결합에 직접 관여하지 않는 다른 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0065] 항원 결합 도메인이 특이적으로 결합하는 파라토프를 식별하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 구조 기반 분석(예를 들어 항원 결합 도메인 및/또는 항원 결합 도메인-항원 복합체에 대한 X-선 결정학, NMR, 및/또는 전자 현미경) 및/또는 결합 파트너와의 결합 검정에서 돌연변이체가 측정되는 돌연변이 유발-기반 분석(예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발, 글리신 스캐닝 돌연변이 유발, 및 상동성 스캐닝 돌연변이유발) 등이며, 이들 다수가 당업계에 공지되어 있다.

[0066] "포유동물 세포의 표면에 존재하는"이란 말은 (1) 항원이 포유류 세포의 원형질막(예를 들어, 막관통 단백질, 표재성 막 단백질, 지질-고정 단백질(예를 들어, GPI-앵커), N-미리스톨화 단백질, 또는 S-팔미토일화 단백질)에 물리적으로 부착되거나 적어도 부분적으로 포매되는 것, 또는 (2) 항원이 동족 수용체에 안정적으로 결합되고, 동족 수용체는 포유류 세포의 원형질막에 물리적으로 부착되는 것(예를 들어, 리간드가 동족 수용체에 결합되고, 동족 수용체는 원형질막에 물리적으로 부착되는 것)을 의미한다. 포유류 세포의 표면에서 항원의 존재를 결정하기 위한 비제한적인 방법은 형광 활성화 세포 분류(FACS), 면역조직화학, 세포 분획 검정, 및 웨스턴 블롯팅을 포함한다.

[0067] "대조군 항체"란 말은 (i) 포유류 세포(예를 들어 표적 포유류 세포)의 표면에 제시된 MET 또는 MET의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 항체로서, 다음 중 하나 또는 둘 다에 해당하는 항체를 의미한다: (a) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 (예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH에서) 제1 항원 결합 도메인의 해리 속도가 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 (예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH에서의) 해리 속도보다 3배 이하로 (예를 들어 2.8배 이하, 2.6배 이하, 2.5배 이하, 2.4배 이하, 2.2배 이하, 2.0배 이하, 1.8배 이하, 1.6배 이하, 1.5배 이하, 1.4배 이하, 1.2배 이하, 1.0배 이하, 0.8배 이하, 0.6배 이하, 0.5배 이하, 0.4배 이하, 0.3배 이하, 0.2배 이하, 또는 0.1배 이하로) 더 빠르거나; (b) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 (예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH에서) 제1 항원 결합 도메인의 해리 속도가 해리 상수(KD)가 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 (예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH에서의) 해리 상수보다 3배 이하로 (예를 들어 2.8배 이하, 2.6배 이하, 2.5배 이하, 2.4배 이하, 2.2배 이하, 2.0배 이하, 1.8배 이하, 1.6배 이하, 1.5배 이하, 1.4배 이하, 1.2배 이하, 1.0배 이하, 0.8배 이하, 0.6배 이하, 0.5배 이하, 0.4배 이하, 0.3배 이하, 0.2배 이하, 또는 0.1배 이하로) 더 클 것; 및/또는 (ii) 텔리소투주맙(Telisotuzumab); (iii) 에미베투주맙(Emibetuzumab); 및/또는 (iv) P3D12.

[0068] 용어 "세포외 공간"은 포유류 세포의 원혈장막의 외부에 있는 액체를 의미한다. 포유류 세포가 시험관 내에 있는 경우, 세포외 공간은 액체 배양 배지일 수 있다. 포유류 세포가 생체 내에 있는 경우, 세포외 공간은, 예를 들어, 원형질, 혈청, 혈액, 간질액, 또는 림프일 수 있다.

[0069] 용어 "엔돌리소좀 공간"은 포유류 세포에서 엔도솜/리소좀 경로를 구성하는 소포 및 소기관에 의해 캡슐화된 유체를 의미한다.

[0070] "감소된 수준(reduced level 또는 decreased level)"이란 말은 기준 수준 또는 값과 비교했을 때 적어도 1%의

(예를 들어, 적어도 2%, 적어도 4%, 적어도 6%, 적어도 8%, 적어도 10%, 적어도 12%, 적어도 14%, 적어도 16%, 적어도 18%, 적어도 20%, 적어도 22%, 적어도 24%, 적어도 26%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%의) 감소(reduction 또는 decrease)일 수 있다.

[0071] 용어 "세포 살해 효능"은 제제(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)가 포유류 세포(예를 들어 암 세포)의 세포자멸사 및/또는 괴사를 직접 또는 간접적으로 유도하는 능력을 시간 경과에 따른 속도 또는 관련 시점에서의 속도로서 측정한 것을 지칭한다. 세포의 세포 살해 효능을 결정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 트리판 블루 염색, 현미경, 형광 보조 세포 분류, 및 세포자멸사 마커(예를 들어, 아넥신 V)를 검출하는 검정). 비제한적인 실시예에서, 세포 살해 효능은, 예를 들어 제제의 단일 농도에서의 세포 살해에 의해, 제제의 IC50에 의해(즉, 최대 세포 살해 효능의 절반이 달성되는 제제의 농도), 또는 포유동물 세포에 대한 제제의 해리 상수 KD를 제제의 IC50으로 나눈 비율에 의해 측정될 수 있다. 일부 비제한적인 실시예에서, 본원에 기술된 IC50 및/또는 KD 비율을 (본원에서 정의된 것과 같은) 대조군 항체의 비율과 비교하고, 임의로, 대조군 항체와 비교했을 때 본원에 기술된 항체가 더 높은 세포 살해 효능을 갖는다는 것을 입증한다.

[0072] 용어 "독소 유리(toxin liberation)"는 포유류 세포(예를 들어 비-암성 포유류 세포 또는 암 세포)가, 독소에 접합된 본원에 기술된 항체 중 어느 하나(예를 들어, 본원에 기술된 항체 또는 대조군 항체 중 어느 하나)를 (예를 들어, 음세포 작용 및/또는 수용체 매개 내포 작용을 통해) 내재화하고, 이어서 항체에 접합된 독소를 방출하는 능력을 시간 경과에 따른 속도 또는 특정 시점에서의 속도로서 측정한 것을 지칭한다. 독소 유리는 다양한 상이한 예시적인 검정, 예를 들어 ELISA, 면역형광법, 세포 살해 분석, 세포 주기 중단 검정, DNA 손상 분석, 질량 분광분석, HPLC, 및/또는 동위원소 표지된 독소를 사용해 평가할 수 있다.

[0073] "표적 세포" 또는 "표적 포유류 세포" 또는 "포유류 표적 세포"라는 말은 적어도 하나의 MET가 표면에 존재하는 포유류 세포를 의미한다. 일부 예에서, 포유류 표적 세포는 암 세포일 수 있다. 표적 포유류 세포의 일부 구현예에서, 표적 포유류 세포는 표적 포유류 세포의 형질막에 존재하는 총 약 1 내지 약 10,000,000개, 약 1 내지 약 9,000,000개, 약 1 내지 약 8,000,000개, 약 1 내지 약 7,000,000개, 약 1 내지 약 6,000,000개, 약 1 내지 약 5,000,000개, 약 1 내지 약 4,000,000개, 약 1 내지 약 3,000,000개, 약 1 내지 약 2,000,000개, 약 1 내지 약 1,000,000개, 약 1 내지 약 800,000개, 약 1 내지 약 600,000개, 약 1 내지 약 400,000개, 약 1 내지 약 200,000개, 약 1 내지 약 100,000개, 약 1 내지 약 80,000개, 약 1 내지 약 80,000개, 약 1 내지 약 75,000개, 약 1 내지 약 70,000개, 약 1 내지 약 65,000개, 약 1 내지 약 60,000개, 약 1 내지 약 55,000개, 약 1 내지 약 50,000개, 약 1 내지 약 45,000개, 약 1 내지 약 40,000개, 약 1 내지 약 35,000개, 약 1 내지 약 30,000개, 약 1 내지 약 25,000개, 약 1 내지 약 20,000개, 약 1 내지 약 15,000개, 약 1 내지 약 10,000개, 약 1 내지 약 7,500개, 약 1 내지 약 5,000개, 약 1 내지 약 4,000개, 약 1 내지 약 3,000개, 약 1 내지 약 2,000개, 약 1 내지 약 1,000개, 약 1 내지 약 500개, 약 1 내지 약 100개, 약 1 내지 약 50개, 약 1 내지 약 10개, 약 10 내지 약 10,000,000개, 약 10 내지 약 9,000,000개, 약 10 내지 약 8,000,000개, 약 10 내지 약 7,000,000개, 약 10 내지 약 6,000,000개, 약 10 내지 약 5,000,000개, 약 10 내지 약 4,000,000개, 약 10 내지 약 3,000,000개, 약 10 내지 약 2,000,000개, 약 10 내지 약 1,000,000개, 약 10 내지 약 800,000개, 약 10 내지 약 600,000개, 약 10 내지 약 400,000개, 약 10 내지 약 200,000개, 약 10 내지 약 100,000개, 약 10 내지 약 80,000개, 약 10 내지 약 80,000개, 약 10 내지 약 75,000개, 약 10 내지 약 70,000개, 약 10 내지 약 65,000개, 약 10 내지 약 60,000개, 약 10 내지 약 55,000개, 약 10 내지 약 50,000개, 약 10 내지 약 45,000개, 약 10 내지 약 40,000개, 약 10 내지 약 35,000개, 약 10 내지 약 30,000개, 약 10 내지 약 25,000개, 약 10 내지 약 20,000개, 약 10 내지 약 15,000개, 약 10 내지 약 10,000개, 약 10 내지 약 7,500개, 약 10 내지 약 5,000개, 약 10 내지 약 4,000개, 약 10 내지 약 3,000개, 약 10 내지 약 2,000개, 약 10 내지 약 1,000개, 약 10 내지 약 500개, 약 10 내지 약 100개, 약 10 내지 약 50개, 약 50 내지 약 10,000,000개, 약 50 내지 약 9,000,000개, 약 50 내지 약 8,000,000개, 약 50 내지 약 7,000,000개, 약 50 내지 약 6,000,000개, 약 50 내지 약 5,000,000개, 약 50 내지 약 4,000,000개, 약 50 내지 약 3,000,000개, 약 50 내지 약 2,000,000개, 약 50 내지 약 1,000,000개, 약 50 내지 약 800,000개, 약 50 내지 약 600,000개, 약 50 내지 약 400,000개, 약 50 내지 약 200,000개, 약 50 내지 약 100,000개, 약 50 내지 약 80,000개, 약 50 내지 약 80,000개, 약 50 내지 약 75,000개, 약 50 내지 약 70,000개, 약 50 내지 약 65,000개, 약 50 내지 약 60,000개, 약 50 내지 약 55,000개, 약 50 내지 약 50,000개, 약 50 내지 약 45,000개, 약 50 내지 약 40,000개, 약 50 내지 약 35,000개, 약 50 내지 약 30,000개, 약 50 내지 약 25,000개, 약 50 내지 약 20,000개, 약 50 내지 약 15,000개, 약 50 내지 약 10,000개, 약 50 내지 약 7,500개, 약 50 내지 약 5,000개, 약 50 내지 약 4,000개, 약 50 내지 약 3,000개, 약 50 내지 약 2,000개, 약 50 내지 약 1,000개, 약 50 내지 약 500개, 약 50 내지 약 100개, 약 100

내지 약 10,000,000개, 약 100 내지 약 9,000,000개, 약 100 내지 약 8,000,000개, 약 100 내지 약 7,000,000개, 약 100 내지 약 6,000,000개, 약 100 내지 약 5,000,000개, 약 100 내지 약 4,000,000개, 약 100 내지 약 3,000,000개, 약 100 내지 약 2,000,000개, 약 100 내지 약 1,000,000개, 약 100 내지 약 800,000개, 약 100 내지 약 600,000개, 약 100 내지 약 400,000개, 약 100 내지 약 200,000개, 약 100 내지 약 100,000개, 약 100 내지 약 80,000개, 약 100 내지 약 75,000개, 약 100 내지 약 70,000개, 약 100 내지 약 65,000개, 약 100 내지 약 60,000개, 약 100 내지 약 55,000개, 약 100 내지 약 50,000개, 약 100 내지 약 45,000개, 약 100 내지 약 40,000개, 약 100 내지 약 35,000개, 약 100 내지 약 30,000개, 약 100 내지 약 25,000개, 약 100 내지 약 20,000개, 약 100 내지 약 15,000개, 약 100 내지 약 10,000개, 약 100 내지 약 7,500개, 약 100 내지 약 5,000개, 약 100 내지 약 4,000개, 약 100 내지 약 3,000개, 약 100 내지 약 2,000개, 약 100 내지 약 1,000개, 약 100 내지 약 500개, 약 500 내지 약 10,000,000개, 약 500 내지 약 9,000,000개, 약 500 내지 약 8,000,000개, 약 500 내지 약 7,000,000개, 약 500 내지 약 6,000,000개, 약 500 내지 약 5,000,000개, 약 500 내지 약 4,000,000개, 약 500 내지 약 3,000,000개, 약 500 내지 약 2,000,000개, 약 500 내지 약 1,000,000개, 약 500 내지 약 800,000개, 약 500 내지 약 600,000개, 약 500 내지 약 400,000개, 약 500 내지 약 200,000개, 약 500 내지 약 100,000개, 약 500 내지 약 80,000개, 약 500 내지 약 75,000개, 약 500 내지 약 70,000개, 약 500 내지 약 65,000개, 약 500 내지 약 60,000개, 약 500 내지 약 55,000개, 약 500 내지 약 50,000개, 약 500 내지 약 45,000개, 약 500 내지 약 40,000개, 약 500 내지 약 35,000개, 약 500 내지 약 30,000개, 약 500 내지 약 25,000개, 약 500 내지 약 20,000개, 약 500 내지 약 15,000개, 약 500 내지 약 10,000개, 약 500 내지 약 7,500개, 약 500 내지 약 5,000개, 약 500 내지 약 4,000개, 약 500 내지 약 3,000개, 약 500 내지 약 2,000개, 약 500 내지 약 1,000개, 약 1,000 내지 약 10,000,000개, 약 1,000 내지 약 9,000,000개, 약 1,000 내지 약 8,000,000개, 약 1,000 내지 약 7,000,000개, 약 1,000 내지 약 6,000,000개, 약 1,000 내지 약 5,000,000개, 약 1,000 내지 약 4,000,000개, 약 1,000 내지 약 3,000,000개, 약 1,000 내지 약 2,000,000개, 약 1,000 내지 약 1,000,000개, 약 1,000 내지 약 800,000개, 약 1,000 내지 약 600,000개, 약 1,000 내지 약 400,000개, 약 1,000 내지 약 200,000개, 약 1,000 내지 약 100,000개, 약 1,000 내지 약 80,000개, 약 1,000 내지 약 75,000개, 약 1,000 내지 약 70,000개, 약 1,000 내지 약 65,000개, 약 1,000 내지 약 60,000개, 약 1,000 내지 약 55,000개, 약 1,000 내지 약 50,000개, 약 1,000 내지 약 45,000개, 약 1,000 내지 약 40,000개, 약 1,000 내지 약 35,000개, 약 1,000 내지 약 30,000개, 약 1,000 내지 약 25,000개, 약 1,000 내지 약 20,000개, 약 1,000 내지 약 15,000개, 약 1,000 내지 약 10,000개, 약 1,000 내지 약 7,500개, 약 1,000 내지 약 5,000개, 약 1,000 내지 약 4,000개, 약 1,000 내지 약 3,000개, 약 1,000 내지 약 2,000개, 약 2,000 내지 약 10,000,000개, 약 2,000 내지 약 9,000,000개, 약 2,000 내지 약 8,000,000개, 약 2,000 내지 약 7,000,000개, 약 2,000 내지 약 6,000,000개, 약 2,000 내지 약 5,000,000개, 약 2,000 내지 약 4,000,000개, 약 2,000 내지 약 3,000,000개, 약 2,000 내지 약 2,000,000개, 약 2,000 내지 약 1,000,000개, 약 2,000 내지 약 800,000개, 약 2,000 내지 약 600,000개, 약 2,000 내지 약 400,000개, 약 2,000 내지 약 200,000개, 약 2,000 내지 약 100,000개, 약 2,000 내지 약 80,000개, 약 2,000 내지 약 75,000개, 약 2,000 내지 약 70,000개, 약 2,000 내지 약 65,000개, 약 2,000 내지 약 60,000개, 약 2,000 내지 약 55,000개, 약 2,000 내지 약 50,000개, 약 2,000 내지 약 45,000개, 약 2,000 내지 약 40,000개, 약 2,000 내지 약 35,000개, 약 2,000 내지 약 30,000개, 약 2,000 내지 약 25,000개, 약 2,000 내지 약 20,000개, 약 2,000 내지 약 15,000개, 약 2,000 내지 약 10,000개, 약 2,000 내지 약 7,500개, 약 2,000 내지 약 5,000개, 약 2,000 내지 약 4,000개, 약 2,000 내지 약 3,000개, 약 3,000 내지 약 10,000,000개, 약 3,000 내지 약 9,000,000개, 약 3,000 내지 약 8,000,000개, 약 3,000 내지 약 7,000,000개, 약 3,000 내지 약 6,000,000개, 약 3,000 내지 약 5,000,000개, 약 3,000 내지 약 4,000,000개, 약 3,000 내지 약 3,000,000개, 약 3,000 내지 약 2,000,000개, 약 3,000 내지 약 1,000,000개, 약 3,000 내지 약 800,000개, 약 3,000 내지 약 600,000개, 약 3,000 내지 약 400,000개, 약 3,000 내지 약 200,000개, 약 3,000 내지 약 100,000개, 약 3,000 내지 약 80,000개, 약 3,000 내지 약 75,000개, 약 3,000 내지 약 70,000개, 약 3,000 내지 약 65,000개, 약 3,000 내지 약 60,000개, 약 3,000 내지 약 55,000개, 약 3,000 내지 약 50,000개, 약 3,000 내지 약 45,000개, 약 3,000 내지 약 40,000개, 약 3,000 내지 약 35,000개, 약 3,000 내지 약 30,000개, 약 3,000 내지 약 25,000개, 약 3,000 내지 약 20,000개, 약 3,000 내지 약 15,000개, 약 3,000 내지 약 10,000개, 약 3,000 내지 약 7,500개, 약 3,000 내지 약 5,000개, 약 3,000 내지 약 4,000개, 약 4,000 내지 약 10,000,000개, 약 4,000 내지 약 9,000,000개, 약 4,000 내지 약 8,000,000개, 약 4,000 내지 약 7,000,000개, 약 4,000 내지 약 6,000,000개, 약 4,000 내지 약 5,000,000개, 약 4,000 내지 약 4,000,000개, 약 4,000 내지 약 3,000,000개, 약 4,000 내지 약 2,000,000개, 약 4,000 내지 약 1,000,000개, 약 4,000 내지 약 800,000개, 약 4,000 내지 약 600,000개, 약 4,000 내지 약 400,000개, 약 4,000 내지 약 200,000개, 약 4,000 내지 약 100,000개, 약

4,000 내지 약 80,000개, 약 4,000 내지 약 75,000개, 약 4,000 내지 약 70,000개, 약 4,000 내지 약 65,000개, 약 4,000 내지 약 60,000개, 약 4,000 내지 약 55,000개, 약 4,000 내지 약 50,000개, 약 4,000 내지 약 45,000개, 약 4,000 내지 약 40,000개, 약 4,000 내지 약 35,000개, 약 4,000 내지 약 30,000개, 약 4,000 내지 약 25,000개, 약 4,000 내지 약 20,000개, 약 4,000 내지 약 15,000개, 약 4,000 내지 약 10,000개, 약 4,000 내지 약 7,500개, 약 4,000 내지 약 5,000개, 약 5,000 내지 약 10,000,000개, 약 5,000 내지 약 9,000,000개, 약 5,000 내지 약 8,000,000개, 약 5,000 내지 약 7,000,000개, 약 5,000 내지 약 6,000,000개, 약 5,000 내지 약 5,000,000개, 약 5,000 내지 약 4,000,000개, 약 5,000 내지 약 3,000,000개, 약 5,000 내지 약 2,000,000개, 약 5,000 내지 약 1,000,000개, 약 5,000 내지 약 800,000개, 약 5,000 내지 약 600,000개, 약 5,000 내지 약 400,000개, 약 5,000 내지 약 200,000개, 약 5,000 내지 약 100,000개, 약 5,000 내지 약 80,000개, 약 5,000 내지 약 75,000개, 약 5,000 내지 약 70,000개, 약 5,000 내지 약 65,000개, 약 5,000 내지 약 60,000개, 약 5,000 내지 약 55,000개, 약 5,000 내지 약 50,000개, 약 5,000 내지 약 45,000개, 약 5,000 내지 약 40,000개, 약 5,000 내지 약 35,000개, 약 5,000 내지 약 30,000개, 약 5,000 내지 약 25,000개, 약 5,000 내지 약 20,000개, 약 5,000 내지 약 15,000개, 약 5,000 내지 약 10,000개, 약 5,000 내지 약 7,500개, 약 7,500 내지 약 10,000,000개, 약 7,500 내지 약 9,000,000개, 약 7,500 내지 약 8,000,000개, 약 7,500 내지 약 7,000,000개, 약 7,500 내지 약 6,000,000개, 약 7,500 내지 약 5,000,000개, 약 7,500 내지 약 4,000,000개, 약 7,500 내지 약 3,000,000개, 약 7,500 내지 약 2,000,000개, 약 7,500 내지 약 1,000,000개, 약 7,500 내지 약 800,000개, 약 7,500 내지 약 600,000개, 약 7,500 내지 약 400,000개, 약 7,500 내지 약 200,000개, 약 7,500 내지 약 100,000개, 약 7,500 내지 약 80,000개, 약 7,500 내지 약 75,000개, 약 7,500 내지 약 70,000개, 약 7,500 내지 약 65,000개, 약 7,500 내지 약 60,000개, 약 7,500 내지 약 55,000개, 약 7,500 내지 약 50,000개, 약 7,500 내지 약 45,000개, 약 7,500 내지 약 40,000개, 약 7,500 내지 약 35,000개, 약 7,500 내지 약 30,000개, 약 7,500 내지 약 25,000개, 약 7,500 내지 약 20,000개, 약 7,500 내지 약 15,000개, 약 7,500 내지 약 10,000개, 약 10,000 내지 약 10,000,000개, 약 10,000 내지 약 9,000,000개, 약 10,000 내지 약 8,000,000개, 약 10,000 내지 약 7,000,000개, 약 10,000 내지 약 6,000,000개, 약 10,000 내지 약 5,000,000개, 약 10,000 내지 약 4,000,000개, 약 10,000 내지 약 3,000,000개, 약 10,000 내지 약 2,000,000개, 약 10,000 내지 약 1,000,000개, 약 10,000 내지 약 800,000개, 약 10,000 내지 약 600,000개, 약 10,000 내지 약 400,000개, 약 10,000 내지 약 200,000개, 약 10,000 내지 약 100,000개, 약 10,000 내지 약 80,000개, 약 10,000 내지 약 75,000개, 약 10,000 내지 약 70,000개, 약 10,000 내지 약 65,000개, 약 10,000 내지 약 60,000개, 약 10,000 내지 약 55,000개, 약 10,000 내지 약 50,000개, 약 10,000 내지 약 45,000개, 약 10,000 내지 약 40,000개, 약 10,000 내지 약 35,000개, 약 10,000 내지 약 30,000개, 약 10,000 내지 약 25,000개, 약 10,000 내지 약 20,000개, 약 10,000 내지 약 15,000개, 약 15,000 내지 약 10,000,000개, 약 15,000 내지 약 9,000,000개, 약 15,000 내지 약 8,000,000개, 약 15,000 내지 약 7,000,000개, 약 15,000 내지 약 6,000,000개, 약 15,000 내지 약 5,000,000개, 약 15,000 내지 약 4,000,000개, 약 15,000 내지 약 3,000,000개, 약 15,000 내지 약 2,000,000개, 약 15,000 내지 약 1,000,000개, 약 15,000 내지 약 800,000개, 약 15,000 내지 약 600,000개, 약 15,000 내지 약 400,000개, 약 15,000 내지 약 200,000개, 약 15,000 내지 약 100,000개, 약 15,000 내지 약 80,000개, 약 15,000 내지 약 75,000개, 약 15,000 내지 약 70,000개, 약 15,000 내지 약 65,000개, 약 15,000 내지 약 60,000개, 약 15,000 내지 약 55,000개, 약 15,000 내지 약 50,000개, 약 15,000 내지 약 45,000개, 약 15,000 내지 약 40,000개, 약 15,000 내지 약 35,000개, 약 15,000 내지 약 30,000개, 약 15,000 내지 약 25,000개, 약 15,000 내지 약 20,000개, 약 20,000 내지 약 10,000,000개, 약 20,000 내지 약 9,000,000개, 약 20,000 내지 약 8,000,000개, 약 20,000 내지 약 7,000,000개, 약 20,000 내지 약 6,000,000개, 약 20,000 내지 약 5,000,000개, 약 20,000 내지 약 4,000,000개, 약 20,000 내지 약 3,000,000개, 약 20,000 내지 약 2,000,000개, 약 20,000 내지 약 1,000,000개, 약 20,000 내지 약 800,000개, 약 20,000 내지 약 600,000개, 약 20,000 내지 약 400,000개, 약 20,000 내지 약 200,000개, 약 20,000 내지 약 100,000개, 약 20,000 내지 약 80,000개, 약 20,000 내지 약 75,000개, 약 20,000 내지 약 70,000, 약 20,000 내지 약 65,000개, 약 210,000 내지 약 60,000개, 약 20,000 내지 약 55,000개, 약 20,000 내지 약 50,000개, 약 20,000 내지 약 45,000개, 약 20,000 내지 약 40,000개, 약 20,000 내지 약 35,000개, 약 20,000 내지 약 30,000개, 약 20,000 내지 약 25,000개, 약 25,000 내지 약 10,000,000개, 약 25,000 내지 약 9,000,000개, 약 25,000 내지 약 8,000,000개, 약 25,000 내지 약 7,000,000개, 약 25,000 내지 약 6,000,000개, 약 25,000 내지 약 5,000,000개, 약 25,000 내지 약 4,000,000개, 약 25,000 내지 약 3,000,000개, 약 25,000 내지 약 2,000,000개, 약 25,000 내지 약 1,000,000개, 약 25,000 내지 약 800,000개, 약 25,000 내지 약 600,000개, 약 25,000 내지 약 400,000개, 약 25,000 내지 약 200,000개, 약 25,000 내지 약 100,000개, 약 25,000 내지 약 80,000개, 약 25,000 내지 약 75,000개, 약 25,000 내지 약

70,000개, 약 25,000 내지 약 65,000개, 약 25,000 내지 약 60,000개, 약 25,000 내지 약 55,000개, 약 25,000 내지 약 50,000개, 약 25,000 내지 약 45,000개, 약 25,000 내지 약 40,000개, 약 25,000 내지 약 35,000개, 약 25,000 내지 약 30,000개, 약 30,000 내지 약 10,000,000개, 약 30,000 내지 약 9,000,000개, 약 30,000 내지 약 8,000,000개, 약 30,000 내지 약 7,000,000개, 약 30,000 내지 약 6,000,000개, 약 30,000 내지 약 5,000,000개, 약 30,000 내지 약 4,000,000개, 약 30,000 내지 약 3,000,000개, 약 30,000 내지 약 2,000,000개, 약 30,000 내지 약 1,000,000개, 약 30,000 내지 약 800,000개, 약 30,000 내지 약 600,000개, 약 30,000 내지 약 400,000개, 약 30,000 내지 약 200,000개, 약 30,000 내지 약 100,000개, 약 30,000 내지 약 80,000개, 약 30,000 내지 약 75,000개, 약 30,000 내지 약 70,000개, 약 30,000 내지 약 65,000개, 약 30,000 내지 약 60,000개, 약 30,000 내지 약 55,000개, 약 30,000 내지 약 50,000개, 약 30,000 내지 약 45,000개, 약 30,000 내지 약 40,000개, 약 30,000 내지 약 35,000개, 약 35,000 내지 약 10,000,000개, 약 35,000 내지 약 9,000,000개, 약 35,000 내지 약 8,000,000개, 약 35,000 내지 약 7,000,000개, 약 35,000 내지 약 6,000,000개, 약 35,000 내지 약 5,000,000개, 약 35,000 내지 약 4,000,000개, 약 35,000 내지 약 3,000,000개, 약 35,000 내지 약 2,000,000개, 약 35,000 내지 약 1,000,000개, 약 35,000 내지 약 800,000개, 약 35,000 내지 약 600,000개, 약 35,000 내지 약 400,000개, 약 35,000 내지 약 200,000개, 약 35,000 내지 약 100,000개, 약 35,000 내지 약 80,000개, 약 35,000 내지 약 75,000개, 약 35,000 내지 약 70,000개, 약 35,000 내지 약 65,000개, 약 35,000 내지 약 60,000개, 약 35,000 내지 약 55,000개, 약 35,000 내지 약 50,000개, 약 35,000 내지 약 45,000개, 약 35,000 내지 약 40,000개, 약 40,000 내지 약 10,000,000개, 약 40,000 내지 약 9,000,000개, 약 40,000 내지 약 8,000,000개, 약 40,000 내지 약 7,000,000개, 약 40,000 내지 약 6,000,000개, 약 40,000 내지 약 5,000,000개, 약 40,000 내지 약 4,000,000개, 약 40,000 내지 약 3,000,000개, 약 40,000 내지 약 2,000,000개, 약 40,000 내지 약 1,000,000개, 약 40,000 내지 약 800,000개, 약 40,000 내지 약 600,000개, 약 40,000 내지 약 400,000개, 약 40,000 내지 약 200,000개, 약 40,000 내지 약 100,000개, 약 40,000 내지 약 80,000개, 약 40,000 내지 약 75,000개, 약 40,000 내지 약 70,000개, 약 40,000 내지 약 65,000개, 약 40,000 내지 약 60,000개, 약 40,000 내지 약 55,000개, 약 40,000 내지 약 50,000개, 약 40,000 내지 약 45,000개, 약 45,000 내지 약 10,000,000개, 약 45,000 내지 약 9,000,000개, 약 45,000 내지 약 8,000,000개, 약 45,000 내지 약 7,000,000개, 약 45,000 내지 약 6,000,000개, 약 45,000 내지 약 5,000,000개, 약 45,000 내지 약 4,000,000개, 약 45,000 내지 약 3,000,000개, 약 45,000 내지 약 2,000,000개, 약 45,000 내지 약 1,000,000개, 약 45,000 내지 약 800,000개, 약 45,000 내지 약 600,000개, 약 45,000 내지 약 400,000개, 약 45,000 내지 약 200,000개, 약 45,000 내지 약 100,000개, 약 45,000 내지 약 80,000개, 약 45,000 내지 약 75,000개, 약 45,000 내지 약 70,000개, 약 45,000 내지 약 65,000개, 약 45,000 내지 약 60,000개, 약 45,000 내지 약 55,000개, 약 45,000 내지 약 50,000개, 약 50,000 내지 약 10,000,000개, 약 50,000 내지 약 9,000,000개, 약 50,000 내지 약 8,000,000개, 약 50,000 내지 약 7,000,000개, 약 50,000 내지 약 6,000,000개, 약 50,000 내지 약 5,000,000개, 약 50,000 내지 약 4,000,000개, 약 50,000 내지 약 3,000,000개, 약 50,000 내지 약 2,000,000개, 약 50,000 내지 약 1,000,000개, 약 50,000 내지 약 800,000개, 약 50,000 내지 약 600,000개, 약 50,000 내지 약 400,000개, 약 50,000 내지 약 200,000개, 약 50,000 내지 약 100,000개, 약 50,000 내지 약 80,000개, 약 50,000 내지 약 75,000개, 약 50,000 내지 약 70,000개, 약 50,000 내지 약 65,000개, 약 50,000 내지 약 60,000개, 약 50,000 내지 약 55,000개, 약 55,000 내지 약 10,000,000개, 약 55,000 내지 약 9,000,000개, 약 55,000 내지 약 8,000,000개, 약 55,000 내지 약 7,000,000개, 약 55,000 내지 약 6,000,000개, 약 55,000 내지 약 5,000,000개, 약 55,000 내지 약 4,000,000개, 약 55,000 내지 약 3,000,000개, 약 55,000 내지 약 2,000,000개, 약 55,000 내지 약 1,000,000개, 약 55,000 내지 약 800,000개, 약 55,000 내지 약 600,000개, 약 55,000 내지 약 400,000개, 약 55,000 내지 약 200,000개, 약 55,000 내지 약 100,000개, 약 55,000 내지 약 80,000개, 약 55,000 내지 약 75,000개, 약 55,000 내지 약 70,000개, 약 55,000 내지 약 65,000개, 약 55,000 내지 약 60,000개, 약 60,000 내지 약 10,000,000개, 약 60,000 내지 약 9,000,000개, 약 60,000 내지 약 8,000,000개, 약 60,000 내지 약 7,000,000개, 약 60,000 내지 약 6,000,000개, 약 60,000 내지 약 5,000,000개, 약 60,000 내지 약 4,000,000개, 약 60,000 내지 약 3,000,000개, 약 60,000 내지 약 2,000,000개, 약 60,000 내지 약 1,000,000개, 약 60,000 내지 약 800,000개, 약 60,000 내지 약 600,000개, 약 60,000 내지 약 400,000개, 약 60,000 내지 약 200,000개, 약 60,000 내지 약 100,000개, 약 60,000 내지 약 80,000개, 약 60,000 내지 약 75,000개, 약 60,000 내지 약 70,000개, 약 60,000 내지 약 65,000개, 약 65,000 내지 약 10,000,000개, 약 65,000 내지 약 9,000,000개, 약 65,000 내지 약 8,000,000개, 약 65,000 내지 약 7,000,000개, 약 65,000 내지 약 6,000,000개, 약 65,000 내지 약 5,000,000개, 약 65,000 내지 약 4,000,000개, 약 65,000 내지 약 3,000,000개, 약 65,000 내지 약 2,000,000개, 약 65,000 내지 약 1,000,000개, 약 65,000 내지 약 800,000개, 약 65,000 내지 약 600,000개,

약 65,000 내지 약 400,000개, 약 65,000 내지 약 200,000개, 약 65,000 내지 약 100,000개, 약 65,000 내지 약 80,000개, 약 65,000 내지 약 75,000개, 약 65,000 내지 약 70,000개, 약 70,000 내지 약 10,000,000개, 약 70,000 내지 약 9,000,000개, 약 70,000 내지 약 8,000,000개, 약 70,000 내지 약 7,000,000개, 약 70,000 내지 약 6,000,000개, 약 70,000 내지 약 5,000,000개, 약 70,000 내지 약 4,000,000개, 약 70,000 내지 약 3,000,000개, 약 70,000 내지 약 2,000,000개, 약 70,000 내지 약 1,000,000개, 약 70,000 내지 약 800,000개, 약 70,000 내지 약 600,000개, 약 70,000 내지 약 400,000개, 약 70,000 내지 약 200,000개, 약 70,000 내지 약 100,000개, 약 70,000 내지 약 90,000개, 약 70,000 내지 약 80,000개, 약 80,000 내지 약 10,000,000개, 약 80,000 내지 약 9,000,000개, 약 80,000 내지 약 8,000,000개, 약 80,000 내지 약 7,000,000개, 약 80,000 내지 약 6,000,000개, 약 80,000 내지 약 5,000,000개, 약 80,000 내지 약 4,000,000개, 약 80,000 내지 약 3,000,000개, 약 80,000 내지 약 2,000,000개, 약 80,000 내지 약 1,000,000개, 약 80,000 내지 약 800,000개, 약 80,000 내지 약 600,000개, 약 80,000 내지 약 400,000개, 약 80,000 내지 약 200,000개, 약 80,000 내지 약 100,000개, 약 80,000 내지 약 90,000개, 약 90,000 내지 약 10,000,000개, 약 90,000 내지 약 9,000,000개, 약 90,000 내지 약 8,000,000개, 약 90,000 내지 약 7,000,000개, 약 90,000 내지 약 6,000,000개, 약 90,000 내지 약 5,000,000개, 약 90,000 내지 약 4,000,000개, 약 90,000 내지 약 3,000,000개, 약 90,000 내지 약 2,000,000개, 약 90,000 내지 약 1,000,000개, 약 90,000 내지 약 800,000개, 약 90,000 내지 약 600,000개, 약 90,000 내지 약 400,000개, 약 90,000 내지 약 200,000개, 약 90,000 내지 약 100,000개, 약 100,000 내지 약 10,000,000개, 약 100,000 내지 약 9,000,000개, 약 100,000 내지 약 8,000,000개, 약 100,000 내지 약 7,000,000개, 약 100,000 내지 약 6,000,000개, 약 100,000 내지 약 5,000,000개, 약 100,000 내지 약 4,000,000개, 약 100,000 내지 약 3,000,000개, 약 100,000 내지 약 2,000,000개, 약 100,000 내지 약 1,000,000개, 약 100,000 내지 약 800,000개, 약 100,000 내지 약 600,000개, 약 100,000 내지 약 400,000개, 약 100,000 내지 약 200,000개, 약 200,000 내지 약 10,000,000개, 약 200,000 내지 약 9,000,000개, 약 200,000 내지 약 8,000,000개, 약 200,000 내지 약 7,000,000개, 약 200,000 내지 약 6,000,000개, 약 200,000 내지 약 5,000,000개, 약 200,000 내지 약 4,000,000개, 약 200,000 내지 약 3,000,000개, 약 200,000 내지 약 2,000,000개, 약 200,000 내지 약 1,000,000개, 약 200,000 내지 약 800,000개, 약 200,000 내지 약 600,000개, 약 200,000 내지 약 400,000개, 약 400,000 내지 약 10,000,000개, 약 400,000 내지 약 9,000,000개, 약 400,000 내지 약 8,000,000개, 약 400,000 내지 약 7,000,000개, 약 400,000 내지 약 6,000,000개, 약 400,000 내지 약 5,000,000개, 약 400,000 내지 약 4,000,000개, 약 400,000 내지 약 3,000,000개, 약 400,000 내지 약 2,000,000개, 약 400,000 내지 약 1,000,000개, 약 400,000 내지 약 800,000개, 약 400,000 내지 약 600,000개, 약 600,000 내지 약 10,000,000개, 약 600,000 내지 약 9,000,000개, 약 600,000 내지 약 8,000,000개, 약 600,000 내지 약 7,000,000개, 약 600,000 내지 약 6,000,000개, 약 600,000 내지 약 5,000,000개, 약 600,000 내지 약 4,000,000개, 약 600,000 내지 약 3,000,000개, 약 600,000 내지 약 2,000,000개, 약 600,000 내지 약 1,000,000개, 약 600,000 내지 약 800,000개, 약 800,000 내지 약 10,000,000개, 약 800,000 내지 약 9,000,000개, 약 800,000 내지 약 8,000,000개, 약 800,000 내지 약 7,000,000개, 약 800,000 내지 약 6,000,000개, 약 800,000 내지 약 5,000,000개, 약 800,000 내지 약 4,000,000개, 약 800,000 내지 약 3,000,000개, 약 800,000 내지 약 2,000,000개, 약 800,000 내지 약 1,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 9,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 8,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 7,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 6,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 5,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 4,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 3,000,000개, 약 1,000,000 내지 약 2,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 9,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 8,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 7,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 6,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 5,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 4,000,000개, 약 2,000,000 내지 약 3,000,000개, 약 3,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 3,000,000 내지 약 9,000,000개, 약 3,000,000 내지 약 8,000,000개, 약 3,000,000 내지 약 7,000,000개, 약 3,000,000 내지 약 6,000,000개, 약 3,000,000 내지 약 5,000,000개, 약 3,000,000 내지 약 4,000,000개, 약 4,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 4,000,000 내지 약 9,000,000개, 약 4,000,000 내지 약 8,000,000개, 약 4,000,000 내지 약 7,000,000개, 약 4,000,000 내지 약 6,000,000개, 약 4,000,000 내지 약 5,000,000개, 약 5,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 5,000,000 내지 약 9,000,000개, 약 5,000,000 내지 약 8,000,000개, 약 5,000,000 내지 약 7,000,000개, 약 5,000,000 내지 약 6,000,000개, 약 6,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 6,000,000 내지 약 9,000,000개, 약 6,000,000 내지 약 8,000,000개, 약 6,000,000 내지 약 7,000,000개, 약 7,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 7,000,000 내지 약 9,000,000개, 약 7,000,000 내지 약 8,000,000개, 약 8,000,000 내지 약 10,000,000개, 약 8,000,000 내지 약 9,000,000개, 또는 약 9,000,000 내지 약 10,000,000개의 MET를 가질 수 있다.

[0074] "항원 밀도"란 말은 표적 포유류 세포의 표면에 존재하는 MET의 수 또는 특정 유형의 표적 포유류 세포 집단의 표면에 존재하는 MET의 평균 수를 의미한다. 이는, 예를 들어 Quantibright 비드 키트 또는 방사성 표지(예를 들어 BD Biosciences PE Phycoerythrin Fluorescence Quantitation Kit, 카탈로그 #340495)를 사용해 측정할 수 있다.

[0075] "히스티딘으로 치환된 아미노산"이란 말은 기준 폴리펩티드 서열에서 히스티딘이 아닌 아미노산 잔기가 히스티딘으로 치환된 것을 의미한다. 기준 폴리펩티드 내의 아미노산 잔기를 히스티딘으로 치환하는 비제한적인 방법이 본원에 기술된다. 기준 폴리펩티드 내의 아미노산 잔기를 히스티딘으로 치환하는 추가의 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0076] "알라닌으로 치환된 아미노산"이란 말은 기준 폴리펩티드 서열에서 히스티딘인 아미노산 잔기가 알라닌으로 치환된 것을 의미한다. 기준 폴리펩티드 내의 히스티딘을 알라닌으로 치환하는 비제한적인 방법이 본원에 기술된다. 기준 폴리펩티드 내의 히스티딘을 알라닌으로 치환하는 추가의 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0077] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에서 사용하기 위한 방법 및 물질이 본원에 기술되며; 당업계에 공지된 다른 적절한 방법 및 물질이 사용될 수도 있다. 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하도록 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 엔트리, 및 기타 참조 문헌은 그 전체가 참조로서 통합된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선한다.

[0078] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 도면, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0079] **도 1a~1c: Detroit 562 세포에서 에미베투주맙(EMIBETUZUMAB) 및 P3D12의 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체의 내재화 및 엔도리소좀 전달.** MYT4826(에미베투주맙) 및 MYT4325(P3D12)(중쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체)를, 표시된 시점 및 항체의 최종 농도에서 Incucyte Human FabFluor-pH 적색 항체 표지화 시약을 사용하여 Detroit 562 세포에 대한 내재화에 대해 검정하였다. 내재화 및 엔도리소좀 전달의 배수 증가는 각 변이체 위에 숫자로 표시되어 있다. 모든 변이체는 TH 및 YTE 치환 포맷을 포함한다.

도 2: 바이오층 간섭에 의한, MET에 대한 텔리소투주맙의 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체의 결합. MYT4953(중쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체)를 항-인간 Fc 바이오센서 상에 포획하고, pH 7.4에서 MET와 결합시켰다. 해리는 pH 7.4(검은색 트레이스) 또는 pH 5.4(회색 트레이스)에서 이루어진 것이다. 모든 변이체는 TH 및 YTE 치환 포맷을 포함한다.

도 3a 내지 도 3c: 바이오층 간섭에 의한, MET에 대한 P3D12의 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체의 결합. MYT4312, MYT4313, 및 MYT4325(중쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체)를 항-인간 Fc 바이오센서 상에 포획하고, 도면에 명시된 바와 같이 낮은 pH 또는 높은 pH에서 MET와 결합시켰다. 모든 변이체는 TH 및 YTE 치환 포맷을 포함한다.

도 4a 내지 도 4d: 바이오층 간섭에 의한, MET에 대한 P3D12 및 에미베투주맙의 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체의 결합. MYT5344, MYT5351, MYT5367, 및 MYT4826(경쇄 히스티딘 및 알라진 스캐닝 변이체 또는 경쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체)을 중쇄 히스티딘 및 알라닌 스캐닝 변이체 또는 중쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체와 조합한 페어링된 중쇄 및 경쇄 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체를 항-인간 Fc 바이오센서 상에 포획하고, pH 7.4에서 MET와 결합시켰다. 해리는 pH 7.4(검은색 트레이스) 또는 pH 5.4(회색 트레이스)에서 이루어진 것이다. 모든 변이체는 TH 및 YTE 치환 포맷을 포함한다.

도 5: 열거된 가변 중쇄 서열 및 가변 경쇄 서열을 갖는 상이한 시험된 항체의 표.

도 6: Detroit 562 세포에서 MYT 변이체의 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체의 내재화 및 엔도리소좀 전달.

MYT4826 , MYT4827, MYT4837, MYT4325, MYT5351, MYT4312, MYT5309, MYT4849, MYTH4888, MYT5344, MYT4313, MYT5367, MYT4942, MYT4953, 및 MYT4940(중쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체)를, 표시된 시점 및 항체의 최종 농도에서 Incucyte Human FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약을 사용하여 Detroit 562 세포에 대한 내재화에 대해 검정하였다. 내재화 및 엔도리소좀 전달의 배수 증가는 각 변이체 옆에 숫자로 표시되어

있다. 모든 변이체는 TH 및 YTE 치환 포맷을 포함한다.

도 7a~7g: 바이오층 간섭에 의한, MET에 대한 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체의 결합.

MYT4940, MYT4942, MYT4888, MYT4827, MYT4837, MYT4849, 및 MYT5309(경쇄 히스티딘 및 알라진 스캐닝 변이체 또는 경쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체)을 중쇄 히스티딘 및 알라닌 스캐닝 변이체 또는 중쇄 조합 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체와 조합한 페어링된 중쇄 및 경쇄 히스티딘 스캐닝 및 알라닌 스캐닝 변이체를 항-인간 Fc 바이오센서 상에 포획하고, pH 7.4에서 MET와 결합시켰다. 흑색 궤적은 pH 7.4를 나타내고, 적색 궤적은 7.4에서의 결합에 이어서 pH 6.4에서의 해리를 나타내고, 주황색 궤적은 pH 6.4를 나타낸다. 모든 변이체는 TH 및 YTE 치환 포맷을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0080] 표적 포유류 세포의 표면에 제시된 MET 또는 MET의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 항체가 본원에 제공되며, 여기서 (a) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서의 해리 속도는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 해리 속도보다 빠르고/빠르거나; (b) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서의 해리 상수(K_D)는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 K_D보다 크다. 이들 항체의 일부 예에서, 항체는 표적 포유류 세포에 의해 내재화된 후 표적 포유류 세포 내에서 분해된다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예는 접합된 독소, 방사성 동위원소, 약물, 또는 소분자(예를 들어, 형광단 또는 염료)를 추가로 포함할 수 있다.

[0081] 또한, 표적 포유류 세포의 표면에 제시된 MET 또는 MET의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 항체로서, 접합된 독소, 방사성 동위원소, 약물, 또는 소분자를 포함하는 항체가 제공되며, 여기서 (a) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서의 해리 속도는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 해리 속도보다 빠르고/빠르거나; 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서의 해리 상수(K_D)는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 K_D보다 크며; (b) 항체를 포함하는 조성물은 다음 중 하나 이상을 (예를 들어 둘 이상을) 가능하게 한다: 동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포에서 독성 유리를 증가시키는 것 (예를 들어 검출 가능하게 증가시키는 것); 동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 세포 살해를 증가시키는 것 (예를 들어 검출 가능하게 증가시키는 것); 및 동일한 양의 대조군 항체를 포함하는 조성물과 비교했을 때 엔도리소좀 전달을 증가시키는 것 (예를 들어 검출 가능하게 증가시키는 것).

[0082] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 텔리소투주맙의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고/하거나 텔리소투주맙의 중쇄 CH1-CH2-CH3 도메인 및/또는 C_L 도메인에서 더 많은 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 에미베투주맙의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고 에미베투주맙의 중쇄 CH1-CH2-CH3 도메인 및/또는 C_L 도메인에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 P3D12 항-cMET의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고 P3D12-cMet의 중쇄 CH1-CH2-CH3 도메인 및/또는 C_L 도메인에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0083] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 다음을 포함한다: (a) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인: (i) 서열번호 5 및 서열번호 6, (ii) 서열번호 7 및 서열번호 8, (iii) 서열번호 9 및 서열번호 10, (iv) 서열번호 11 및 서열번호 12, (v) 서열번호 13 및 서열번호 14, (vi) 서열번호 15 및 서열번호 16, (vii) 서열번호 17 및 서열번호 18, (viii) 서열번호 19 및 서열번호 20, (ix) 서열번호 21 및 서열번호 22, (x) 서열번호 23 및 서열번호 24, (xi) 서열번호 25 및 서열번호 26, (xii) 서열번호 27 및 서열번호 28, (xiii) 서열번호 29 및 서열번호 30, (xiv) 서열번호 31 및 서열번호 32, (xv) 서열번호 33 및 서열번호 34; 및 (b) 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열로서, 다음을 포함하는 서열: (i) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; (ii) 아미노산 위치 135에서 티로신으로의 메티오닌으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 311에서 메티오닌의 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴으로의 세린으로의 치환; (iv) 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열로서, 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는 서열.

[0084] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 35 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 43 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 51 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 59 및 서열번호 65, (v) 서열번호 67 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 75 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 83 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 91 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 99 및 서열번호 105, (x) 서열번호 107 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 115 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 123 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 131 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 139 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 147 및 서열번호 153.

[0085] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 36 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 44 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 52 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 60 및 서열번호 65, (v) 서열번호 68 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 76 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 84 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 92 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 100 및 서열번호 105, (x) 서열번호 108 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 116 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 124 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 132 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 140 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 148 및 서열번호 153.

[0086] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 37 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 45 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 53 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 61 및 서열번호 65, (v) 서열번호 69 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 77 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 85 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 93 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 101 및 서열번호 105, (x) 서열번호 109 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 117 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 125 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 133 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 141 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 149 및 서열번호 153.

[0087] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 35 및 서열번호 42, (ii) 서열번호 43 및 서열번호 50, (iii) 서열번호 51 및 서열번호 58, (iv) 서열번호 59 및 서열번호 66, (v) 서열번호 67 및 서열번호 74, (vi) 서열번호 75 및 서열번호 82, (vii) 서열번호 83 및 서열번호 90, (viii) 서열번호 91 및 서열번호 98, (ix) 서열번호 99 및 서열번호 106, (x) 서열번호 107 및 서열번호 114, (xi) 서열번호 115 및 서열번호 122, (xii) 서열번호 123 및 서열번호 130, (xiii) 서열번호 131 및 서열번호 138, (xiv) 서열번호 139 및 서열번호 146, 또는 (xv) 서열번호 147 및 서열번호 154.

[0088] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 36 및 서열번호 42, (ii) 서열번호 44 및 서열번호 50, (iii) 서열번호 52 및 서열번호 58, (iv) 서열번호 60 및 서열번호 66, (v) 서열번호 68 및 서열번호 74, (vi) 서열번호 76 및 서열번호 82, (vii) 서열번호 84 및 서열번호 90, (viii) 서열번호 92 및 서열번호 98, (ix) 서열번호 100 및 서열번호 106, (x) 서열번호 108 및 서열번호 114, (xi) 서열번호 116 및 서열번호 122, (xii) 서열번호 124 및 서열번호 130, (xiii) 서열번호 132 및 서열번호 138, (xiv) 서열번호 140 및 서열번호 146, 또는 (xv) 서열번호 148 및 서열번호 154.

[0089] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은

아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 37 및 서열번호 42, (ii) 서열번호 45 및 서열번호 50, (iii) 서열번호 53 및 서열번호 58, (iv) 서열번호 61 및 서열번호 66, (v) 서열번호 69 및 서열번호 74, (vi) 서열번호 77 및 서열번호 82, (vii) 서열번호 85 및 서열번호 90, (viii) 서열번호 93 및 서열번호 98, (ix) 서열번호 101 및 서열번호 106, (x) 서열번호 109 및 서열번호 114, (xi) 서열번호 117 및 서열번호 122, (xii) 서열번호 125 및 서열번호 130, (xiii) 서열번호 133 및 서열번호 138, (xiv) 서열번호 141 및 서열번호 146, 또는 (xv) 서열번호 149 및 서열번호 154.

[0090] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 38 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 46 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 54 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 62 및 서열번호 65, (v) 서열번호 70 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 78 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 86 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 94 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 102 및 서열번호 105, (x) 서열번호 110 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 118 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 126 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 134 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 142 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 150 및 서열번호 153.

[0091] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 39 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 47 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 55 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 63 및 서열번호 65, (v) 서열번호 71 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 79 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 87 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 95 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 103 및 서열번호 105, (x) 서열번호 111 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 119 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 127 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 135 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 143 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 151 및 서열번호 153.

[0092] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 40 및 서열번호 41, (ii) 서열번호 48 및 서열번호 49, (iii) 서열번호 56 및 서열번호 57, (iv) 서열번호 64 및 서열번호 65, (v) 서열번호 72 및 서열번호 73, (vi) 서열번호 80 및 서열번호 81, (vii) 서열번호 88 및 서열번호 89, (viii) 서열번호 96 및 서열번호 97, (ix) 서열번호 104 및 서열번호 105, (x) 서열번호 112 및 서열번호 113, (xi) 서열번호 120 및 서열번호 121, (xii) 서열번호 128 및 서열번호 129, (xiii) 서열번호 136 및 서열번호 137, (xiv) 서열번호 144 및 서열번호 145, 또는 (xv) 서열번호 152 및 서열번호 153.

[0093] 일부 구현예에서, (a) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 항체의 해리 속도는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서 해리 속도보다 빠르지 않거나; (b) 약 4.0 내지 약 6.5의 pH에서 항체의 해리 상수(K_D)는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH에서의 K_D보다 크다.

[0094] 이러한 예에서, 항체는 다음을 포함한다: (a) 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인: (i) 서열번호 159 및 서열번호 160, (ii) 서열번호 161 및 서열번호 162, (iii) 서열번호 163 및 서열번호 164; (b) 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열로서 다음 치환(들) 중 하나 이상을 포함하는 서열: (i) 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; (ii) 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에

서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; (iii) 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및 (iv) 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함하는 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열.

[0095] 이러한 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함한다. 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 165 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 173 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 181 및 서열번호 187.

[0096] 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환. 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 166 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 174 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 182 및 서열번호 187.

[0097] 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 165 및 서열번호 172; (ii) 서열번호 173 및 서열번호 180; 또는 (iii) 서열번호 181 및 서열번호 188.

[0098] 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 166 및 서열번호 172; (ii) 서열번호 174 및 서열번호 180; 또는 (iii) 서열번호 182 및 서열번호 188.

[0099] 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 및 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함하고; 서열번호 157의 경쇄 C_L 서열은 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 167 및 서열번호 172; (ii) 서열번호 175 및 서열번호 180; 또는 (iii) 서열번호 183 및 서열번호 188.

[0100] 이러한 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환, 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실, 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 이러한 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 168 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 176 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 184 및 서열번호 187.

[0101] 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환. 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 169 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 177 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 185 및 서열번호 187.

[0102] 일부 예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 중쇄 CH1-CH2-CH3 서열은 다음을 포함한다: 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환; 및 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환을 포함한다. 일부 예에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 다음 중 어느 하나의 각각이다: (i) 서열번호 170 및 서열번호 171; (ii) 서열번호 178 및 서열번호 179; 또는 (iii) 서열번호 186 및 서열번호 187.

[0103] 또한, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 치료를 필요로 하는 대상체에서 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0104] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물은 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포(예를 들어 본원에 기술된 표적 포유류 세포 중 어느 하나)에서 독성 유리를 증가(예를 들어 검출 가능하게 증가)(예를 들어 적어도 1% 증가, 적어도 2% 증가, 적어도 5% 증가, 적어도 10% 증가, 적어도 15% 증가, 적어도 20% 증가, 적어도 25% 증가, 적어도 30% 증가, 적어도 35% 증가, 적어도 40% 증가, 적어도 45% 증가, 적어도 50% 증가, 적어도 55% 증가, 적어도 60% 증가, 적어도 65% 증가, 적어도 70% 증가, 적어도 75% 증가, 적어도 80% 증가, 적어도 85% 증가, 적어도 90% 증가, 적어도 95% 증가, 적어도 100% 증가, 적어도 120% 증가, 적어도 140% 증가, 적어도 160% 증가, 적어도 180% 증가, 적어도 200% 증가, 적어도 250% 증가, 적어도 300% 증가, 적어도 350% 증가, 적어도 400% 증가, 적어도 450% 증가, 적어도 500% 증가, 적어도 1,000% 증가, 적어도 2,000% 증가, 적어도 3,000% 증가, 적어도 4,000% 증가, 적어도 5,000% 증가, 적어도 6,000% 증가, 적어도 7,000% 증가, 적어도 8,000% 증가, 적어도 9,000% 증가, 또는 적어도 10,000% 증가, 또는 약 1% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 1% 증가 내지 약 500% 증가, 약 1% 증가 내지 약 450% 증가, 약 1% 증가 내지 약 400% 증가, 약 1% 증가 내지 약 350% 증가, 약 1% 증가 내지 약 300% 증가, 약 1% 증가 내지 약 250% 증가, 약 1% 증가 내지 약 200% 증가, 약 1% 증가 내지 약 180% 증가, 약 1% 증가 내지 약 160% 증가, 약 1% 증가 내지 약 140% 증가, 약 1% 증가 내지 약 120% 증가, 약 1% 증가 내지 약 100% 증가, 약 1% 증가 내지 약 95% 증가, 약 1% 증가 내지 약 90% 증가, 약 1% 증가 내지 약 85% 증가, 약 1% 증가 내지 약 80% 증가, 약 1% 증가 내지 약 75% 증가, 약 1% 증가 내지 약 70% 증가, 약 1% 증가 내지 약 65% 증가, 약 1% 증가 내지 약 60% 증가, 약 1% 증가 내지 약 55% 증가, 약 1% 증가 내지 약 50% 증가, 약 1% 증가 내지 약 45% 증가, 약 1% 증가 내지 약 40% 증가, 약 1% 증가 내지 약 35% 증가, 약 1% 증가 내지 약 25% 증가, 약 1% 증가 내지 약 20% 증가, 약 1% 증가 내지 약 15% 증가, 약 1% 증가 내지 약 10% 증가, 약 1% 증가 내지 약 5% 증가, 약 2% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 2% 증가 내지 약 500% 증가, 약 2% 증가 내지 약 450% 증가, 약 2% 증가 내지 약 400% 증가, 약 2% 증가 내지 약 350% 증가, 약 2% 증가 내지 약 300% 증가, 약 2% 증가 내지 약 250% 증가, 약 2% 증가 내지 약 200% 증가, 약 2% 증가 내지 약 180% 증가, 약 2% 증가 내지 약 160% 증가, 약 2% 증가 내지 약 140% 증가, 약 2% 증가 내지 약 120% 증가, 약 2% 증가 내지 약 100% 증가, 약 2% 증가 내지 약 95% 증가, 약 2% 증가 내지 약 90% 증가, 약 2% 증가 내지 약 85% 증가, 약 2% 증가 내지 약 80% 증가, 약 2% 증가 내지 약 75% 증가, 약 2% 증가 내지 약 70% 증가, 약 2% 증가 내지 약 65% 증가, 약 2% 증가 내지 약 60% 증가, 약 2% 증가 내지 약 55% 증가, 약 2% 증가 내지 약 50% 증가, 약 2% 증가 내지 약 45% 증가, 약 2% 증가 내지 약 40% 증가, 약 2% 증가 내지 약 35% 증가, 약 2% 증가 내지 약 25% 증가, 약 2% 증가 내지 약 20% 증가, 약 2% 증가 내지 약 15% 증가, 약 2% 증가 내지 약 10% 증가, 약 2% 증가 내지 약 5% 증가, 약 5% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 5% 증가 내지 약 500% 증가, 약 5% 증가 내지 약 450% 증가, 약 5% 증가 내지 약 400% 증가, 약 5% 증가 내지 약 350% 증가, 약 5% 증가 내지 약 300% 증가, 약 5% 증가 내지 약 250% 증가, 약 5% 증가 내지 약 200% 증가, 약 5% 증가 내지 약 180% 증가, 약 5% 증가 내지 약 160% 증가, 약 5% 증가 내지 약 140% 증가, 약 5% 증가 내지 약 120% 증가, 약 5% 증가 내지 약 100% 증가, 약 5% 증가 내지 약 95% 증가, 약 5% 증가 내지 약 90% 증가, 약 5% 증가 내지 약 85% 증가, 약 5% 증가 내지 약 80% 증가, 약 5% 증가 내지 약 75% 증가, 약 5% 증가 내지 약 70% 증가, 약 5% 증가 내지 약 65% 증가, 약 5% 증가 내지 약 60% 증가, 약 5% 증가 내지 약 55% 증가, 약 5% 증가 내지 약 50% 증가, 약 5% 증가 내지 약 45% 증가, 약 5% 증가 내지 약 40% 증가, 약 5% 증가 내지 약 35% 증가, 약 5% 증가 내지 약 25% 증가, 약 5% 증가 내지 약 20% 증가, 약 5% 증가 내지 약 15% 증가, 약 5% 증가 내지 약 10% 증가, 약 10% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 10% 증가

내지 약 7,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 10% 증가 내지 약 500% 증가, 약 10% 증가 내지 약 450% 증가, 약 10% 증가 내지 약 400% 증가, 약 10% 증가 내지 약 350% 증가, 약 10% 증가 내지 약 300% 증가, 약 10% 증가 내지 약 250% 증가, 약 10% 증가 내지 약 200% 증가, 약 10% 증가 내지 약 180% 증가, 약 10% 증가 내지 약 160% 증가, 약 10% 증가 내지 약 140% 증가, 약 10% 증가 내지 약 120% 증가, 약 10% 증가 내지 약 100% 증가, 약 10% 증가 내지 약 95% 증가, 약 10% 증가 내지 약 90% 증가, 약 10% 증가 내지 약 85% 증가, 약 10% 증가 내지 약 80% 증가, 약 10% 증가 내지 약 75% 증가, 약 10% 증가 내지 약 70% 증가, 약 10% 증가 내지 약 65% 증가, 약 10% 증가 내지 약 60% 증가, 약 10% 증가 내지 약 55% 증가, 약 10% 증가 내지 약 50% 증가, 약 10% 증가 내지 약 45% 증가, 약 10% 증가 내지 약 40% 증가, 약 10% 증가 내지 약 35% 증가, 약 10% 증가 내지 약 30% 증가, 약 10% 증가 내지 약 25% 증가, 약 10% 증가 내지 약 20% 증가, 약 10% 증가 내지 약 15% 증가, 약 15% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 15% 증가 내지 약 500% 증가, 약 15% 증가 내지 약 450% 증가, 약 15% 증가 내지 약 400% 증가, 약 15% 증가 내지 약 350% 증가, 약 15% 증가 내지 약 300% 증가, 약 15% 증가 내지 약 250% 증가, 약 15% 증가 내지 약 200% 증가, 약 15% 증가 내지 약 180% 증가, 약 15% 증가 내지 약 160% 증가, 약 15% 증가 내지 약 140% 증가, 약 15% 증가 내지 약 120% 증가, 약 15% 증가 내지 약 100% 증가, 약 15% 증가 내지 약 95% 증가, 약 15% 증가 내지 약 90% 증가, 약 15% 증가 내지 약 85% 증가, 약 15% 증가 내지 약 80% 증가, 약 15% 증가 내지 약 75% 증가, 약 15% 증가 내지 약 70% 증가, 약 15% 증가 내지 약 65% 증가, 약 15% 증가 내지 약 60% 증가, 약 15% 증가 내지 약 55% 증가, 약 15% 증가 내지 약 50% 증가, 약 15% 증가 내지 약 45% 증가, 약 15% 증가 내지 약 40% 증가, 약 15% 증가 내지 약 35% 증가, 약 15% 증가 내지 약 30% 증가, 약 15% 증가 내지 약 25% 증가, 약 15% 증가 내지 약 20% 증가, 약 20% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 20% 증가 내지 약 500% 증가, 약 20% 증가 내지 약 450% 증가, 약 20% 증가 내지 약 400% 증가, 약 20% 증가 내지 약 350% 증가, 약 20% 증가 내지 약 300% 증가, 약 20% 증가 내지 약 250% 증가, 약 20% 증가 내지 약 200% 증가, 약 20% 증가 내지 약 180% 증가, 약 20% 증가 내지 약 160% 증가, 약 20% 증가 내지 약 140% 증가, 약 20% 증가 내지 약 120% 증가, 약 20% 증가 내지 약 100% 증가, 약 20% 증가 내지 약 95% 증가, 약 20% 증가 내지 약 90% 증가, 약 20% 증가 내지 약 85% 증가, 약 20% 증가 내지 약 80% 증가, 약 20% 증가 내지 약 75% 증가, 약 20% 증가 내지 약 70% 증가, 약 20% 증가 내지 약 65% 증가, 약 20% 증가 내지 약 60% 증가, 약 20% 증가 내지 약 55% 증가, 약 20% 증가 내지 약 50% 증가, 약 20% 증가 내지 약 45% 증가, 약 20% 증가 내지 약 40% 증가, 약 20% 증가 내지 약 35% 증가, 약 20% 증가 내지 약 30% 증가, 약 20% 증가 내지 약 25% 증가, 약 25% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 25% 증가 내지 약 500% 증가, 약 25% 증가 내지 약 450% 증가, 약 25% 증가 내지 약 400% 증가, 약 25% 증가 내지 약 350% 증가, 약 25% 증가 내지 약 300% 증가, 약 25% 증가 내지 약 250% 증가, 약 25% 증가 내지 약 200% 증가, 약 25% 증가 내지 약 180% 증가, 약 25% 증가 내지 약 160% 증가, 약 25% 증가 내지 약 140% 증가, 약 25% 증가 내지 약 120% 증가, 약 25% 증가 내지 약 100% 증가, 약 25% 증가 내지 약 95% 증가, 약 25% 증가 내지 약 90% 증가, 약 25% 증가 내지 약 85% 증가, 약 25% 증가 내지 약 80% 증가, 약 25% 증가 내지 약 75% 증가, 약 25% 증가 내지 약 70% 증가, 약 25% 증가 내지 약 65% 증가, 약 25% 증가 내지 약 60% 증가, 약 25% 증가 내지 약 55% 증가, 약 25% 증가 내지 약 50% 증가, 약 25% 증가 내지 약 45% 증가, 약 25% 증가 내지 약 40% 증가, 약 25% 증가 내지 약 35% 증가, 약 25% 증가 내지 약 30% 증가, 약 30% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 30% 증가 내지 약 500% 증가, 약 30% 증가 내지 약 450% 증가, 약 30% 증가 내지 약 400% 증가, 약 30% 증가 내지 약 350% 증가, 약 30% 증가 내지 약 300% 증가, 약 30% 증가 내지 약 250% 증가, 약 30% 증가 내지 약 200% 증가, 약 30% 증가 내지 약 180% 증가, 약 30% 증가 내지 약 160% 증가, 약 30% 증가 내지 약 140% 증가, 약 30% 증가 내지 약

120% 증가, 약 30% 증가 내지 약 100% 증가, 약 30% 증가 내지 약 95% 증가, 약 30% 증가 내지 약 90% 증가, 약 30% 증가 내지 약 85% 증가, 약 30% 증가 내지 약 80% 증가, 약 30% 증가 내지 약 75% 증가, 약 30% 증가 내지 약 70% 증가, 약 30% 증가 내지 약 65% 증가, 약 30% 증가 내지 약 60% 증가, 약 30% 증가 내지 약 55% 증가, 약 30% 증가 내지 약 50% 증가, 약 30% 증가 내지 약 45% 증가, 약 30% 증가 내지 약 40% 증가, 약 30% 증가 내지 약 35% 증가, 약 35% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 35% 증가 내지 약 500% 증가, 약 35% 증가 내지 약 450% 증가, 약 35% 증가 내지 약 400% 증가, 약 35% 증가 내지 약 350% 증가, 약 35% 증가 내지 약 300% 증가, 약 35% 증가 내지 약 250% 증가, 약 35% 증가 내지 약 200% 증가, 약 35% 증가 내지 약 180% 증가, 약 35% 증가 내지 약 160% 증가, 약 35% 증가 내지 약 140% 증가, 약 35% 증가 내지 약 120% 증가, 약 35% 증가 내지 약 100% 증가, 약 35% 증가 내지 약 95% 증가, 약 35% 증가 내지 약 90% 증가, 약 35% 증가 내지 약 85% 증가, 약 35% 증가 내지 약 80% 증가, 약 35% 증가 내지 약 75% 증가, 약 35% 증가 내지 약 70% 증가, 약 35% 증가 내지 약 65% 증가, 약 35% 증가 내지 약 60% 증가, 약 35% 증가 내지 약 55% 증가, 약 35% 증가 내지 약 50% 증가, 약 35% 증가 내지 약 45% 증가, 약 35% 증가 내지 약 40% 증가, 약 40% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 40% 증가 내지 약 500% 증가, 약 40% 증가 내지 약 450% 증가, 약 40% 증가 내지 약 400% 증가, 약 40% 증가 내지 약 350% 증가, 약 40% 증가 내지 약 300% 증가, 약 40% 증가 내지 약 250% 증가, 약 40% 증가 내지 약 200% 증가, 약 40% 증가 내지 약 180% 증가, 약 40% 증가 내지 약 160% 증가, 약 40% 증가 내지 약 140% 증가, 약 40% 증가 내지 약 120% 증가, 약 40% 증가 내지 약 100% 증가, 약 40% 증가 내지 약 95% 증가, 약 40% 증가 내지 약 90% 증가, 약 40% 증가 내지 약 85% 증가, 약 40% 증가 내지 약 80% 증가, 약 40% 증가 내지 약 75% 증가, 약 40% 증가 내지 약 70% 증가, 약 40% 증가 내지 약 65% 증가, 약 40% 증가 내지 약 60% 증가, 약 40% 증가 내지 약 55% 증가, 약 40% 증가 내지 약 50% 증가, 약 40% 증가 내지 약 45% 증가, 약 45% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 45% 증가 내지 약 500% 증가, 약 45% 증가 내지 약 450% 증가, 약 45% 증가 내지 약 400% 증가, 약 45% 증가 내지 약 350% 증가, 약 45% 증가 내지 약 300% 증가, 약 45% 증가 내지 약 250% 증가, 약 45% 증가 내지 약 200% 증가, 약 45% 증가 내지 약 180% 증가, 약 45% 증가 내지 약 160% 증가, 약 45% 증가 내지 약 140% 증가, 약 45% 증가 내지 약 120% 증가, 약 45% 증가 내지 약 100% 증가, 약 45% 증가 내지 약 95% 증가, 약 45% 증가 내지 약 90% 증가, 약 45% 증가 내지 약 85% 증가, 약 45% 증가 내지 약 80% 증가, 약 45% 증가 내지 약 75% 증가, 약 45% 증가 내지 약 70% 증가, 약 45% 증가 내지 약 65% 증가, 약 45% 증가 내지 약 60% 증가, 약 45% 증가 내지 약 55% 증가, 약 45% 증가 내지 약 50% 증가, 약 50% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 50% 증가 내지 약 500% 증가, 약 50% 증가 내지 약 450% 증가, 약 50% 증가 내지 약 400% 증가, 약 50% 증가 내지 약 350% 증가, 약 50% 증가 내지 약 300% 증가, 약 50% 증가 내지 약 250% 증가, 약 50% 증가 내지 약 200% 증가, 약 50% 증가 내지 약 180% 증가, 약 50% 증가 내지 약 160% 증가, 약 50% 증가 내지 약 140% 증가, 약 50% 증가 내지 약 120% 증가, 약 50% 증가 내지 약 100% 증가, 약 50% 증가 내지 약 95% 증가, 약 50% 증가 내지 약 90% 증가, 약 50% 증가 내지 약 85% 증가, 약 50% 증가 내지 약 80% 증가, 약 50% 증가 내지 약 75% 증가, 약 50% 증가 내지 약 70% 증가, 약 50% 증가 내지 약 65% 증가, 약 50% 증가 내지 약 60% 증가, 약 50% 증가 내지 약 55% 증가, 약 55% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 55% 증가 내지 약 500% 증가, 약 55% 증가 내지 약 450% 증가, 약 55% 증가 내지 약 400% 증가, 약 55% 증가 내지 약 350% 증가, 약 55% 증가 내지 약 300% 증가, 약 55% 증가 내지 약 250% 증가, 약 55% 증가 내지 약 200% 증가, 약 55% 증가 내지 약 180% 증가, 약 55% 증가 내지 약 160% 증가, 약 55% 증가 내지 약 140% 증가, 약 55% 증가 내지 약 120% 증가, 약 55% 증가 내지 약 100% 증가, 약 55% 증가 내지 약 95% 증

가, 약 55% 증가 내지 약 90% 증가, 약 55% 증가 내지 약 85% 증가, 약 55% 증가 내지 약 80% 증가, 약 55% 증가 내지 약 75% 증가, 약 55% 증가 내지 약 70% 증가, 약 55% 증가 내지 약 65% 증가, 약 55% 증가 내지 약 60% 증가, 약 60% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 60% 증가 내지 약 500% 증가, 약 60% 증가 내지 약 450% 증가, 약 60% 증가 내지 약 400% 증가, 약 60% 증가 내지 약 350% 증가, 약 60% 증가 내지 약 300% 증가, 약 60% 증가 내지 약 250% 증가, 약 60% 증가 내지 약 200% 증가, 약 60% 증가 내지 약 180% 증가, 약 60% 증가 내지 약 160% 증가, 약 60% 증가 내지 약 140% 증가, 약 60% 증가 내지 약 120% 증가, 약 60% 증가 내지 약 100% 증가, 약 60% 증가 내지 약 95% 증가, 약 60% 증가 내지 약 90% 증가, 약 60% 증가 내지 약 85% 증가, 약 60% 증가 내지 약 80% 증가, 약 60% 증가 내지 약 75% 증가, 약 60% 증가 내지 약 70% 증가, 약 60% 증가 내지 약 65% 증가, 약 65% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 65% 증가 내지 약 500% 증가, 약 65% 증가 내지 약 450% 증가, 약 65% 증가 내지 약 400% 증가, 약 65% 증가 내지 약 350% 증가, 약 65% 증가 내지 약 300% 증가, 약 65% 증가 내지 약 250% 증가, 약 65% 증가 내지 약 200% 증가, 약 65% 증가 내지 약 180% 증가, 약 65% 증가 내지 약 160% 증가, 약 65% 증가 내지 약 140% 증가, 약 65% 증가 내지 약 120% 증가, 약 65% 증가 내지 약 100% 증가, 약 65% 증가 내지 약 95% 증가, 약 65% 증가 내지 약 90% 증가, 약 65% 증가 내지 약 85% 증가, 약 65% 증가 내지 약 80% 증가, 약 65% 증가 내지 약 75% 증가, 약 65% 증가 내지 약 70% 증가, 약 70% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 70% 증가 내지 약 500% 증가, 약 70% 증가 내지 약 450% 증가, 약 70% 증가 내지 약 400% 증가, 약 70% 증가 내지 약 350% 증가, 약 70% 증가 내지 약 300% 증가, 약 70% 증가 내지 약 250% 증가, 약 70% 증가 내지 약 200% 증가, 약 70% 증가 내지 약 180% 증가, 약 70% 증가 내지 약 160% 증가, 약 70% 증가 내지 약 140% 증가, 약 70% 증가 내지 약 120% 증가, 약 70% 증가 내지 약 100% 증가, 약 70% 증가 내지 약 95% 증가, 약 70% 증가 내지 약 90% 증가, 약 70% 증가 내지 약 85% 증가, 약 70% 증가 내지 약 80% 증가, 약 70% 증가 내지 약 75% 증가, 약 75% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 75% 증가 내지 약 500% 증가, 약 75% 증가 내지 약 450% 증가, 약 75% 증가 내지 약 400% 증가, 약 75% 증가 내지 약 350% 증가, 약 75% 증가 내지 약 300% 증가, 약 75% 증가 내지 약 250% 증가, 약 75% 증가 내지 약 200% 증가, 약 75% 증가 내지 약 180% 증가, 약 75% 증가 내지 약 160% 증가, 약 75% 증가 내지 약 140% 증가, 약 75% 증가 내지 약 120% 증가, 약 75% 증가 내지 약 100% 증가, 약 75% 증가 내지 약 95% 증가, 약 75% 증가 내지 약 90% 증가, 약 75% 증가 내지 약 85% 증가, 약 75% 증가 내지 약 80%, 약 80% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 80% 증가 내지 약 1,000% 증가, 증가, 약 80% 증가 내지 약 500% 증가, 약 80% 증가 내지 약 450% 증가, 약 80% 증가 내지 약 400% 증가, 약 80% 증가 내지 약 350% 증가, 약 80% 증가 내지 약 300% 증가, 약 80% 증가 내지 약 250% 증가, 약 80% 증가 내지 약 200% 증가, 약 80% 증가 내지 약 180% 증가, 약 80% 증가 내지 약 160% 증가, 약 80% 증가 내지 약 140% 증가, 약 80% 증가 내지 약 120% 증가, 약 80% 증가 내지 약 100% 증가, 약 80% 증가 내지 약 95% 증가, 약 80% 증가 내지 약 90% 증가, 약 80% 증가 내지 약 85% 증가, 약 85% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 85% 증가 내지 약 500% 증가, 약 85% 증가 내지 약 450% 증가, 약 85% 증가 내지 약 400% 증가, 약 85% 증가 내지 약 350% 증가, 약 85% 증가 내지 약 300% 증가, 약 85% 증가 내지 약 250% 증가, 약 85% 증가 내지 약 200% 증가, 약 85% 증가 내지 약 180% 증가, 약 85% 증가 내지 약 160% 증가, 약 85% 증가 내지 약 140% 증가, 약 85% 증가 내지 약 120% 증가, 약 85% 증가 내지 약 100% 증가, 약 85% 증가 내지 약 95% 증가, 약 85% 증가 내지

약 90% 증가, 약 90% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 90% 증가 내지 약 500% 증가, 약 90% 증가 내지 약 450% 증가, 약 90% 증가 내지 약 400% 증가, 약 90% 증가 내지 약 350% 증가, 약 90% 증가 내지 약 300% 증가, 약 90% 증가 내지 약 250% 증가, 약 90% 증가 내지 약 200% 증가, 약 90% 증가 내지 약 180% 증가, 약 90% 증가 내지 약 160% 증가, 약 90% 증가 내지 약 140% 증가, 약 90% 증가 내지 약 120% 증가, 약 90% 증가 내지 약 100% 증가, 약 90% 증가 내지 약 95% 증가, 약 95% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 95% 증가 내지 약 500% 증가, 약 95% 증가 내지 약 450% 증가, 약 95% 증가 내지 약 400% 증가, 약 95% 증가 내지 약 350% 증가, 약 95% 증가 내지 약 300% 증가, 약 95% 증가 내지 약 250% 증가, 약 95% 증가 내지 약 200% 증가, 약 95% 증가 내지 약 180% 증가, 약 95% 증가 내지 약 160% 증가, 약 95% 증가 내지 약 140% 증가, 약 95% 증가 내지 약 120% 증가, 약 95% 증가 내지 약 100% 증가, 약 100% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 100% 증가 내지 약 500% 증가, 약 100% 증가 내지 약 450% 증가, 약 100% 증가 내지 약 400% 증가, 약 100% 증가 내지 약 350% 증가, 약 100% 증가 내지 약 300% 증가, 약 100% 증가 내지 약 250% 증가, 약 100% 증가 내지 약 200% 증가, 약 100% 증가 내지 약 180% 증가, 약 100% 증가 내지 약 160% 증가, 약 100% 증가 내지 약 140% 증가, 약 100% 증가 내지 약 120% 증가, 약 120% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 120% 증가 내지 약 500% 증가, 약 120% 증가 내지 약 450% 증가, 약 120% 증가 내지 약 400% 증가, 약 120% 증가 내지 약 350% 증가, 약 120% 증가 내지 약 300% 증가, 약 120% 증가 내지 약 250% 증가, 약 120% 증가 내지 약 200% 증가, 약 120% 증가 내지 약 180% 증가, 약 120% 증가 내지 약 160% 증가, 약 120% 증가 내지 약 140% 증가, 약 140% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 140% 증가 내지 약 500% 증가, 약 140% 증가 내지 약 450% 증가, 약 140% 증가 내지 약 400% 증가, 약 140% 증가 내지 약 350% 증가, 약 140% 증가 내지 약 300% 증가, 약 140% 증가 내지 약 250% 증가, 약 140% 증가 내지 약 200% 증가, 약 140% 증가 내지 약 180% 증가, 약 140% 증가 내지 약 160% 증가, 약 160% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 160% 증가 내지 약 500% 증가, 약 160% 증가 내지 약 450% 증가, 약 160% 증가 내지 약 400% 증가, 약 160% 증가 내지 약 350% 증가, 약 160% 증가 내지 약 300% 증가, 약 160% 증가 내지 약 250% 증가, 약 160% 증가 내지 약 200% 증가, 약 160% 증가 내지 약 180% 증가, 약 180% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 180% 증가 내지 약 500% 증가, 약 180% 증가 내지 약 450% 증가, 약 180% 증가 내지 약 400% 증가, 약 180% 증가 내지 약 350% 증가, 약 180% 증가 내지 약 300% 증가, 약 180% 증가 내지 약 250% 증가, 약 180% 증가 내지 약 200% 증가, 약 200% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 200% 증가 내지 약 500% 증가, 약 200% 증가 내지 약 450% 증가, 약 200% 증가 내지 약 400% 증가, 약 200% 증가 내지 약 350% 증가, 약 200% 증가 내지 약 300% 증가, 약 200% 증가 내지 약 250% 증가, 약 250% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 250% 증가 내지

약 8,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 250% 증가 내지 약 500% 증가, 약 250% 증가 내지 약 450% 증가, 약 250% 증가 내지 약 400% 증가, 약 250% 증가 내지 약 350% 증가, 약 250% 증가 내지 약 300% 증가, 약 300% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 300% 증가 내지 약 500% 증가, 약 300% 증가 내지 약 450% 증가, 약 300% 증가 내지 약 400% 증가, 약 300% 증가 내지 약 350% 증가, 약 350% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 350% 증가 내지 약 500% 증가, 약 350% 증가 내지 약 450% 증가, 약 350% 증가 내지 약 400% 증가, 약 400% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 400% 증가 내지 약 500% 증가, 약 400% 증가 내지 약 450% 증가, 약 450% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 450% 증가 내지 약 500% 증가, 약 500% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 500% 증가 내지 약 1,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 1,000% 증가 내지 약 2,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 2,000% 증가 내지 약 3,000% 증가, 약 3,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 3,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 3,000% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 3,000% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 3,000% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 3,000% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 3,000% 증가 내지 약 4,000% 증가, 약 4,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 4,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 4,000% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 4,000% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 4,000% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 4,000% 증가 내지 약 5,000% 증가, 약 5,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 5,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 5,000% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 5,000% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 5,000% 증가 내지 약 6,000% 증가, 약 6,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 6,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 6,000% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 6,000% 증가 내지 약 7,000% 증가, 약 7,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 7,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 약 7,000% 증가 내지 약 8,000% 증가, 약 8,000% 증가 내지 약 10,000% 증가, 약 8,000% 증가 내지 약 9,000% 증가, 또는 약 9,000% 증가 내지 약 10,000% 증가)시킬 수 있다.

[0105] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물은 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 포유류 세포(예를 들어 본원에 기술된 표적 포유류 세포 중 어느 하나)에서 독성 유리를 증가(예를 들어 검출 가능하게 증가)(예를 들어 적어도 0.1배 증가, 적어도 0.2배 증가, 적어도 0.3배 증가, 적어도 0.4배 증가, 적어도 0.5배 증가, 적어도 0.6배 증가, 적어도 0.7배 증가, 적어도 0.8배 증가, 적어도 0.9배 증가, 적어도 1.0배 증가, 적어도 1.2배 증가, 적어도 1.4배 증가, 적어도 1.5배 증가, 적어도 1.6배 증가, 적어도 1.8배 증가, 적어도 2.0배 증가, 적어도 2.2배 증가, 적어도 2.4배 증가, 적어도 2.5배 증가, 적어도 2.6배 증가, 적어도 2.8배 증가, 적어도 3.0배 증가, 적어도 3.5배 증가, 적어도 4.0배 증가, 적어도 4.5배 증가, 적어도 5.0배 증가, 적어도 5.5배 증가, 적어도 6.0배 증가, 적어도 6.5배 증가, 적어도 7.0배 증

가, 적어도 7.5배 증가, 적어도 8.0배 증가, 적어도 8.5배 증가, 적어도 9.0배 증가, 적어도 9.5배 증가, 적어도 10배 증가, 적어도 15배 증가, 적어도 20배 증가, 적어도 25배 증가, 적어도 30배 증가, 적어도 35배 증가, 적어도 40배 증가, 적어도 45배 증가, 적어도 50배 증가, 적어도 55배 증가, 적어도 60배 증가, 적어도 65배 증가, 적어도 70배 증가, 적어도 75배 증가, 적어도 80배 증가, 적어도 85배 증가, 적어도 90배 증가, 적어도 95배 증가, 또는 적어도 100배 증가, 또는 약 0.1배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 0.9배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 0.8배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 0.7배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 0.6배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 0.5배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 0.4배 증가, 약 0.1배 증가 내지 약 0.3배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 0.9배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 0.8배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 0.7배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 0.6배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 0.5배 증가, 약 0.2배 증가 내지 약 0.4배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 0.9배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 0.8배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 0.7배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 0.6배 증가, 약 0.3배 증가 내지 약 0.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약

0.4배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 0.9배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 0.8배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 0.7배 증가, 약 0.4배 증가 내지 약 0.6배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 0.9배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 0.8배 증가, 약 0.5배 증가 내지 약 0.7배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 0.9배 증가, 약 0.6배 증가 내지 약 0.8배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 0.7배 증가 내지 약 0.9배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 100배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 90배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 80배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 70배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 60배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 50배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 40배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 30배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 20배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 10배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약

0.8배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 0.8배 증가 내지 약 1.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 1.0배 증가 내지 약 1.2배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 100배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 90배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 80배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 70배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 60배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 50배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 40배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 30배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 20배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 10배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 1.5배 증가, 약 1.2배 증가 내지 약 1.4배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 100배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 90배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 80배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 70배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 60배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 50배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 40배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 30배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 20배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 10배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 1.4배 증가 내지 약 1.6배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 10배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 100배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 90배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 80배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 70배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 60배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 50배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 40배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 30배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 20배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 1.6배 증가 내지 약 1.8배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 100배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 90배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 80배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 70배 증가, 약 1.8배

증가 내지 약 60배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 50배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 40배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 30배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 20배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 10배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 1.8배 증가 내지 약 2.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 2.0배 증가 내지 약 2.2배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 100배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 90배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 80배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 70배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 60배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 50배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 40배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 30배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 20배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 10배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 2.5배 증가, 약 2.2배 증가 내지 약 2.4배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 100배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 90배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 80배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 70배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 60배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 50배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 40배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 30배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 20배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 10배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 2.4배 증가 내지 약 2.6배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 100배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 90배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 80배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 70배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 60배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 50배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 40배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 30배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 20배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 10배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 2.6배 증가 내지 약 2.8배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 100배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 90배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 80배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 70배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 60배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 50배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 40배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 30배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 20배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 10배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약

2.8배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 2.8배 증가 내지 약 3.0배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 3.0배 증가 내지 약 3.5배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 3.5배 증가 내지 약 4.0배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 4.0배 증가 내지 약 4.5배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 4.5배 증가 내지 약 5.0배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 5.0배 증가 내지 약 5.5배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 5.5배 증가 내지 약 6.0배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 6.0배 증가 내지 약 6.5배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 6.5배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약

6.5배 증가 내지 약 7.0배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 7.0배 증가 내지 약 7.5배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 7.5배 증가 내지 약 8.0배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 8.0배 증가 내지 약 8.5배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 8.5배 증가 내지 약 9.0배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 100배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 90배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 80배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 70배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 60배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 50배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 40배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 30배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 20배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 10배 증가, 약 9.0배 증가 내지 약 9.5배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 100배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 90배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 80배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 70배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 60배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 50배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 40배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 30배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 20배 증가, 약 9.5배 증가 내지 약 10배 증가, 약 10배 증가 내지 약 100배 증가, 약 10배 증가 내지 약 90배 증가, 약 10배 증가 내지 약 80배 증가, 약 10배 증가 내지 약 70배 증가, 약 10배 증가 내지 약 60배 증가, 약 10배 증가 내지 약 50배 증가, 약 10배 증가 내지 약 40배 증가, 약 10배 증가 내지 약 30배 증가, 약 10배 증가 내지 약 20배 증가, 약 20배 증가 내지 약 100배 증가, 약 20배 증가 내지 약 90배 증가, 약 20배 증가 내지 약 80배 증가, 약 20배 증가 내지 약 70배 증가, 약 20배 증가 내지 약 60배 증가, 약 20배 증가 내지 약 50배 증가, 약 20배 증가 내지 약 40배 증가, 약 20배 증가 내지 약 30배 증가, 약 30배 증가 내지 약 100배 증가, 약 30배 증가 내지 약 90배 증가, 약 30배 증가 내지 약 80배 증가, 약 30배 증가 내지 약 70배 증가, 약 30배 증가 내지 약 60배 증가, 약 30배 증가 내지 약 50배 증가, 약 30배 증가 내지 약 40배 증가, 약 40배 증가 내지 약 100배 증가, 약 40배 증가 내지 약 90배 증가, 약 40배 증가 내지 약 80배 증가, 약 40배 증가 내지 약 70배 증가, 약 40배 증가 내지 약 60배 증가, 약 40배 증가 내지 약 50배 증가, 약 50배 증가 내지 약 100배 증가, 약 50배 증가 내지 약 90배 증가, 약 50배 증가 내지 약 80배 증가, 약 50배 증가 내지 약 70배 증가, 약 50배 증가 내지 약 60배 증가, 약 60배 증가 내지 약 100배 증가, 약 60배 증가 내지 약 90배 증가, 약 60배 증가 내지 약 80배 증가, 약 60배 증가 내지 약 70배 증가, 약 70배 증가 내지 약 100배 증가, 약 70배 증가 내지 약 90배 증가, 약 70배 증가 내지 약 80배 증가, 약 80배 증가 내지 약 100배 증가, 약 80배 증가 내지 약 90배 증가, 또는 90배 증가 내지 약 100배 증가)시킬 수 있다.

[0106] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물은 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물과 비교했을 때, 표적 포유류 (예를 들어 본원에 기술된 표적 포유류 세포 중 어느 하나) 살해를 증가(예를 들어 검출 가능하게 증가)(예를 들어 적어도 1% 증가, 적어도 2% 증가, 적어도 5% 증가, 적어도 10% 증가, 적어도 15% 증가, 적어도 20% 증가, 적어도 25% 증가, 적어도 30% 증가, 적어도 35% 증가, 적어도 40% 증가, 적어도 45% 증가, 적어도 50% 증가, 적어도 55% 증가, 적어도 60% 증가, 적어도 65% 증가, 적어도 70% 증가, 적어도 75% 증가, 적어도 80% 증가, 적어도 85% 증가, 적어도 90% 증가, 적어도 95% 증가, 적어도 100% 증가, 적어도 120% 증가, 적어도 140% 증가, 적어도 160% 증가, 적어도 180% 증가, 적어도 200% 증가, 적어도 250% 증가, 적어도 300% 증가, 적어도 350% 증가, 적어도 400% 증가, 적어도 450% 증가, 적어도 500% 증가, 적어도 1,000% 증가, 적어도 2,000% 증가, 적어도 3,000% 증가, 적어도 4,000% 증가, 적어도 5,000% 증가, 적어도 6,000% 증가, 적어도 7,000% 증가, 적어도 8,000% 증가, 적어도 9,000% 증가, 또는 적어도 10,000% 증가,

또는 약 1% 증가 내지 약 10,000% 증가(또는 예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나만큼 증가)시킬 수 있다.

[0107] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물은 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물과 비교했을 때, 표적 포유류(예를 들어 본원에 기술된 표적 포유류 세포 중 어느 하나) 살해를 증가(예를 들어 검출 가능하게 증가)(예를 들어 적어도 0.1배 증가, 적어도 0.2배 증가, 적어도 0.3배 증가, 적어도 0.4배 증가, 적어도 0.5배 증가, 적어도 0.6배 증가, 적어도 0.7배 증가, 적어도 0.8배 증가, 적어도 0.9배 증가, 적어도 1.0배 증가, 적어도 1.2배 증가, 적어도 1.4배 증가, 적어도 1.5배 증가, 적어도 1.6배 증가, 적어도 1.8배 증가, 적어도 2.0배 증가, 적어도 2.2배 증가, 적어도 2.4배 증가, 적어도 2.5배 증가, 적어도 2.6배 증가, 적어도 2.8배 증가, 적어도 3.0배 증가, 적어도 3.5배 증가, 적어도 4.0배 증가, 적어도 4.5배 증가, 적어도 5.0배 증가, 적어도 5.5배 증가, 적어도 6.0배 증가, 적어도 6.5배 증가, 적어도 7.0배 증가, 적어도 7.5배 증가, 적어도 8.0배 증가, 적어도 8.5배 증가, 적어도 9.0배 증가, 적어도 9.5배 증가, 적어도 10배 증가, 적어도 15배 증가, 적어도 20배 증가, 적어도 25배 증가, 적어도 30배 증가, 적어도 35배 증가, 적어도 40배 증가, 적어도 40배 증가, 적어도 45배 증가, 적어도 50배 증가, 적어도 55배 증가, 적어도 60배 증가, 적어도 65배 증가, 적어도 70배 증가, 적어도 80배 증가, 적어도 85배 증가, 적어도 90배 증가, 적어도 95배 증가, 또는 적어도 100배 증가, 또는 약 0.1배 증가 내지 약 100배 증가(또는 예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나만큼 증가)시킬 수 있다.

[0108] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나를 포함하는 조성물은 (예를 들어 표면에서 MET를 제시하는 표적 포유류 세포와 접촉할 때), 예를 들어 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물이 동일한 표적 포유류 세포와 접촉할 때의 IC_{50}(표적 포유류 세포 사멸에 대한 IC_{50})과 비교했을 때, IC_{50}을 감소시킨다(예를 들어, 적어도 1% 감소, 적어도 5% 감소, 적어도 10% 감소, 적어도 15% 감소, 적어도 20% 감소, 적어도 25% 감소, 적어도 30% 감소, 적어도 35% 감소, 적어도 40% 감소, 적어도 45% 감소, 적어도 50% 감소, 적어도 55% 감소, 적어도 60% 감소, 적어도 65% 감소, 적어도 70% 감소, 적어도 75% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 85% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 또는 적어도 99% 감소, 약 1% 감소 내지 약 99% 감소, 또는 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 하나만큼 감소시킨다).

[0109] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나를 포함하는 조성물은 (예를 들어 표면에서 MET를 제시하는 표적 포유류 세포와 접촉할 때), 예를 들어 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)와 비교했을 때, 중성 pH(약 7.0 내지 약 8.0의 pH)에서 표면에서 MET를 제시하는 표적 포유류 세포에 대한 K_D 대 중성 pH에서 동일한 표적 세포에 대한 IC_{50}의 비를 증가시킨다(예를 들어, 적어도 0.1배 증가, 적어도 0.2배 증가, 적어도 0.4배 증가, 적어도 0.6배 증가, 적어도 0.8배 증가, 적어도 1배 증가, 적어도 2배 증가, 적어도 5배 증가, 적어도 10배 증가, 적어도 15배 증가, 적어도 20배 증가, 적어도 25배 증가, 적어도 30배 증가, 적어도 35배 증가, 적어도 40배 증가, 적어도 45배 증가, 적어도 50배 증가, 적어도 55배 증가, 적어도 60배 증가, 적어도 65배 증가, 적어도 70배 증가, 적어도 75배 증가, 적어도 80배 증가, 적어도 85배 증가, 적어도 90배 증가, 적어도 95배 증가, 또는 적어도 100배 증가, 또는 약 0.1배 증가 내지 약 500배 (또는 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나만큼) 증가시킨다).

[0110] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물은 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물과 비교했을 때, 표적 포유류 세포(예를 들어 본원에 기술된 표적 포유류 세포 중 어느 하나)에서 엔도리소좀 전달을 증가(예를 들어 검출 가능하게 증가)(예를 들어 적어도 1% 증가, 적어도 2% 증가, 적어도 5% 증가, 적어도 10% 증가, 적어도 15% 증가, 적어도 20% 증가, 적어도 25% 증가, 적어도 30% 증가, 적어도 35% 증가, 적어도 40% 증가, 적어도 45% 증가, 적어도 50% 증가, 적어도 55% 증가, 적어도 60% 증가, 적어도 65% 증가, 적어도 70% 증가, 적어도 75% 증가, 적어도 80% 증가, 적어도 85% 증가, 적어도 90% 증가, 적어도 95% 증가, 적어도 100% 증가, 적어도 120% 증가, 적어도 140% 증가, 적어도 160% 증가, 적어도 180% 증가, 적어도 200% 증가, 적어도 250% 증가, 적어도 300% 증가, 적어도 350% 증가, 적어도 400% 증가, 적어도 450% 증가, 적어도 500% 증가, 적어도 1,000% 증가, 적어도 2,000% 증가, 적어도 3,000% 증가, 적어도 4,000% 증가, 적어도 5,000% 증가, 적어도 6,000% 증가, 적어도 7,000% 증가, 적어도 8,000% 증가, 적어도 9,000% 증가, 또는 적어도 10,000% 증가, 또는 약 1% 증가 내지 약 10,000% 증가(또는 예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위

중 어느 하나만큼 증가))시킬 수 있다.

[0111] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물은 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물과 비교했을 때, 표적 포유류 세포(예를 들어 본원에 기술된 표적 포유류 세포 중 어느 하나)에서 엔도리소좀 전달을 증가(예를 들어 검출 가능하게 증가)(예를 들어 적어도 0.1배 증가, 적어도 0.2배 증가, 적어도 0.3배 증가, 적어도 0.4배 증가, 적어도 0.5배 증가, 적어도 0.6배 증가, 적어도 0.7배 증가, 적어도 0.8배 증가, 적어도 0.9배 증가, 적어도 1.0배 증가, 적어도 1.2배 증가, 적어도 1.4배 증가, 적어도 1.5배 증가, 적어도 1.6배 증가, 적어도 1.8배 증가, 적어도 2.0배 증가, 적어도 2.2배 증가, 적어도 2.4배 증가, 적어도 2.5배 증가, 적어도 2.6배 증가, 적어도 2.8배 증가, 적어도 3.0배 증가, 적어도 3.5배 증가, 적어도 4.0배 증가, 적어도 4.5배 증가, 적어도 5.0배 증가, 적어도 5.5배 증가, 적어도 6.0배 증가, 적어도 6.5배 증가, 적어도 7.0배 증가, 적어도 7.5배 증가, 적어도 8.0배 증가, 적어도 8.5배 증가, 적어도 9.0배 증가, 적어도 9.5배 증가, 적어도 10배 증가, 적어도 15배 증가, 적어도 20배 증가, 적어도 25배 증가, 적어도 30배 증가, 적어도 35배 증가, 적어도 40배 증가, 적어도 45배 증가, 적어도 50배 증가, 적어도 55배 증가, 적어도 60배 증가, 적어도 65배 증가, 적어도 70배 증가, 적어도 75배 증가, 적어도 80배 증가, 적어도 85배 증가, 적어도 90배 증가, 적어도 95배 증가, 또는 적어도 100배 증가, 또는 약 0.1배 증가 내지 약 100배 증가(또는 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나만큼 증가))시킬 수 있다.

[0112] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 예에서, 표적 포유류 세포는 FcRn 수용체를 발현하지 않거나, FcRn 발현 대조군 세포(예를 들어 HUVEC - ThermoFisher #C0035C)와 비교했을 때 더 낮은 수준으로 (예를 들어 검출 가능하게 낮은 수준으로) (예를 들어 적어도 1% 감소, 적어도 2% 감소, 적어도 5% 감소, 적어도 10% 감소, 적어도 15% 감소, 적어도 20% 감소, 적어도 25% 감소, 적어도 30% 감소, 적어도 35% 감소, 적어도 40% 감소, 적어도 45% 감소, 적어도 50% 감소, 적어도 55% 감소, 적어도 60% 감소, 적어도 65% 감소, 적어도 70% 감소, 적어도 75% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 85% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 또는 적어도 99% 감소된 수준으로) FcRn을 발현한다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 표적 포유류 세포는 암 세포이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 표적 포유류 세포에 대해 세포독성이거나 세포증식 억제성이다.

[0113] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나를 포함하는 조성물은 (예를 들어, 대상체에게 투여 시) 동일한 양의 대조군 항체(예를 들어 본원에 기술된 대조군 항체 중 어느 하나)를 포함하는 조성물과 비교했을 때 표적 세포의 표면 상에 제시된 MET 수준을 덜 감소시킨다(예를 들어 1% 내지 99% 덜 감소시키거나, 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나만큼 덜 감소시킨다). 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 조성물은 표적 포유류 세포의 표면 상에 제시된 MET의 수준의 검출 가능하게 감소시키지 않는다.

[0114] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 비인간 영장류 MET 및 인간 MET와 교차 반응성이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 비인간 영장류 MET, 인간 MET, 및 랫트 MET와 마우스 MET 중 하나 또는 둘 다와 교차 반응성이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 비인간 영장류 MET, 인간 MET, 랫트 MET, 및 마우스 MET와 교차 반응성이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항체는 마우스 MET 및 랫트 MET와 교차 반응성이다. 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 항원 결합 도메인은 구세계 원숭이(Old World Monkey)의 세포 표면에 존재하는 MET의 에피토프에 결합한다.

[0115] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예는 제2 항원 결합 도메인(예를 들어, 본원에 기술된 예시적인 항원 결합 도메인 중 어느 하나)을 추가로 포함할 수 있다.

[0116] 이들 방법의 비제한적인 양태가 아래에서 기술되고, 임의의 조합으로 제한 없이 사용될 수 있다. 이들 방법의 추가 양태는 당업계에 공지되어 있다.

[0117] **MET 또는 MET의 에피토프**

[0118] MET 원종양유전자, 수용체 티로신 키나아제(MET)는 당업계에 알려져 있는 종양 항원이며, 종양학에서 치료 항체의 표적이다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 성숙한 인간 MET의 서열은 서열번호 1에서 확인할 수 있다. 성숙한 인간 MET를 암호화하는 cDNA의 서열은 서열번호 2에서 확인할 수 있다. MET의 세포외 도메인의 서열은 서열번호 3에서 확인할 수 있

다. MET의 세포외 도메인을 암호화하는 cDNA의 서열은 서열번호 4에서 확인할 수 있다.

[0119] ***항체의 예시적인 특성***

[0120] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 약 4.0 내지 약 6.5의 pH(예를 들어 약 4.0 내지 약 6.4, 약 4.0 내지 약 6.3, 약 4.0 내지 약 6.2, 약 4.0 내지 약 6.1, 약 4.0 내지 약 6.0, 약 4.0 내지 약 5.9, 약 4.0 내지 약 5.8, 약 4.0 내지 약 5.7, 약 4.0 내지 약 5.6, 약 4.0 내지 약 5.5, 약 4.0 내지 약 5.4, 약 4.0 내지 약 5.3, 약 4.0 내지 약 5.2, 약 4.0 내지 약 5.1, 약 4.0 내지 약 5.0, 약 4.0 내지 약 4.9, 약 4.0 내지 약 4.8, 약 4.0 내지 약 4.7, 약 4.0 내지 약 4.6, 약 4.0 내지 약 4.5, 약 4.0 내지 약 4.4, 약 4.0 내지 약 4.3, 약 4.0 내지 약 4.2, 약 4.0 내지 약 4.1, 약 4.1 내지 약 6.5, 약 4.1 내지 약 6.4, 약 4.1 내지 약 6.3, 약 4.1 내지 약 6.2, 약 4.1 내지 약 6.1, 약 4.1 내지 약 6.0, 약 4.1 내지 약 5.9, 약 4.1 내지 약 5.8, 약 4.1 내지 약 5.7, 약 4.1 내지 약 5.6, 약 4.1 내지 약 5.5, 약 4.1 내지 약 5.4, 약 4.1 내지 약 5.3, 약 4.1 내지 약 5.2, 약 4.1 내지 약 5.1, 약 4.1 내지 약 5.0, 약 4.1 내지 약 4.9, 약 4.1 내지 약 4.8, 약 4.1 내지 약 4.7, 약 4.1 내지 약 4.6, 약 4.1 내지 약 4.5, 약 4.1 내지 약 4.4, 약 4.1 내지 약 4.3, 약 4.2 내지 약 6.5, 약 4.2 내지 약 6.4, 약 4.2 내지 약 6.3, 약 4.2 내지 약 6.2, 약 4.2 내지 약 6.1, 약 4.2 내지 약 6.0, 약 4.2 내지 약 5.9, 약 4.2 내지 약 5.8, 약 4.2 내지 약 5.7, 약 4.2 내지 약 5.6, 약 4.2 내지 약 5.5, 약 4.2 내지 약 5.4, 약 4.2 내지 약 5.3, 약 4.2 내지 약 5.2, 약 4.2 내지 약 5.1, 약 4.2 내지 약 5.0, 약 4.2 내지 약 4.9, 약 4.2 내지 약 4.8, 약 4.2 내지 약 4.7, 약 4.2 내지 약 4.6, 약 4.2 내지 약 4.5, 약 4.2 내지 약 4.4, 약 4.2 내지 약 4.3, 약 4.3 내지 약 6.5, 약 4.3 내지 약 6.4, 약 4.3 내지 약 6.3, 약 4.3 내지 약 6.2, 약 4.3 내지 약 6.1, 약 4.3 내지 약 6.0, 약 4.3 내지 약 5.9, 약 4.3 내지 약 5.8, 약 4.3 내지 약 5.7, 약 4.3 내지 약 5.6, 약 4.3 내지 약 5.5, 약 4.3 내지 약 5.4, 약 4.3 내지 약 5.3, 약 4.3 내지 약 5.2, 약 4.3 내지 약 5.1, 약 4.3 내지 약 5.0, 약 4.3 내지 약 4.9, 약 4.3 내지 약 4.8, 약 4.3 내지 약 4.7, 약 4.3 내지 약 4.6, 약 4.3 내지 약 4.5, 약 4.3 내지 약 4.4, 약 4.4 내지 약 6.5, 약 4.4 내지 약 6.4, 약 4.4 내지 약 6.3, 약 4.4 내지 약 6.2, 약 4.4 내지 약 6.1, 약 4.4 내지 약 6.0, 약 4.4 내지 약 5.9, 약 4.4 내지 약 5.8, 약 4.4 내지 약 5.7, 약 4.4 내지 약 5.6, 약 4.4 내지 약 5.5, 약 4.4 내지 약 5.4, 약 4.4 내지 약 5.3, 약 4.4 내지 약 5.2, 약 4.4 내지 약 5.1, 약 4.4 내지 약 5.0, 약 4.4 내지 약 4.9, 약 4.4 내지 약 4.8, 약 4.4 내지 약 4.7, 약 4.4 내지 약 4.6, 약 4.4 내지 약 4.5, 약 4.5 내지 약 6.5, 약 4.5 내지 약 6.4, 약 4.5 내지 약 6.3, 약 4.5 내지 약 6.2, 약 4.5 내지 약 6.1, 약 4.5 내지 약 6.0, 약 4.5 내지 약 5.9, 약 4.5 내지 약 5.8, 약 4.5 내지 약 5.7, 약 4.5 내지 약 5.6, 약 4.5 내지 약 5.5, 약 4.5 내지 약 5.4, 약 4.5 내지 약 5.3, 약 4.5 내지 약 5.2, 약 4.5 내지 약 5.1, 약 4.5 내지 약 5.0, 약 4.5 내지 약 4.9, 약 4.5 내지 약 4.8, 약 4.5 내지 약 4.7, 약 4.5 내지 약 4.6, 약 4.6 내지 약 6.5, 약 4.6 내지 약 6.4, 약 4.6 내지 약 6.3, 약 4.6 내지 약 6.2, 약 4.6 내지 약 6.1, 약 4.6 내지 약 6.0, 약 4.6 내지 약 5.9, 약 4.6 내지 약 5.8, 약 4.6 내지 약 5.7, 약 4.6 내지 약 5.6, 약 4.6 내지 약 5.5, 약 4.6 내지 약 5.4, 약 4.6 내지 약 5.3, 약 4.6 내지 약 5.2, 약 4.6 내지 약 5.1, 약 4.6 내지 약 5.0, 약 4.6 내지 약 4.9, 약 4.6 내지 약 4.8, 약 4.6 내지 약 4.7, 약 4.7 내지 약 6.5, 약 4.7 내지 약 6.4, 약 4.7 내지 약 6.3, 약 4.7 내지 약 6.2, 약 4.7 내지 약 6.1, 약 4.7 내지 약 6.0, 약 4.7 내지 약 5.9, 약 4.7 내지 약 5.8, 약 4.7 내지 약 5.7, 약 4.7 내지 약 5.6, 약 4.7 내지 약 5.5, 약 4.7 내지 약 5.4, 약 4.7 내지 약 5.3, 약 4.7 내지 약 5.2, 약 4.7 내지 약 5.1, 약 4.7 내지 약 5.0, 약 4.7 내지 약 4.9, 약 4.7 내지 약 4.8, 약 4.8 내지 약 6.5, 약 4.8 내지 약 6.4, 약 4.8 내지 약 6.3, 약 4.8 내지 약 6.2, 약 4.8 내지 약 6.1, 약 4.8 내지 약 6.0, 약 4.8 내지 약 5.9, 약 4.8 내지 약 5.8, 약 4.8 내지 약 5.7, 약 4.8 내지 약 5.6, 약 4.8 내지 약 5.5, 약 4.8 내지 약 5.4, 약 4.8 내지 약 5.3, 약 4.8 내지 약 5.2, 약 4.8 내지 약 5.1, 약 4.8 내지 약 5.0, 약 4.8 내지 약 4.9, 약 4.9 내지 약 6.5, 약 4.9 내지 약 6.4, 약 4.9 내지 약 6.3, 약 4.9 내지 약 6.2, 약 4.9 내지 약 6.1, 약 4.9 내지 약 6.0, 약 4.9 내지 약 5.9, 약 4.9 내지 약 5.8, 약 4.9 내지 약 5.7, 약 4.9 내지 약 5.6, 약 4.9 내지 약 5.5, 약 4.9 내지 약 5.4, 약 4.9 내지 약 5.3, 약 4.9 내지 약 5.2, 약 4.9 내지 약 5.1, 약 4.9 내지 약 5.0, 약 5.0 내지 약 6.5, 약 5.0 내지 약 6.4, 약 5.0 내지 약 6.3, 약 5.0 내지 약 6.2, 약 5.0 내지 약 6.1, 약 5.0 내지 약 6.0, 약 5.0 내지 약 5.9, 약 5.0 내지 약 5.8, 약 5.0 내지 약 5.7, 약 5.0 내지 약 5.6, 약 5.0 내지 약 5.5, 약 5.0 내지 약 5.4, 약 5.0 내지 약 5.3, 약 5.0 내지 약 5.2, 약 5.0 내지 약 5.1, 약 5.1 내지 약 6.5, 약 5.1 내지 약 6.4, 약 5.1 내지 약 6.3, 약 5.1 내지 약 6.2, 약 5.1 내지 약 6.1, 약 5.1 내지 약 6.0, 약 5.1 내지 약 5.9, 약 5.1 내지 약 5.8, 약 5.1 내지 약 5.7, 약 5.1 내지 약 5.6, 약 5.1 내지 약 5.5, 약 5.1 내지 약 5.4, 약 5.1 내지 약 5.3, 약 5.1 내지 약 5.2, 약 5.2 내지 약 6.5, 약 5.2 내지 약 6.4, 약 5.2 내지 약 6.3, 약 5.2 내지 약

6.2, 약 5.2 내지 약 6.1, 약 5.2 내지 약 6.0, 약 5.2 내지 약 5.9, 약 5.2 내지 약 5.8, 약 5.2 내지 약 5.7, 약 5.2 내지 약 5.6, 약 5.2 내지 약 5.5, 약 5.2 내지 약 5.4, 약 5.2 내지 약 5.3, 약 5.3 내지 약 6.5, 약 5.3 내지 약 6.4, 약 5.3 내지 약 6.3, 약 5.3 내지 약 6.2, 약 5.3 내지 약 6.1, 약 5.3 내지 약 6.0, 약 5.3 내지 약 5.9, 약 5.3 내지 약 5.8, 약 5.3 내지 약 5.7, 약 5.3 내지 약 5.6, 약 5.3 내지 약 5.5, 약 5.3 내지 약 5.4, 약 5.4 내지 약 6.5, 약 5.4 내지 약 6.4, 약 5.4 내지 약 6.3, 약 5.4 내지 약 6.2, 약 5.4 내지 약 6.1, 약 5.4 내지 약 6.0, 약 5.4 내지 약 5.9, 약 5.4 내지 약 5.8, 약 5.4 내지 약 5.7, 약 5.4 내지 약 5.6, 약 5.4 내지 약 5.5, 약 5.5 내지 약 6.5, 약 5.5 내지 약 6.4, 약 5.5 내지 약 6.3, 약 5.5 내지 약 6.2, 약 5.5 내지 약 6.1, 약 5.5 내지 약 6.0, 약 5.5 내지 약 5.9, 약 5.5 내지 약 5.8, 약 5.5 내지 약 5.7, 약 5.5 내지 약 5.6, 약 5.6 내지 약 6.5, 약 5.6 내지 약 6.4, 약 5.6 내지 약 6.3, 약 5.6 내지 약 6.2, 약 5.6 내지 약 6.1, 약 5.6 내지 약 6.0, 약 5.6 내지 약 5.9, 약 5.6 내지 약 5.8, 약 5.6 내지 약 5.7, 약 5.7 내지 약 6.5, 약 5.7 내지 약 6.4, 약 5.7 내지 약 6.3, 약 5.7 내지 약 6.2, 약 5.7 내지 약 6.1, 약 5.7 내지 약 6.0, 약 5.7 내지 약 5.9, 약 5.7 내지 약 5.8, 약 5.8 내지 약 6.5, 약 5.8 내지 약 6.4, 약 5.8 내지 약 6.3, 약 5.8 내지 약 6.2, 약 5.8 내지 약 6.1, 약 5.8 내지 약 6.0, 약 5.8 내지 약 5.9, 약 5.9 내지 약 6.5, 약 5.9 내지 약 6.4, 약 5.9 내지 약 6.3, 약 5.9 내지 약 6.2, 약 5.9 내지 약 6.1, 약 5.9 내지 약 6.0, 약 6.0 내지 약 6.5, 약 6.0 내지 약 6.4, 약 6.0 내지 약 6.3, 약 6.0 내지 약 6.2, 약 6.0 내지 약 6.1, 약 6.1 내지 약 6.5, 약 6.1 내지 약 6.4, 약 6.1 내지 약 6.3, 약 6.1 내지 약 6.2, 약 6.2 내지 약 6.5, 약 6.2 내지 약 6.4, 약 6.2 내지 약 6.3, 약 6.3 내지 약 6.5, 약 6.3 내지 약 6.4, 또는 약 6.4 내지 약 6.5의 pH)에서의 해리 속도는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH(예를 들어 약 7.0 내지 약 7.9, 약 7.0 내지 약 7.8, 약 7.0 내지 약 7.7, 약 7.0 내지 약 7.6, 약 7.0 내지 약 7.5, 약 7.0 내지 약 7.4, 약 7.0 내지 약 7.3, 약 7.0 내지 약 7.2, 약 7.0 내지 약 7.1, 약 7.1 내지 약 8.0, 약 7.1 내지 약 7.9, 약 7.1 내지 약 7.8, 약 7.1 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.6, 약 7.1 내지 약 7.5, 약 7.1 내지 약 7.4, 약 7.1 내지 약 7.3, 약 7.1 내지 약 7.2, 약 7.2 내지 약 8.0, 약 7.2 내지 약 7.9, 약 7.2 내지 약 7.8, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.2 내지 약 7.6, 약 7.2 내지 약 7.5, 약 7.2 내지 약 7.4, 약 7.2 내지 약 7.3, 약 7.3 내지 약 8.0, 약 7.3 내지 약 7.9, 약 7.3 내지 약 7.8, 약 7.3 내지 약 7.7, 약 7.3 내지 약 7.6, 약 7.3 내지 약 7.5, 약 7.3 내지 약 7.4, 약 7.4 내지 약 8.0, 약 7.4 내지 약 7.9, 약 7.4 내지 약 7.8, 약 7.4 내지 약 7.7, 약 7.4 내지 약 7.6, 약 7.4 내지 약 7.5, 약 7.5 내지 약 8.0, 약 7.5 내지 약 7.9, 약 7.5 내지 약 7.8, 약 7.5 내지 약 7.7, 약 7.5 내지 약 7.6, 약 7.6 내지 약 8.0, 약 7.6 내지 약 7.9, 약 7.6 내지 약 7.8, 약 7.6 내지 약 7.7, 약 7.7 내지 약 8.0, 약 7.7 내지 약 7.9, 약 7.7 내지 약 7.8, 약 7.8 내지 약 8.0, 약 7.8 내지 약 7.9, 또는 약 7.9 내지 약 8.0의 pH)에서의 해리 속도보다 더 빠르다(예를 들어 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 120%, 적어도 140%, 적어도 160%, 적어도 180%, 적어도 200%, 적어도 220%, 적어도 240%, 적어도 260%, 적어도 280%, 적어도 300%, 적어도 320%, 적어도 340%, 적어도 360%, 적어도 380%, 적어도 400%, 적어도 420%, 적어도 440%, 적어도 460%, 적어도 480%, 적어도 500%, 적어도 1,000%, 적어도 2,000%, 적어도 3,000%, 적어도 4,000%, 적어도 5,000%, 적어도 6,000%, 적어도 7,000%, 적어도 8,000%, 적어도 9,000%, 또는 적어도 10,000% 더 빠르거나, 약 5% 내지 약 10,000%, 약 5% 내지 약 9,000%, 약 5% 내지 약 8,000%, 약 5% 내지 약 7,000%, 약 5% 내지 약 6,000%, 약 5% 내지 약 5,000%, 약 5% 내지 약 4,000%, 약 5% 내지 약 3,000%, 약 5% 내지 약 2,000%, 약 5% 내지 약 1,000%, 약 5% 내지 약 500%, 약 5% 내지 약 480%, 약 5% 내지 약 460%, 약 5% 내지 약 440%, 약 5% 내지 약 420%, 약 5% 내지 약 400%, 약 5% 내지 약 380%, 약 5% 내지 약 360%, 약 5% 내지 약 340%, 약 5% 내지 약 320%, 약 5% 내지 약 300%, 약 5% 내지 약 280%, 약 5% 내지 약 260%, 약 5% 내지 약 240%, 약 5% 내지 약 220%, 약 5% 내지 약 200%, 약 5% 내지 약 180%, 약 5% 내지 약 160%, 약 5% 내지 약 140%, 약 5% 내지 약 120%, 약 5% 내지 약 100%, 약 5% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 85%, 약 5% 내지 약 80%, 약 5% 내지 약 75%, 약 5% 내지 약 70%, 약 5% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 55%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 10,000%, 약 10% 내지 약 9,000%, 약 10% 내지 약 8,000%, 약 10% 내지 약 7,000%, 약 10% 내지 약 6,000%, 약 10% 내지 약 5,000%, 약 10% 내지 약 4,000%, 약 10% 내지 약 3,000%, 약 10% 내지 약 2,000%, 약 10% 내지 약 1,000%, 약 10% 내지 약 500%, 약 10% 내지 약 480%, 약 10% 내지 약 460%, 약 10% 내지 약 440%, 약 10% 내지 약 420%, 약 10% 내지 약 400%, 약 10% 내지 약 380%, 약 10% 내지 약 360%, 약 10% 내지 약 340%, 약 10% 내지 약 320%, 약 10% 내지 약 300%, 약 10% 내지 약 280%, 약 10% 내지 약 260%, 약 10% 내지 약 240%, 약 10% 내지 약 220%, 약 10% 내지 약 200%, 약

10% 내지 약 180%, 약 10% 내지 약 160%, 약 10% 내지 약 140%, 약 10% 내지 약 120%, 약 10% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 85%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 75%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 65%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 55%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 10,000%, 약 15% 내지 약 9,000%, 약 15% 내지 약 8,000%, 약 15% 내지 약 7,000%, 약 15% 내지 약 6,000%, 약 15% 내지 약 5,000%, 약 15% 내지 약 4,000%, 약 15% 내지 약 3,000%, 약 15% 내지 약 2,000%, 약 15% 내지 약 1,000%, 약 15% 내지 약 500%, 약 15% 내지 약 480%, 약 15% 내지 약 460%, 약 15% 내지 약 440%, 약 15% 내지 약 420%, 약 15% 내지 약 400%, 약 15% 내지 약 380%, 약 15% 내지 약 360%, 약 15% 내지 약 340%, 약 15% 내지 약 320%, 약 15% 내지 약 300%, 약 15% 내지 약 280%, 약 15% 내지 약 260%, 약 15% 내지 약 240%, 약 15% 내지 약 220%, 약 15% 내지 약 200%, 약 15% 내지 약 180%, 약 15% 내지 약 160%, 약 15% 내지 약 140%, 약 15% 내지 약 120%, 약 15% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 95%, 약 15% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 85%, 약 15% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 70%, 약 15% 내지 약 65%, 약 15% 내지 약 60%, 약 15% 내지 약 55%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 10,000%, 약 20% 내지 약 9,000%, 약 20% 내지 약 8,000%, 약 20% 내지 약 7,000%, 약 20% 내지 약 6,000%, 약 20% 내지 약 5,000%, 약 20% 내지 약 4,000%, 약 20% 내지 약 3,000%, 약 20% 내지 약 2,000%, 약 20% 내지 약 1,000%, 약 20% 내지 약 500%, 약 20% 내지 약 480%, 약 20% 내지 약 460%, 약 20% 내지 약 440%, 약 20% 내지 약 420%, 약 20% 내지 약 400%, 약 20% 내지 약 380%, 약 20% 내지 약 360%, 약 20% 내지 약 340%, 약 20% 내지 약 320%, 약 20% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 280%, 약 20% 내지 약 260%, 약 20% 내지 약 240%, 약 20% 내지 약 220%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 180%, 약 20% 내지 약 160%, 약 20% 내지 약 140%, 약 20% 내지 약 120%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 85%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 65%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 55%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 45%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 35%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 10,000%, 약 25% 내지 약 9,000%, 약 25% 내지 약 8,000%, 약 25% 내지 약 7,000%, 약 25% 내지 약 6,000%, 약 25% 내지 약 5,000%, 약 25% 내지 약 4,000%, 약 25% 내지 약 3,000%, 약 25% 내지 약 2,000%, 약 25% 내지 약 1,000%, 약 25% 내지 약 500%, 약 25% 내지 약 480%, 약 25% 내지 약 460%, 약 25% 내지 약 440%, 약 25% 내지 약 420%, 약 25% 내지 약 400%, 약 25% 내지 약 380%, 약 25% 내지 약 360%, 약 25% 내지 약 340%, 약 25% 내지 약 320%, 약 25% 내지 약 300%, 약 25% 내지 약 280%, 약 25% 내지 약 260%, 약 25% 내지 약 240%, 약 25% 내지 약 220%, 약 25% 내지 약 200%, 약 25% 내지 약 180%, 약 25% 내지 약 160%, 약 25% 내지 약 140%, 약 25% 내지 약 120%, 약 25% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 95%, 약 25% 내지 약 90%, 약 25% 내지 약 85%, 약 25% 내지 약 80%, 약 25% 내지 약 75%, 약 25% 내지 약 70%, 약 25% 내지 약 65%, 약 25% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 55%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 10,000%, 약 30% 내지 약 9,000%, 약 30% 내지 약 8,000%, 약 30% 내지 약 7,000%, 약 30% 내지 약 6,000%, 약 30% 내지 약 5,000%, 약 30% 내지 약 4,000%, 약 30% 내지 약 3,000%, 약 30% 내지 약 2,000%, 약 30% 내지 약 1,000%, 약 30% 내지 약 500%, 약 30% 내지 약 480%, 약 30% 내지 약 460%, 약 30% 내지 약 440%, 약 30% 내지 약 420%, 약 30% 내지 약 400%, 약 30% 내지 약 380%, 약 30% 내지 약 360%, 약 30% 내지 약 340%, 약 30% 내지 약 320%, 약 30% 내지 약 300%, 약 30% 내지 약 280%, 약 30% 내지 약 260%, 약 30% 내지 약 240%, 약 30% 내지 약 220%, 약 30% 내지 약 200%, 약 30% 내지 약 180%, 약 30% 내지 약 160%, 약 30% 내지 약 140%, 약 30% 내지 약 120%, 약 30% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 85%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 65%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 55%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 45%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 10,000%, 약 35% 내지 약 9,000%, 약 35% 내지 약 8,000%, 약 35% 내지 약 7,000%, 약 35% 내지 약 6,000%, 약 35% 내지 약 5,000%, 약 35% 내지 약 4,000%, 약 35% 내지 약 3,000%, 약 35% 내지 약 2,000%, 약 35% 내지 약 1,000%, 약 35% 내지 약 500%, 약 35% 내지 약 480%, 약 35% 내지 약 460%, 약 35% 내지 약 440%, 약 35% 내지 약 420%, 약 35% 내지 약 400%, 약 35% 내지 약 380%, 약 35% 내지 약 360%, 약 35% 내지 약 340%, 약 35% 내지 약 320%, 약 35% 내지 약 300%, 약 35% 내지 약 280%, 약 35% 내지 약 260%, 약 35% 내지 약 240%, 약 35% 내지 약 220%, 약 35% 내지 약 200%, 약 35% 내지 약 180%, 약 35% 내지 약 160%, 약 35% 내지 약 140%, 약 35% 내지 약 120%, 약 35% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 95%, 약 35% 내지 약 90%, 약 35% 내지 약 85%, 약 35% 내지 약 80%, 약 35% 내지 약 75%, 약 35% 내지 약 70%, 약 35% 내지 약 65%, 약 35% 내지 약 60%, 약 35% 내지 약 55%, 약 35% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 45%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약

10,000%, 약 40% 내지 약 9,000%, 약 40% 내지 약 8,000%, 약 40% 내지 약 7,000%, 약 40% 내지 약 6,000%, 약 40% 내지 약 5,000%, 약 40% 내지 약 4,000%, 약 40% 내지 약 3,000%, 약 40% 내지 약 2,000%, 약 40% 내지 약 1,000%, 약 40% 내지 약 500%, 약 40% 내지 약 480%, 약 40% 내지 약 460%, 약 40% 내지 약 440%, 약 40% 내지 약 420%, 약 40% 내지 약 400%, 약 40% 내지 약 380%, 약 40% 내지 약 360%, 약 40% 내지 약 340%, 약 40% 내지 약 320%, 약 40% 내지 약 300%, 약 40% 내지 약 280%, 약 40% 내지 약 260%, 약 40% 내지 약 240%, 약 40% 내지 약 220%, 약 40% 내지 약 200%, 약 40% 내지 약 180%, 약 40% 내지 약 160%, 약 40% 내지 약 140%, 약 40% 내지 약 120%, 약 40% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 55%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 10,000%, 약 45% 내지 약 9,000%, 약 45% 내지 약 8,000%, 약 45% 내지 약 7,000%, 약 45% 내지 약 6,000%, 약 45% 내지 약 5,000%, 약 45% 내지 약 4,000%, 약 45% 내지 약 3,000%, 약 45% 내지 약 2,000%, 약 45% 내지 약 1,000%, 약 45% 내지 약 500%, 약 45% 내지 약 480%, 약 45% 내지 약 460%, 약 45% 내지 약 440%, 약 45% 내지 약 420%, 약 45% 내지 약 400%, 약 45% 내지 약 380%, 약 45% 내지 약 360%, 약 45% 내지 약 340%, 약 45% 내지 약 320%, 약 45% 내지 약 300%, 약 45% 내지 약 280%, 약 45% 내지 약 260%, 약 45% 내지 약 240%, 약 45% 내지 약 220%, 약 45% 내지 약 200%, 약 45% 내지 약 180%, 약 45% 내지 약 160%, 약 45% 내지 약 140%, 약 45% 내지 약 120%, 약 45% 내지 약 100%, 약 45% 내지 약 95%, 약 45% 내지 약 90%, 약 45% 내지 약 85%, 약 45% 내지 약 80%, 약 45% 내지 약 75%, 약 45% 내지 약 70%, 약 45% 내지 약 65%, 약 45% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 55%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 10,000%, 약 50% 내지 약 9,000%, 약 50% 내지 약 8,000%, 약 50% 내지 약 7,000%, 약 50% 내지 약 6,000%, 약 50% 내지 약 5,000%, 약 50% 내지 약 4,000%, 약 50% 내지 약 3,000%, 약 50% 내지 약 2,000%, 약 50% 내지 약 1,000%, 약 50% 내지 약 500%, 약 50% 내지 약 480%, 약 50% 내지 약 460%, 약 50% 내지 약 440%, 약 50% 내지 약 420%, 약 50% 내지 약 400%, 약 50% 내지 약 380%, 약 50% 내지 약 360%, 약 50% 내지 약 340%, 약 50% 내지 약 320%, 약 50% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 280%, 약 50% 내지 약 260%, 약 50% 내지 약 240%, 약 50% 내지 약 220%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 180%, 약 50% 내지 약 160%, 약 50% 내지 약 140%, 약 50% 내지 약 120%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 65%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 10,000%, 약 55% 내지 약 9,000%, 약 55% 내지 약 8,000%, 약 55% 내지 약 7,000%, 약 55% 내지 약 6,000%, 약 55% 내지 약 5,000%, 약 55% 내지 약 4,000%, 약 55% 내지 약 3,000%, 약 55% 내지 약 2,000%, 약 55% 내지 약 1,000%, 약 55% 내지 약 500%, 약 55% 내지 약 480%, 약 55% 내지 약 460%, 약 55% 내지 약 440%, 약 55% 내지 약 420%, 약 55% 내지 약 400%, 약 55% 내지 약 380%, 약 55% 내지 약 360%, 약 55% 내지 약 340%, 약 55% 내지 약 320%, 약 55% 내지 약 300%, 약 55% 내지 약 280%, 약 55% 내지 약 260%, 약 55% 내지 약 240%, 약 55% 내지 약 220%, 약 55% 내지 약 200%, 약 55% 내지 약 180%, 약 55% 내지 약 160%, 약 55% 내지 약 140%, 약 55% 내지 약 120%, 약 55% 내지 약 100%, 약 55% 내지 약 95%, 약 55% 내지 약 90%, 약 55% 내지 약 85%, 약 55% 내지 약 80%, 약 55% 내지 약 75%, 약 55% 내지 약 70%, 약 55% 내지 약 65%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 10,000%, 약 60% 내지 약 9,000%, 약 60% 내지 약 8,000%, 약 60% 내지 약 7,000%, 약 60% 내지 약 6,000%, 약 60% 내지 약 5,000%, 약 60% 내지 약 4,000%, 약 60% 내지 약 3,000%, 약 60% 내지 약 2,000%, 약 60% 내지 약 1,000%, 약 60% 내지 약 500%, 약 60% 내지 약 480%, 약 60% 내지 약 460%, 약 60% 내지 약 440%, 약 60% 내지 약 420%, 약 60% 내지 약 400%, 약 60% 내지 약 380%, 약 60% 내지 약 360%, 약 60% 내지 약 340%, 약 60% 내지 약 320%, 약 60% 내지 약 300%, 약 60% 내지 약 280%, 약 60% 내지 약 260%, 약 60% 내지 약 240%, 약 60% 내지 약 220%, 약 60% 내지 약 200%, 약 60% 내지 약 180%, 약 60% 내지 약 160%, 약 60% 내지 약 140%, 약 60% 내지 약 120%, 약 60% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 75%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 10,000%, 약 65% 내지 약 9,000%, 약 65% 내지 약 8,000%, 약 65% 내지 약 7,000%, 약 65% 내지 약 6,000%, 약 65% 내지 약 5,000%, 약 65% 내지 약 4,000%, 약 65% 내지 약 3,000%, 약 65% 내지 약 2,000%, 약 65% 내지 약 1,000%, 약 65% 내지 약 500%, 약 65% 내지 약 480%, 약 65% 내지 약 460%, 약 65% 내지 약 440%, 약 65% 내지 약 420%, 약 65% 내지 약 400%, 약 65% 내지 약 380%, 약 65% 내지 약 360%, 약 65% 내지 약 340%, 약 65% 내지 약 320%, 약 65% 내지 약 300%, 약 65% 내지 약 280%, 약 65% 내지 약 260%, 약 65% 내지 약 240%, 약 65% 내지 약 220%, 약 65% 내지 약 200%, 약 65% 내지 약 180%, 약 65% 내지 약 160%, 약 65% 내지 약 140%, 약 65% 내지 약 120%, 약 65% 내지 약 100%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 65% 내지 약 80%, 약 65% 내지 약 75%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 10,000%, 약 70% 내지 약 9,000%, 약 70% 내지 약 8,000%, 약 70% 내지 약 7,000%, 약 70% 내지 약 6,000%, 약 70% 내지 약 5,000%, 약 70% 내지 약 4,000%, 약 70% 내지 약

3,000%, 약 70% 내지 약 2,000%, 약 70% 내지 약 1,000%, 약 70% 내지 약 500%, 약 70% 내지 약 480%, 약 70% 내지 약 460%, 약 70% 내지 약 440%, 약 70% 내지 약 420%, 약 70% 내지 약 400%, 약 70% 내지 약 380%, 약 70% 내지 약 360%, 약 70% 내지 약 340%, 약 70% 내지 약 320%, 약 70% 내지 약 300%, 약 70% 내지 약 280%, 약 70% 내지 약 260%, 약 70% 내지 약 240%, 약 70% 내지 약 220%, 약 70% 내지 약 200%, 약 70% 내지 약 180%, 약 70% 내지 약 160%, 약 70% 내지 약 140%, 약 70% 내지 약 120%, 약 70% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 85%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 10,000%, 약 75% 내지 약 9,000%, 약 75% 내지 약 8,000%, 약 75% 내지 약 7,000%, 약 75% 내지 약 6,000%, 약 75% 내지 약 5,000%, 약 75% 내지 약 4,000%, 약 75% 내지 약 3,000%, 약 75% 내지 약 2,000%, 약 75% 내지 약 1,000%, 약 75% 내지 약 500%, 약 75% 내지 약 480%, 약 75% 내지 약 460%, 약 75% 내지 약 440%, 약 75% 내지 약 420%, 약 75% 내지 약 400%, 약 75% 내지 약 380%, 약 75% 내지 약 360%, 약 75% 내지 약 340%, 약 75% 내지 약 320%, 약 75% 내지 약 300%, 약 75% 내지 약 280%, 약 75% 내지 약 260%, 약 75% 내지 약 240%, 약 75% 내지 약 220%, 약 75% 내지 약 200%, 약 75% 내지 약 180%, 약 75% 내지 약 160%, 약 75% 내지 약 140%, 약 75% 내지 약 120%, 약 75% 내지 약 100%, 약 75% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 85%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 10,000%, 약 80% 내지 약 9,000%, 약 80% 내지 약 8,000%, 약 80% 내지 약 7,000%, 약 80% 내지 약 6,000%, 약 80% 내지 약 5,000%, 약 80% 내지 약 4,000%, 약 80% 내지 약 3,000%, 약 80% 내지 약 2,000%, 약 80% 내지 약 1,000%, 약 80% 내지 약 500%, 약 80% 내지 약 480%, 약 80% 내지 약 460%, 약 80% 내지 약 440%, 약 80% 내지 약 420%, 약 80% 내지 약 400%, 약 80% 내지 약 380%, 약 80% 내지 약 360%, 약 80% 내지 약 340%, 약 80% 내지 약 320%, 약 80% 내지 약 300%, 약 80% 내지 약 280%, 약 80% 내지 약 260%, 약 80% 내지 약 240%, 약 80% 내지 약 220%, 약 80% 내지 약 200%, 약 80% 내지 약 180%, 약 80% 내지 약 160%, 약 80% 내지 약 140%, 약 80% 내지 약 120%, 약 80% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 10,000%, 약 85% 내지 약 9,000%, 약 85% 내지 약 8,000%, 약 85% 내지 약 7,000%, 약 85% 내지 약 6,000%, 약 85% 내지 약 5,000%, 약 85% 내지 약 4,000%, 약 85% 내지 약 3,000%, 약 85% 내지 약 2,000%, 약 85% 내지 약 1,000%, 약 85% 내지 약 500%, 약 85% 내지 약 480%, 약 85% 내지 약 460%, 약 85% 내지 약 440%, 약 85% 내지 약 420%, 약 85% 내지 약 400%, 약 85% 내지 약 380%, 약 85% 내지 약 360%, 약 85% 내지 약 340%, 약 85% 내지 약 320%, 약 85% 내지 약 300%, 약 85% 내지 약 280%, 약 85% 내지 약 260%, 약 85% 내지 약 240%, 약 85% 내지 약 220%, 약 85% 내지 약 200%, 약 85% 내지 약 180%, 약 85% 내지 약 160%, 약 85% 내지 약 140%, 약 85% 내지 약 120%, 약 85% 내지 약 100%, 약 85% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 10,000%, 약 90% 내지 약 9,000%, 약 90% 내지 약 8,000%, 약 90% 내지 약 7,000%, 약 90% 내지 약 6,000%, 약 90% 내지 약 5,000%, 약 90% 내지 약 4,000%, 약 90% 내지 약 3,000%, 약 90% 내지 약 2,000%, 약 90% 내지 약 1,000%, 약 90% 내지 약 500%, 약 90% 내지 약 480%, 약 90% 내지 약 460%, 약 90% 내지 약 440%, 약 90% 내지 약 420%, 약 90% 내지 약 400%, 약 90% 내지 약 380%, 약 90% 내지 약 360%, 약 90% 내지 약 340%, 약 90% 내지 약 320%, 약 90% 내지 약 300%, 약 90% 내지 약 280%, 약 90% 내지 약 260%, 약 90% 내지 약 240%, 약 90% 내지 약 220%, 약 90% 내지 약 200%, 약 90% 내지 약 180%, 약 90% 내지 약 160%, 약 90% 내지 약 140%, 약 90% 내지 약 120%, 약 90% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 10,000%, 약 95% 내지 약 9,000%, 약 95% 내지 약 8,000%, 약 95% 내지 약 7,000%, 약 95% 내지 약 6,000%, 약 95% 내지 약 5,000%, 약 95% 내지 약 4,000%, 약 95% 내지 약 3,000%, 약 95% 내지 약 2,000%, 약 95% 내지 약 1,000%, 약 95% 내지 약 500%, 약 95% 내지 약 480%, 약 95% 내지 약 460%, 약 95% 내지 약 440%, 약 95% 내지 약 420%, 약 95% 내지 약 400%, 약 95% 내지 약 380%, 약 95% 내지 약 360%, 약 95% 내지 약 340%, 약 95% 내지 약 320%, 약 95% 내지 약 300%, 약 95% 내지 약 280%, 약 95% 내지 약 260%, 약 95% 내지 약 240%, 약 95% 내지 약 220%, 약 95% 내지 약 200%, 약 95% 내지 약 180%, 약 95% 내지 약 160%, 약 95% 내지 약 140%, 약 95% 내지 약 120%, 약 95% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 10,000%, 약 100% 내지 약 9,000%, 약 100% 내지 약 8,000%, 약 100% 내지 약 7,000%, 약 100% 내지 약 6,000%, 약 100% 내지 약 5,000%, 약 100% 내지 약 4,000%, 약 100% 내지 약 3,000%, 약 100% 내지 약 2,000%, 약 100% 내지 약 1,000%, 약 100% 내지 약 500%, 약 100% 내지 약 480%, 약 100% 내지 약 460%, 약 100% 내지 약 440%, 약 100% 내지 약 420%, 약 100% 내지 약 400%, 약 100% 내지 약 380%, 약 100% 내지 약 360%, 약 100% 내지 약 340%, 약 100% 내지 약 320%, 약 100% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 280%, 약 100% 내지 약 260%, 약 100% 내지 약 240%, 약 100% 내지 약 220%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 180%, 약 100% 내지 약 160%, 약 100% 내지 약 140%, 약 100% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 10,000%, 약 120% 내지 약 9,000%, 약 120% 내지 약 8,000%, 약 120% 내지 약 7,000%, 약 120% 내지 약 6,000%, 약 120% 내지 약 5,000%, 약 120% 내지 약 4,000%, 약 120% 내지 약 3,000%, 약 120% 내지 약 2,000%, 약 120% 내지 약 1,000%, 약 120% 내지 약 500%, 약 120% 내지 약 480%, 약 120% 내지 약 460%, 약 120% 내지 약 440%, 약 120% 내지 약 420%, 약 120% 내지 약 400%, 약 120% 내지 약

380%, 약 120% 내지 약 360%, 약 120% 내지 약 340%, 약 120% 내지 약 320%, 약 120% 내지 약 300%, 약 120% 내지 약 280%, 약 120% 내지 약 260%, 약 120% 내지 약 240%, 약 120% 내지 약 220%, 약 120% 내지 약 200%, 약 120% 내지 약 180%, 약 120% 내지 약 160%, 약 120% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 10,000%, 약 140% 내지 약 9,000%, 약 140% 내지 약 8,000%, 약 140% 내지 약 7,000%, 약 140% 내지 약 6,000%, 약 140% 내지 약 5,000%, 약 140% 내지 약 4,000%, 약 140% 내지 약 3,000%, 약 140% 내지 약 2,000%, 약 140% 내지 약 1,000%, 약 140% 내지 약 500%, 약 140% 내지 약 480%, 약 140% 내지 약 460%, 약 140% 내지 약 440%, 약 140% 내지 약 420%, 약 140% 내지 약 400%, 약 140% 내지 약 380%, 약 140% 내지 약 360%, 약 140% 내지 약 340%, 약 140% 내지 약 320%, 약 140% 내지 약 300%, 약 140% 내지 약 280%, 약 140% 내지 약 260%, 약 140% 내지 약 240%, 약 140% 내지 약 220%, 약 140% 내지 약 200%, 약 140% 내지 약 180%, 약 140% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 10,000%, 약 160% 내지 약 9,000%, 약 160% 내지 약 8,000%, 약 160% 내지 약 7,000%, 약 160% 내지 약 6,000%, 약 160% 내지 약 5,000%, 약 160% 내지 약 4,000%, 약 160% 내지 약 3,000%, 약 160% 내지 약 2,000%, 약 160% 내지 약 1,000%, 약 160% 내지 약 500%, 약 160% 내지 약 480%, 약 160% 내지 약 460%, 약 160% 내지 약 440%, 약 160% 내지 약 420%, 약 160% 내지 약 400%, 약 160% 내지 약 380%, 약 160% 내지 약 360%, 약 160% 내지 약 340%, 약 160% 내지 약 320%, 약 160% 내지 약 300%, 약 160% 내지 약 280%, 약 160% 내지 약 260%, 약 160% 내지 약 240%, 약 160% 내지 약 220%, 약 160% 내지 약 200%, 약 160% 내지 약 180%, 약 180% 내지 약 10,000%, 약 180% 내지 약 9,000%, 약 180% 내지 약 8,000%, 약 180% 내지 약 7,000%, 약 180% 내지 약 6,000%, 약 180% 내지 약 5,000%, 약 180% 내지 약 4,000%, 약 180% 내지 약 3,000%, 약 180% 내지 약 2,000%, 약 180% 내지 약 1,000%, 약 180% 내지 약 500%, 약 180% 내지 약 480%, 약 180% 내지 약 460%, 약 180% 내지 약 440%, 약 180% 내지 약 420%, 약 180% 내지 약 400%, 약 180% 내지 약 380%, 약 180% 내지 약 360%, 약 180% 내지 약 340%, 약 180% 내지 약 320%, 약 180% 내지 약 300%, 약 180% 내지 약 280%, 약 180% 내지 약 260%, 약 180% 내지 약 240%, 약 180% 내지 약 220%, 약 180% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 10,000%, 약 200% 내지 약 9,000%, 약 200% 내지 약 8,000%, 약 200% 내지 약 7,000%, 약 200% 내지 약 6,000%, 약 200% 내지 약 5,000%, 약 200% 내지 약 4,000%, 약 200% 내지 약 3,000%, 약 200% 내지 약 2,000%, 약 200% 내지 약 1,000%, 약 200% 내지 약 500%, 약 200% 내지 약 480%, 약 200% 내지 약 460%, 약 200% 내지 약 440%, 약 200% 내지 약 420%, 약 200% 내지 약 400%, 약 200% 내지 약 380%, 약 200% 내지 약 360%, 약 200% 내지 약 340%, 약 200% 내지 약 320%, 약 200% 내지 약 300%, 약 200% 내지 약 280%, 약 200% 내지 약 260%, 약 200% 내지 약 240%, 약 200% 내지 약 220%, 약 220% 내지 약 10,000%, 약 220% 내지 약 9,000%, 약 220% 내지 약 8,000%, 약 220% 내지 약 7,000%, 약 220% 내지 약 6,000%, 약 220% 내지 약 5,000%, 약 220% 내지 약 4,000%, 약 220% 내지 약 3,000%, 약 220% 내지 약 2,000%, 약 220% 내지 약 1,000%, 약 220% 내지 약 500%, 약 220% 내지 약 480%, 약 220% 내지 약 460%, 약 220% 내지 약 440%, 약 220% 내지 약 420%, 약 220% 내지 약 400%, 약 220% 내지 약 380%, 약 220% 내지 약 360%, 약 220% 내지 약 340%, 약 220% 내지 약 320%, 약 220% 내지 약 300%, 약 220% 내지 약 280%, 약 220% 내지 약 260%, 약 220% 내지 약 240%, 약 240% 내지 약 10,000%, 약 240% 내지 약 9,000%, 약 240% 내지 약 8,000%, 약 240% 내지 약 7,000%, 약 240% 내지 약 6,000%, 약 240% 내지 약 5,000%, 약 240% 내지 약 4,000%, 약 240% 내지 약 3,000%, 약 240% 내지 약 2,000%, 약 240% 내지 약 1,000%, 약 240% 내지 약 500%, 약 240% 내지 약 480%, 약 240% 내지 약 460%, 약 240% 내지 약 440%, 약 240% 내지 약 420%, 약 240% 내지 약 400%, 약 240% 내지 약 380%, 약 240% 내지 약 360%, 약 240% 내지 약 340%, 약 240% 내지 약 320%, 약 240% 내지 약 300%, 약 240% 내지 약 280%, 약 240% 내지 약 260%, 약 260% 내지 약 10,000%, 약 260% 내지 약 9,000%, 약 260% 내지 약 8,000%, 약 260% 내지 약 7,000%, 약 260% 내지 약 6,000%, 약 260% 내지 약 5,000%, 약 260% 내지 약 4,000%, 약 260% 내지 약 3,000%, 약 260% 내지 약 2,000%, 약 260% 내지 약 1,000%, 약 260% 내지 약 500%, 약 260% 내지 약 480%, 약 260% 내지 약 460%, 약 260% 내지 약 440%, 약 260% 내지 약 420%, 약 260% 내지 약 400%, 약 260% 내지 약 380%, 약 260% 내지 약 360%, 약 260% 내지 약 340%, 약 260% 내지 약 320%, 약 260% 내지 약 300%, 약 260% 내지 약 280%, 약 280% 내지 약 10,000%, 약 280% 내지 약 9,000%, 약 280% 내지 약 8,000%, 약 280% 내지 약 7,000%, 약 280% 내지 약 6,000%, 약 280% 내지 약 5,000%, 약 280% 내지 약 4,000%, 약 280% 내지 약 3,000%, 약 280% 내지 약 2,000%, 약 280% 내지 약 1,000%, 약 280% 내지 약 500%, 약 280% 내지 약 480%, 약 280% 내지 약 460%, 약 280% 내지 약 440%, 약 280% 내지 약 420%, 약 280% 내지 약 400%, 약 280% 내지 약 380%, 약 280% 내지 약 360%, 약 280% 내지 약 340%, 약 280% 내지 약 320%, 약 280% 내지 약 300%, 약 300% 내지 약 10,000%, 약 300% 내지 약 9,000%, 약 300% 내지 약 8,000%, 약 300% 내지 약 7,000%, 약 300% 내지 약 6,000%, 약 300% 내지 약 5,000%, 약 300% 내지 약 4,000%, 약 300% 내지 약 3,000%, 약 300% 내지 약 2,000%, 약 300% 내지 약 1,000%, 약 300% 내지 약 500%, 약 300% 내지 약 480%, 약 300% 내지 약 460%, 약 300% 내지 약 440%, 약 300% 내지 약 420%, 약 300% 내지 약 400%, 약 300% 내지 약 380%, 약 300% 내지 약 360%, 약 300% 내지 약 340%,

약 300% 내지 약 320%, 약 320% 내지 약 10,000%, 약 320% 내지 약 9,000%, 약 320% 내지 약 8,000%, 약 320% 내지 약 7,000%, 약 320% 내지 약 6,000%, 약 320% 내지 약 5,000%, 약 320% 내지 약 4,000%, 약 320% 내지 약 3,000%, 약 320% 내지 약 2,000%, 약 320% 내지 약 1,000%, 약 320% 내지 약 500%, 약 320% 내지 약 480%, 약 320% 내지 약 460%, 약 320% 내지 약 440%, 약 320% 내지 약 420%, 약 320% 내지 약 400%, 약 320% 내지 약 380%, 약 320% 내지 약 360%, 약 320% 내지 약 340%, 약 340% 내지 약 10,000%, 약 340% 내지 약 9,000%, 약 340% 내지 약 8,000%, 약 340% 내지 약 7,000%, 약 340% 내지 약 6,000%, 약 340% 내지 약 5,000%, 약 340% 내지 약 4,000%, 약 340% 내지 약 3,000%, 약 340% 내지 약 2,000%, 약 340% 내지 약 1,000%, 약 340% 내지 약 500%, 약 340% 내지 약 480%, 약 340% 내지 약 460%, 약 340% 내지 약 440%, 약 340% 내지 약 420%, 약 340% 내지 약 400%, 약 340% 내지 약 380%, 약 340% 내지 약 360%, 약 360% 내지 약 10,000%, 약 360% 내지 약 9,000%, 약 360% 내지 약 8,000%, 약 360% 내지 약 7,000%, 약 360% 내지 약 6,000%, 약 360% 내지 약 5,000%, 약 360% 내지 약 4,000%, 약 360% 내지 약 3,000%, 약 360% 내지 약 2,000%, 약 360% 내지 약 1,000%, 약 360% 내지 약 500%, 약 360% 내지 약 480%, 약 360% 내지 약 460%, 약 360% 내지 약 440%, 약 360% 내지 약 420%, 약 360% 내지 약 400%, 약 360% 내지 약 380%, 약 380% 내지 약 10,000%, 약 380% 내지 약 9,000%, 약 380% 내지 약 8,000%, 약 380% 내지 약 7,000%, 약 380% 내지 약 6,000%, 약 380% 내지 약 5,000%, 약 380% 내지 약 4,000%, 약 380% 내지 약 3,000%, 약 380% 내지 약 2,000%, 약 380% 내지 약 1,000%, 약 380% 내지 약 500%, 약 380% 내지 약 480%, 약 380% 내지 약 460%, 약 380% 내지 약 440%, 약 380% 내지 약 420%, 약 380% 내지 약 400%, 약 400% 내지 약 10,000%, 약 400% 내지 약 9,000%, 약 400% 내지 약 8,000%, 약 400% 내지 약 7,000%, 약 400% 내지 약 6,000%, 약 400% 내지 약 5,000%, 약 400% 내지 약 4,000%, 약 400% 내지 약 3,000%, 약 400% 내지 약 2,000%, 약 400% 내지 약 1,000%, 약 400% 내지 약 500%, 약 400% 내지 약 480%, 약 400% 내지 약 460%, 약 400% 내지 약 440%, 약 400% 내지 약 420%, 약 420% 내지 약 10,000%, 약 420% 내지 약 9,000%, 약 420% 내지 약 8,000%, 약 420% 내지 약 7,000%, 약 420% 내지 약 6,000%, 약 420% 내지 약 5,000%, 약 420% 내지 약 4,000%, 약 420% 내지 약 3,000%, 약 420% 내지 약 2,000%, 약 420% 내지 약 1,000%, 약 420% 내지 약 500%, 약 420% 내지 약 480%, 약 420% 내지 약 460%, 약 420% 내지 약 440%, 약 440% 내지 약 10,000%, 약 440% 내지 약 9,000%, 약 440% 내지 약 8,000%, 약 440% 내지 약 7,000%, 약 440% 내지 약 6,000%, 약 440% 내지 약 5,000%, 약 440% 내지 약 4,000%, 약 440% 내지 약 3,000%, 약 440% 내지 약 2,000%, 약 440% 내지 약 1,000%, 약 440% 내지 약 500%, 약 440% 내지 약 480%, 약 440% 내지 약 460%, 약 460% 내지 약 10,000%, 약 460% 내지 약 9,000%, 약 460% 내지 약 8,000%, 약 460% 내지 약 7,000%, 약 460% 내지 약 6,000%, 약 460% 내지 약 5,000%, 약 460% 내지 약 4,000%, 약 460% 내지 약 3,000%, 약 460% 내지 약 2,000%, 약 460% 내지 약 1,000%, 약 460% 내지 약 500%, 약 460% 내지 약 480%, 약 480% 내지 약 10,000%, 약 480% 내지 약 9,000%, 약 480% 내지 약 8,000%, 약 480% 내지 약 7,000%, 약 480% 내지 약 6,000%, 약 480% 내지 약 5,000%, 약 480% 내지 약 4,000%, 약 480% 내지 약 3,000%, 약 480% 내지 약 2,000%, 약 480% 내지 약 1,000%, 약 480% 내지 약 500%, 약 500% 내지 약 10,000%, 약 500% 내지 약 9,000%, 약 500% 내지 약 8,000%, 약 500% 내지 약 7,000%, 약 500% 내지 약 6,000%, 약 500% 내지 약 5,000%, 약 500% 내지 약 4,000%, 약 500% 내지 약 3,000%, 약 500% 내지 약 2,000%, 약 500% 내지 약 1,000%, 약 1,000% 내지 약 10,000%, 약 1,000% 내지 약 9,000%, 약 1,000% 내지 약 8,000%, 약 1,000% 내지 약 7,000%, 약 1,000% 내지 약 6,000%, 약 1,000% 내지 약 5,000%, 약 1,000% 내지 약 4,000%, 약 1,000% 내지 약 3,000%, 약 1,000% 내지 약 2,000%, 약 2,000% 내지 약 10,000%, 약 2,000% 내지 약 9,000%, 약 2,000% 내지 약 8,000%, 약 2,000% 내지 약 7,000%, 약 2,000% 내지 약 6,000%, 약 2,000% 내지 약 5,000%, 약 2,000% 내지 약 4,000%, 약 2,000% 내지 약 3,000%, 약 3,000% 내지 약 10,000%, 약 3,000% 내지 약 9,000%, 약 3,000% 내지 약 8,000%, 약 3,000% 내지 약 7,000%, 약 3,000% 내지 약 6,000%, 약 3,000% 내지 약 5,000%, 약 3,000% 내지 약 4,000%, 약 4,000% 내지 약 10,000%, 약 4,000% 내지 약 9,000%, 약 4,000% 내지 약 8,000%, 약 4,000% 내지 약 7,000%, 약 4,000% 내지 약 6,000%, 약 4,000% 내지 약 5,000%, 약 5,000% 내지 약 10,000%, 약 5,000% 내지 약 9,000%, 약 5,000% 내지 약 8,000%, 약 5,000% 내지 약 7,000%, 약 5,000% 내지 약 6,000%, 약 6,000% 내지 약 10,000%, 약 6,000% 내지 약 9,000%, 약 6,000% 내지 약 8,000%, 약 6,000% 내지 약 7,000%, 약 7,000% 내지 약 10,000%, 약 7,000% 내지 약 9,000%, 약 7,000% 내지 약 8,000%, 약 8,000% 내지 약 10,000%, 약 8,000% 내지 약 9,000%, 또는 약 9,000% 내지 약 10,000% 더 빠르다).

[0121] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 약 4.0 내지 약 6.5의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 해리 상수(K_D)는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 K_D보다 (예를 들어 검출 가능하게) 더 크다(예를 들어 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적

어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 120%, 적어도 140%, 적어도 160%, 적어도 180%, 적어도 200%, 적어도 220%, 적어도 240%, 적어도 260%, 적어도 280%, 적어도 300%, 적어도 320%, 적어도 340%, 적어도 360%, 적어도 380%, 적어도 400%, 적어도 420%, 적어도 440%, 적어도 460%, 적어도 480%, 적어도 500%, 적어도 1,000%, 적어도 2,000%, 적어도 3,000%, 적어도 4,000%, 적어도 5,000%, 적어도 6,000%, 적어도 7,000%, 적어도 8,000%, 적어도 9,000%, 또는 적어도 10,000% 더 크거나, 약 5% 내지 약 10,000%, 약 5% 내지 약 9,000%, 약 5% 내지 약 8,000%, 약 5% 내지 약 7,000%, 약 5% 내지 약 6,000%, 약 5% 내지 약 5,000%, 약 5% 내지 약 4,000%, 약 5% 내지 약 3,000%, 약 5% 내지 약 2,000%, 약 5% 내지 약 1,000%, 약 5% 내지 약 500%, 약 5% 내지 약 480%, 약 5% 내지 약 460%, 약 5% 내지 약 440%, 약 5% 내지 약 420%, 약 5% 내지 약 400%, 약 5% 내지 약 380%, 약 5% 내지 약 360%, 약 5% 내지 약 340%, 약 5% 내지 약 320%, 약 5% 내지 약 300%, 약 5% 내지 약 280%, 약 5% 내지 약 260%, 약 5% 내지 약 240%, 약 5% 내지 약 220%, 약 5% 내지 약 200%, 약 5% 내지 약 180%, 약 5% 내지 약 160%, 약 5% 내지 약 140%, 약 5% 내지 약 120%, 약 5% 내지 약 100%, 약 5% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 85%, 약 5% 내지 약 80%, 약 5% 내지 약 75%, 약 5% 내지 약 70%, 약 5% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 55%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 10,000%, 약 10% 내지 약 9,000%, 약 10% 내지 약 8,000%, 약 10% 내지 약 7,000%, 약 10% 내지 약 6,000%, 약 10% 내지 약 5,000%, 약 10% 내지 약 4,000%, 약 10% 내지 약 3,000%, 약 10% 내지 약 2,000%, 약 10% 내지 약 1,000%, 약 10% 내지 약 500%, 약 10% 내지 약 480%, 약 10% 내지 약 460%, 약 10% 내지 약 440%, 약 10% 내지 약 420%, 약 10% 내지 약 400%, 약 10% 내지 약 380%, 약 10% 내지 약 360%, 약 10% 내지 약 340%, 약 10% 내지 약 320%, 약 10% 내지 약 300%, 약 10% 내지 약 280%, 약 10% 내지 약 260%, 약 10% 내지 약 240%, 약 10% 내지 약 220%, 약 10% 내지 약 200%, 약 10% 내지 약 180%, 약 10% 내지 약 160%, 약 10% 내지 약 140%, 약 10% 내지 약 120%, 약 10% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 85%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 75%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 65%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 55%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 10,000%, 약 15% 내지 약 9,000%, 약 15% 내지 약 8,000%, 약 15% 내지 약 7,000%, 약 15% 내지 약 6,000%, 약 15% 내지 약 5,000%, 약 15% 내지 약 4,000%, 약 15% 내지 약 3,000%, 약 15% 내지 약 2,000%, 약 15% 내지 약 1,000%, 약 15% 내지 약 500%, 약 15% 내지 약 480%, 약 15% 내지 약 460%, 약 15% 내지 약 440%, 약 15% 내지 약 420%, 약 15% 내지 약 400%, 약 15% 내지 약 380%, 약 15% 내지 약 360%, 약 15% 내지 약 340%, 약 15% 내지 약 320%, 약 15% 내지 약 300%, 약 15% 내지 약 280%, 약 15% 내지 약 260%, 약 15% 내지 약 240%, 약 15% 내지 약 220%, 약 15% 내지 약 200%, 약 15% 내지 약 180%, 약 15% 내지 약 160%, 약 15% 내지 약 140%, 약 15% 내지 약 120%, 약 15% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 95%, 약 15% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 85%, 약 15% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 70%, 약 15% 내지 약 65%, 약 15% 내지 약 60%, 약 15% 내지 약 55%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 10,000%, 약 20% 내지 약 9,000%, 약 20% 내지 약 8,000%, 약 20% 내지 약 7,000%, 약 20% 내지 약 6,000%, 약 20% 내지 약 5,000%, 약 20% 내지 약 4,000%, 약 20% 내지 약 3,000%, 약 20% 내지 약 2,000%, 약 20% 내지 약 1,000%, 약 20% 내지 약 500%, 약 20% 내지 약 480%, 약 20% 내지 약 460%, 약 20% 내지 약 440%, 약 20% 내지 약 420%, 약 20% 내지 약 400%, 약 20% 내지 약 380%, 약 20% 내지 약 360%, 약 20% 내지 약 340%, 약 20% 내지 약 320%, 약 20% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 280%, 약 20% 내지 약 260%, 약 20% 내지 약 240%, 약 20% 내지 약 220%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 180%, 약 20% 내지 약 160%, 약 20% 내지 약 140%, 약 20% 내지 약 120%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 85%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 65%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 55%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 45%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 35%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 10,000%, 약 25% 내지 약 9,000%, 약 25% 내지 약 8,000%, 약 25% 내지 약 7,000%, 약 25% 내지 약 6,000%, 약 25% 내지 약 5,000%, 약 25% 내지 약 4,000%, 약 25% 내지 약 3,000%, 약 25% 내지 약 2,000%, 약 25% 내지 약 1,000%, 약 25% 내지 약 500%, 약 25% 내지 약 480%, 약 25% 내지 약 460%, 약 25% 내지 약 440%, 약 25% 내지 약 420%, 약 25% 내지 약 400%, 약 25% 내지 약 380%, 약 25% 내지 약 360%, 약 25% 내지 약 340%, 약 25% 내지 약 320%, 약 25% 내지 약 300%, 약 25% 내지 약 280%, 약 25% 내지 약 260%, 약 25% 내지 약 240%, 약 25% 내지 약 220%, 약 25% 내지 약 200%, 약 25% 내지 약 180%, 약 25% 내지 약 160%, 약 25% 내지 약 140%, 약 25% 내지 약 120%, 약 25% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 95%, 약 25% 내지 약 90%, 약 25% 내

지 약 85%, 약 25% 내지 약 80%, 약 25% 내지 약 75%, 약 25% 내지 약 70%, 약 25% 내지 약 65%, 약 25% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 55%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 10,000%, 약 30% 내지 약 9,000%, 약 30% 내지 약 8,000%, 약 30% 내지 약 7,000%, 약 30% 내지 약 6,000%, 약 30% 내지 약 5,000%, 약 30% 내지 약 4,000%, 약 30% 내지 약 3,000%, 약 30% 내지 약 2,000%, 약 30% 내지 약 1,000%, 약 30% 내지 약 500%, 약 30% 내지 약 480%, 약 30% 내지 약 460%, 약 30% 내지 약 440%, 약 30% 내지 약 420%, 약 30% 내지 약 400%, 약 30% 내지 약 380%, 약 30% 내지 약 360%, 약 30% 내지 약 340%, 약 30% 내지 약 320%, 약 30% 내지 약 300%, 약 30% 내지 약 280%, 약 30% 내지 약 260%, 약 30% 내지 약 240%, 약 30% 내지 약 220%, 약 30% 내지 약 200%, 약 30% 내지 약 180%, 약 30% 내지 약 160%, 약 30% 내지 약 140%, 약 30% 내지 약 120%, 약 30% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 85%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 65%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 55%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 45%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 10,000%, 약 35% 내지 약 9,000%, 약 35% 내지 약 8,000%, 약 35% 내지 약 7,000%, 약 35% 내지 약 6,000%, 약 35% 내지 약 5,000%, 약 35% 내지 약 4,000%, 약 35% 내지 약 3,000%, 약 35% 내지 약 2,000%, 약 35% 내지 약 1,000%, 약 35% 내지 약 500%, 약 35% 내지 약 480%, 약 35% 내지 약 460%, 약 35% 내지 약 440%, 약 35% 내지 약 420%, 약 35% 내지 약 400%, 약 35% 내지 약 380%, 약 35% 내지 약 360%, 약 35% 내지 약 340%, 약 35% 내지 약 320%, 약 35% 내지 약 300%, 약 35% 내지 약 280%, 약 35% 내지 약 260%, 약 35% 내지 약 240%, 약 35% 내지 약 220%, 약 35% 내지 약 200%, 약 35% 내지 약 180%, 약 35% 내지 약 160%, 약 35% 내지 약 140%, 약 35% 내지 약 120%, 약 35% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 95%, 약 35% 내지 약 90%, 약 35% 내지 약 85%, 약 35% 내지 약 80%, 약 35% 내지 약 75%, 약 35% 내지 약 70%, 약 35% 내지 약 65%, 약 35% 내지 약 60%, 약 35% 내지 약 55%, 약 35% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 45%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 10,000%, 약 40% 내지 약 9,000%, 약 40% 내지 약 8,000%, 약 40% 내지 약 7,000%, 약 40% 내지 약 6,000%, 약 40% 내지 약 5,000%, 약 40% 내지 약 4,000%, 약 40% 내지 약 3,000%, 약 40% 내지 약 2,000%, 약 40% 내지 약 1,000%, 약 40% 내지 약 500%, 약 40% 내지 약 480%, 약 40% 내지 약 460%, 약 40% 내지 약 440%, 약 40% 내지 약 420%, 약 40% 내지 약 400%, 약 40% 내지 약 380%, 약 40% 내지 약 360%, 약 40% 내지 약 340%, 약 40% 내지 약 320%, 약 40% 내지 약 300%, 약 40% 내지 약 280%, 약 40% 내지 약 260%, 약 40% 내지 약 240%, 약 40% 내지 약 220%, 약 40% 내지 약 200%, 약 40% 내지 약 180%, 약 40% 내지 약 160%, 약 40% 내지 약 140%, 약 40% 내지 약 120%, 약 40% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 55%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 10,000%, 약 45% 내지 약 9,000%, 약 45% 내지 약 8,000%, 약 45% 내지 약 7,000%, 약 45% 내지 약 6,000%, 약 45% 내지 약 5,000%, 약 45% 내지 약 4,000%, 약 45% 내지 약 3,000%, 약 45% 내지 약 2,000%, 약 45% 내지 약 1,000%, 약 45% 내지 약 500%, 약 45% 내지 약 480%, 약 45% 내지 약 460%, 약 45% 내지 약 440%, 약 45% 내지 약 420%, 약 45% 내지 약 400%, 약 45% 내지 약 380%, 약 45% 내지 약 360%, 약 45% 내지 약 340%, 약 45% 내지 약 320%, 약 45% 내지 약 300%, 약 45% 내지 약 280%, 약 45% 내지 약 260%, 약 45% 내지 약 240%, 약 45% 내지 약 220%, 약 45% 내지 약 200%, 약 45% 내지 약 180%, 약 45% 내지 약 160%, 약 45% 내지 약 140%, 약 45% 내지 약 120%, 약 45% 내지 약 100%, 약 45% 내지 약 95%, 약 45% 내지 약 90%, 약 45% 내지 약 85%, 약 45% 내지 약 80%, 약 45% 내지 약 75%, 약 45% 내지 약 70%, 약 45% 내지 약 65%, 약 45% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 55%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 10,000%, 약 50% 내지 약 9,000%, 약 50% 내지 약 8,000%, 약 50% 내지 약 7,000%, 약 50% 내지 약 6,000%, 약 50% 내지 약 5,000%, 약 50% 내지 약 4,000%, 약 50% 내지 약 3,000%, 약 50% 내지 약 2,000%, 약 50% 내지 약 1,000%, 약 50% 내지 약 500%, 약 50% 내지 약 480%, 약 50% 내지 약 460%, 약 50% 내지 약 440%, 약 50% 내지 약 420%, 약 50% 내지 약 400%, 약 50% 내지 약 380%, 약 50% 내지 약 360%, 약 50% 내지 약 340%, 약 50% 내지 약 320%, 약 50% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 280%, 약 50% 내지 약 260%, 약 50% 내지 약 240%, 약 50% 내지 약 220%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 180%, 약 50% 내지 약 160%, 약 50% 내지 약 140%, 약 50% 내지 약 120%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 65%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 10,000%, 약 55% 내지 약 9,000%, 약 55% 내지 약 8,000%, 약 55% 내지 약 7,000%, 약 55% 내지 약 6,000%, 약 55% 내지 약 5,000%, 약 55% 내지 약 4,000%, 약 55% 내지 약 3,000%, 약 55% 내지 약 2,000%, 약 55% 내지 약 1,000%, 약 55% 내지 약 500%, 약 55% 내지 약 480%, 약 55% 내지 약 460%, 약 55% 내지 약 440%, 약 55% 내지 약 420%, 약 55% 내지 약 400%, 약 55% 내지 약 380%, 약 55% 내지 약 360%, 약 55% 내지 약 340%, 약 55% 내지 약 320%, 약 55% 내지 약 300%, 약 55% 내지 약 280%, 약 55% 내지 약 260%, 약 55% 내지 약 240%, 약 55%

내지 약 220%, 약 55% 내지 약 200%, 약 55% 내지 약 180%, 약 55% 내지 약 160%, 약 55% 내지 약 140%, 약 55% 내지 약 120%, 약 55% 내지 약 100%, 약 55% 내지 약 95%, 약 55% 내지 약 90%, 약 55% 내지 약 85%, 약 55% 내지 약 80%, 약 55% 내지 약 75%, 약 55% 내지 약 70%, 약 55% 내지 약 65%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 10,000%, 약 60% 내지 약 9,000%, 약 60% 내지 약 8,000%, 약 60% 내지 약 7,000%, 약 60% 내지 약 6,000%, 약 60% 내지 약 5,000%, 약 60% 내지 약 4,000%, 약 60% 내지 약 3,000%, 약 60% 내지 약 2,000%, 약 60% 내지 약 1,000%, 약 60% 내지 약 500%, 약 60% 내지 약 480%, 약 60% 내지 약 460%, 약 60% 내지 약 440%, 약 60% 내지 약 420%, 약 60% 내지 약 400%, 약 60% 내지 약 380%, 약 60% 내지 약 360%, 약 60% 내지 약 340%, 약 60% 내지 약 320%, 약 60% 내지 약 300%, 약 60% 내지 약 280%, 약 60% 내지 약 260%, 약 60% 내지 약 240%, 약 60% 내지 약 220%, 약 60% 내지 약 200%, 약 60% 내지 약 180%, 약 60% 내지 약 160%, 약 60% 내지 약 140%, 약 60% 내지 약 120%, 약 60% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 75%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 10,000%, 약 65% 내지 약 9,000%, 약 65% 내지 약 8,000%, 약 65% 내지 약 7,000%, 약 65% 내지 약 6,000%, 약 65% 내지 약 5,000%, 약 65% 내지 약 4,000%, 약 65% 내지 약 3,000%, 약 65% 내지 약 2,000%, 약 65% 내지 약 1,000%, 약 65% 내지 약 500%, 약 65% 내지 약 480%, 약 65% 내지 약 460%, 약 65% 내지 약 440%, 약 65% 내지 약 420%, 약 65% 내지 약 400%, 약 65% 내지 약 380%, 약 65% 내지 약 360%, 약 65% 내지 약 340%, 약 65% 내지 약 320%, 약 65% 내지 약 300%, 약 65% 내지 약 280%, 약 65% 내지 약 260%, 약 65% 내지 약 240%, 약 65% 내지 약 220%, 약 65% 내지 약 200%, 약 65% 내지 약 180%, 약 65% 내지 약 160%, 약 65% 내지 약 140%, 약 65% 내지 약 120%, 약 65% 내지 약 100%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 65% 내지 약 80%, 약 65% 내지 약 75%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 10,000%, 약 70% 내지 약 9,000%, 약 70% 내지 약 8,000%, 약 70% 내지 약 7,000%, 약 70% 내지 약 6,000%, 약 70% 내지 약 5,000%, 약 70% 내지 약 4,000%, 약 70% 내지 약 3,000%, 약 70% 내지 약 2,000%, 약 70% 내지 약 1,000%, 약 70% 내지 약 500%, 약 70% 내지 약 480%, 약 70% 내지 약 460%, 약 70% 내지 약 440%, 약 70% 내지 약 420%, 약 70% 내지 약 400%, 약 70% 내지 약 380%, 약 70% 내지 약 360%, 약 70% 내지 약 340%, 약 70% 내지 약 320%, 약 70% 내지 약 300%, 약 70% 내지 약 280%, 약 70% 내지 약 260%, 약 70% 내지 약 240%, 약 70% 내지 약 220%, 약 70% 내지 약 200%, 약 70% 내지 약 180%, 약 70% 내지 약 160%, 약 70% 내지 약 140%, 약 70% 내지 약 120%, 약 70% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 85%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 10,000%, 약 75% 내지 약 9,000%, 약 75% 내지 약 8,000%, 약 75% 내지 약 7,000%, 약 75% 내지 약 6,000%, 약 75% 내지 약 5,000%, 약 75% 내지 약 4,000%, 약 75% 내지 약 3,000%, 약 75% 내지 약 2,000%, 약 75% 내지 약 1,000%, 약 75% 내지 약 500%, 약 75% 내지 약 480%, 약 75% 내지 약 460%, 약 75% 내지 약 440%, 약 75% 내지 약 420%, 약 75% 내지 약 400%, 약 75% 내지 약 380%, 약 75% 내지 약 360%, 약 75% 내지 약 340%, 약 75% 내지 약 320%, 약 75% 내지 약 300%, 약 75% 내지 약 280%, 약 75% 내지 약 260%, 약 75% 내지 약 240%, 약 75% 내지 약 220%, 약 75% 내지 약 200%, 약 75% 내지 약 180%, 약 75% 내지 약 160%, 약 75% 내지 약 140%, 약 75% 내지 약 120%, 약 75% 내지 약 100%, 약 75% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 85%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 10,000%, 약 80% 내지 약 9,000%, 약 80% 내지 약 8,000%, 약 80% 내지 약 7,000%, 약 80% 내지 약 6,000%, 약 80% 내지 약 5,000%, 약 80% 내지 약 4,000%, 약 80% 내지 약 3,000%, 약 80% 내지 약 2,000%, 약 80% 내지 약 1,000%, 약 80% 내지 약 500%, 약 80% 내지 약 480%, 약 80% 내지 약 460%, 약 80% 내지 약 440%, 약 80% 내지 약 420%, 약 80% 내지 약 400%, 약 80% 내지 약 380%, 약 80% 내지 약 360%, 약 80% 내지 약 340%, 약 80% 내지 약 320%, 약 80% 내지 약 300%, 약 80% 내지 약 280%, 약 80% 내지 약 260%, 약 80% 내지 약 240%, 약 80% 내지 약 220%, 약 80% 내지 약 200%, 약 80% 내지 약 180%, 약 80% 내지 약 160%, 약 80% 내지 약 140%, 약 80% 내지 약 120%, 약 80% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 10,000%, 약 85% 내지 약 9,000%, 약 85% 내지 약 8,000%, 약 85% 내지 약 7,000%, 약 85% 내지 약 6,000%, 약 85% 내지 약 5,000%, 약 85% 내지 약 4,000%, 약 85% 내지 약 3,000%, 약 85% 내지 약 2,000%, 약 85% 내지 약 1,000%, 약 85% 내지 약 500%, 약 85% 내지 약 480%, 약 85% 내지 약 460%, 약 85% 내지 약 440%, 약 85% 내지 약 420%, 약 85% 내지 약 400%, 약 85% 내지 약 380%, 약 85% 내지 약 360%, 약 85% 내지 약 340%, 약 85% 내지 약 320%, 약 85% 내지 약 300%, 약 85% 내지 약 280%, 약 85% 내지 약 260%, 약 85% 내지 약 240%, 약 85% 내지 약 220%, 약 85% 내지 약 200%, 약 85% 내지 약 180%, 약 85% 내지 약 160%, 약 85% 내지 약 140%, 약 85% 내지 약 120%, 약 85% 내지 약 100%, 약 85% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 10,000%, 약 90% 내지 약 9,000%, 약 90% 내지 약 8,000%, 약 90% 내지 약 7,000%, 약 90% 내지 약 6,000%, 약 90% 내지 약 5,000%, 약 90% 내지 약 4,000%, 약 90% 내지 약 3,000%, 약 90% 내지 약 2,000%, 약 90% 내지 약 1,000%, 약 90% 내지 약 500%, 약 90% 내지 약 480%, 약 90% 내지 약 460%, 약 90% 내지 약 440%, 약 90% 내지 약 420%,

약 90% 내지 약 400%, 약 90% 내지 약 380%, 약 90% 내지 약 360%, 약 90% 내지 약 340%, 약 90% 내지 약 320%, 약 90% 내지 약 300%, 약 90% 내지 약 280%, 약 90% 내지 약 260%, 약 90% 내지 약 240%, 약 90% 내지 약 220%, 약 90% 내지 약 200%, 약 90% 내지 약 180%, 약 90% 내지 약 160%, 약 90% 내지 약 140%, 약 90% 내지 약 120%, 약 90% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 10,000%, 약 95% 내지 약 9,000%, 약 95% 내지 약 8,000%, 약 95% 내지 약 7,000%, 약 95% 내지 약 6,000%, 약 95% 내지 약 5,000%, 약 95% 내지 약 4,000%, 약 95% 내지 약 3,000%, 약 95% 내지 약 2,000%, 약 95% 내지 약 1,000%, 약 95% 내지 약 500%, 약 95% 내지 약 480%, 약 95% 내지 약 460%, 약 95% 내지 약 440%, 약 95% 내지 약 420%, 약 95% 내지 약 400%, 약 95% 내지 약 380%, 약 95% 내지 약 360%, 약 95% 내지 약 340%, 약 95% 내지 약 320%, 약 95% 내지 약 300%, 약 95% 내지 약 280%, 약 95% 내지 약 260%, 약 95% 내지 약 240%, 약 95% 내지 약 220%, 약 95% 내지 약 200%, 약 95% 내지 약 180%, 약 95% 내지 약 160%, 약 95% 내지 약 140%, 약 95% 내지 약 120%, 약 95% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 10,000%, 약 100% 내지 약 9,000%, 약 100% 내지 약 8,000%, 약 100% 내지 약 7,000%, 약 100% 내지 약 6,000%, 약 100% 내지 약 5,000%, 약 100% 내지 약 4,000%, 약 100% 내지 약 3,000%, 약 100% 내지 약 2,000%, 약 100% 내지 약 1,000%, 약 100% 내지 약 500%, 약 100% 내지 약 480%, 약 100% 내지 약 460%, 약 100% 내지 약 440%, 약 100% 내지 약 420%, 약 100% 내지 약 400%, 약 100% 내지 약 380%, 약 100% 내지 약 360%, 약 100% 내지 약 340%, 약 100% 내지 약 320%, 약 100% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 280%, 약 100% 내지 약 260%, 약 100% 내지 약 240%, 약 100% 내지 약 220%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 180%, 약 100% 내지 약 160%, 약 100% 내지 약 140%, 약 100% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 10,000%, 약 120% 내지 약 9,000%, 약 120% 내지 약 8,000%, 약 120% 내지 약 7,000%, 약 120% 내지 약 6,000%, 약 120% 내지 약 5,000%, 약 120% 내지 약 4,000%, 약 120% 내지 약 3,000%, 약 120% 내지 약 2,000%, 약 120% 내지 약 1,000%, 약 120% 내지 약 500%, 약 120% 내지 약 480%, 약 120% 내지 약 460%, 약 120% 내지 약 440%, 약 120% 내지 약 420%, 약 120% 내지 약 400%, 약 120% 내지 약 380%, 약 120% 내지 약 360%, 약 120% 내지 약 340%, 약 120% 내지 약 320%, 약 120% 내지 약 300%, 약 120% 내지 약 280%, 약 120% 내지 약 260%, 약 120% 내지 약 240%, 약 120% 내지 약 220%, 약 120% 내지 약 200%, 약 120% 내지 약 180%, 약 120% 내지 약 160%, 약 120% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 10,000%, 약 140% 내지 약 9,000%, 약 140% 내지 약 8,000%, 약 140% 내지 약 7,000%, 약 140% 내지 약 6,000%, 약 140% 내지 약 5,000%, 약 140% 내지 약 4,000%, 약 140% 내지 약 3,000%, 약 140% 내지 약 2,000%, 약 140% 내지 약 1,000%, 약 140% 내지 약 500%, 약 140% 내지 약 480%, 약 140% 내지 약 460%, 약 140% 내지 약 440%, 약 140% 내지 약 420%, 약 140% 내지 약 400%, 약 140% 내지 약 380%, 약 140% 내지 약 360%, 약 140% 내지 약 340%, 약 140% 내지 약 320%, 약 140% 내지 약 300%, 약 140% 내지 약 280%, 약 140% 내지 약 260%, 약 140% 내지 약 240%, 약 140% 내지 약 220%, 약 140% 내지 약 200%, 약 140% 내지 약 180%, 약 140% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 10,000%, 약 160% 내지 약 9,000%, 약 160% 내지 약 8,000%, 약 160% 내지 약 7,000%, 약 160% 내지 약 6,000%, 약 160% 내지 약 5,000%, 약 160% 내지 약 4,000%, 약 160% 내지 약 3,000%, 약 160% 내지 약 2,000%, 약 160% 내지 약 1,000%, 약 160% 내지 약 500%, 약 160% 내지 약 480%, 약 160% 내지 약 460%, 약 160% 내지 약 440%, 약 160% 내지 약 420%, 약 160% 내지 약 400%, 약 160% 내지 약 380%, 약 160% 내지 약 360%, 약 160% 내지 약 340%, 약 160% 내지 약 320%, 약 160% 내지 약 300%, 약 160% 내지 약 280%, 약 160% 내지 약 260%, 약 160% 내지 약 240%, 약 160% 내지 약 220%, 약 160% 내지 약 200%, 약 160% 내지 약 180%, 약 180% 내지 약 10,000%, 약 180% 내지 약 9,000%, 약 180% 내지 약 8,000%, 약 180% 내지 약 7,000%, 약 180% 내지 약 6,000%, 약 180% 내지 약 5,000%, 약 180% 내지 약 4,000%, 약 180% 내지 약 3,000%, 약 180% 내지 약 2,000%, 약 180% 내지 약 1,000%, 약 180% 내지 약 500%, 약 180% 내지 약 480%, 약 180% 내지 약 460%, 약 180% 내지 약 440%, 약 180% 내지 약 420%, 약 180% 내지 약 400%, 약 180% 내지 약 380%, 약 180% 내지 약 360%, 약 180% 내지 약 340%, 약 180% 내지 약 320%, 약 180% 내지 약 300%, 약 180% 내지 약 280%, 약 180% 내지 약 260%, 약 180% 내지 약 240%, 약 180% 내지 약 220%, 약 180% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 10,000%, 약 200% 내지 약 9,000%, 약 200% 내지 약 8,000%, 약 200% 내지 약 7,000%, 약 200% 내지 약 6,000%, 약 200% 내지 약 5,000%, 약 200% 내지 약 4,000%, 약 200% 내지 약 3,000%, 약 200% 내지 약 2,000%, 약 200% 내지 약 1,000%, 약 200% 내지 약 500%, 약 200% 내지 약 480%, 약 200% 내지 약 460%, 약 200% 내지 약 440%, 약 200% 내지 약 420%, 약 200% 내지 약 400%, 약 200% 내지 약 380%, 약 200% 내지 약 360%, 약 200% 내지 약 340%, 약 200% 내지 약 320%, 약 200% 내지 약 300%, 약 200% 내지 약 280%, 약 200% 내지 약 260%, 약 200% 내지 약 240%, 약 200% 내지 약 220%, 약 220% 내지 약 10,000%, 약 220% 내지 약 9,000%, 약 220% 내지 약 8,000%, 약 220% 내지 약 7,000%, 약 220% 내지 약 6,000%, 약 220% 내지 약 5,000%, 약 220% 내지 약 4,000%, 약 220% 내지 약 3,000%, 약 220% 내지 약 2,000%, 약 220% 내지 약 1,000%, 약 220% 내지 약 500%, 약 220% 내지 약 480%, 약 220% 내지 약 460%, 약 220% 내지 약 440%, 약 220% 내지 약 420%, 약 220% 내지 약 400%, 약 220% 내지 약 380%, 약 220% 내지 약

360%, 약 220% 내지 약 340%, 약 220% 내지 약 320%, 약 220% 내지 약 300%, 약 220% 내지 약 280%, 약 220% 내지 약 260%, 약 220% 내지 약 240%, 약 240% 내지 약 10,000%, 약 240% 내지 약 9,000%, 약 240% 내지 약 8,000%, 약 240% 내지 약 7,000%, 약 240% 내지 약 6,000%, 약 240% 내지 약 5,000%, 약 240% 내지 약 4,000%, 약 240% 내지 약 3,000%, 약 240% 내지 약 2,000%, 약 240% 내지 약 1,000%, 약 240% 내지 약 500%, 약 240% 내지 약 480%, 약 240% 내지 약 460%, 약 240% 내지 약 440%, 약 240% 내지 약 420%, 약 240% 내지 약 400%, 약 240% 내지 약 380%, 약 240% 내지 약 360%, 약 240% 내지 약 340%, 약 240% 내지 약 320%, 약 240% 내지 약 300%, 약 240% 내지 약 280%, 약 240% 내지 약 260%, 약 260% 내지 약 10,000%, 약 260% 내지 약 9,000%, 약 260% 내지 약 8,000%, 약 260% 내지 약 7,000%, 약 260% 내지 약 6,000%, 약 260% 내지 약 5,000%, 약 260% 내지 약 4,000%, 약 260% 내지 약 3,000%, 약 260% 내지 약 2,000%, 약 260% 내지 약 1,000%, 약 260% 내지 약 500%, 약 260% 내지 약 480%, 약 260% 내지 약 460%, 약 260% 내지 약 440%, 약 260% 내지 약 420%, 약 260% 내지 약 400%, 약 260% 내지 약 380%, 약 260% 내지 약 360%, 약 260% 내지 약 340%, 약 260% 내지 약 320%, 약 260% 내지 약 300%, 약 260% 내지 약 280%, 약 280% 내지 약 10,000%, 약 280% 내지 약 9,000%, 약 280% 내지 약 8,000%, 약 280% 내지 약 7,000%, 약 280% 내지 약 6,000%, 약 280% 내지 약 5,000%, 약 280% 내지 약 4,000%, 약 280% 내지 약 3,000%, 약 280% 내지 약 2,000%, 약 280% 내지 약 1,000%, 약 280% 내지 약 500%, 약 280% 내지 약 480%, 약 280% 내지 약 460%, 약 280% 내지 약 440%, 약 280% 내지 약 420%, 약 280% 내지 약 400%, 약 280% 내지 약 380%, 약 280% 내지 약 360%, 약 280% 내지 약 340%, 약 280% 내지 약 320%, 약 280% 내지 약 300%, 약 300% 내지 약 10,000%, 약 300% 내지 약 9,000%, 약 300% 내지 약 8,000%, 약 300% 내지 약 7,000%, 약 300% 내지 약 6,000%, 약 300% 내지 약 5,000%, 약 300% 내지 약 4,000%, 약 300% 내지 약 3,000%, 약 300% 내지 약 2,000%, 약 300% 내지 약 1,000%, 약 300% 내지 약 500%, 약 300% 내지 약 480%, 약 300% 내지 약 460%, 약 300% 내지 약 440%, 약 300% 내지 약 420%, 약 300% 내지 약 400%, 약 300% 내지 약 380%, 약 300% 내지 약 360%, 약 300% 내지 약 340%, 약 300% 내지 약 320%, 약 320% 내지 약 10,000%, 약 320% 내지 약 9,000%, 약 320% 내지 약 8,000%, 약 320% 내지 약 7,000%, 약 320% 내지 약 6,000%, 약 320% 내지 약 5,000%, 약 320% 내지 약 4,000%, 약 320% 내지 약 3,000%, 약 320% 내지 약 2,000%, 약 320% 내지 약 1,000%, 약 320% 내지 약 500%, 약 320% 내지 약 480%, 약 320% 내지 약 460%, 약 320% 내지 약 440%, 약 320% 내지 약 420%, 약 320% 내지 약 400%, 약 320% 내지 약 380%, 약 320% 내지 약 360%, 약 320% 내지 약 340%, 약 340% 내지 약 10,000%, 약 340% 내지 약 9,000%, 약 340% 내지 약 8,000%, 약 340% 내지 약 7,000%, 약 340% 내지 약 6,000%, 약 340% 내지 약 5,000%, 약 340% 내지 약 4,000%, 약 340% 내지 약 3,000%, 약 340% 내지 약 2,000%, 약 340% 내지 약 1,000%, 약 340% 내지 약 500%, 약 340% 내지 약 480%, 약 340% 내지 약 460%, 약 340% 내지 약 440%, 약 340% 내지 약 420%, 약 340% 내지 약 400%, 약 340% 내지 약 380%, 약 340% 내지 약 360%, 약 360% 내지 약 10,000%, 약 360% 내지 약 9,000%, 약 360% 내지 약 8,000%, 약 360% 내지 약 7,000%, 약 360% 내지 약 6,000%, 약 360% 내지 약 5,000%, 약 360% 내지 약 4,000%, 약 360% 내지 약 3,000%, 약 360% 내지 약 2,000%, 약 360% 내지 약 1,000%, 약 360% 내지 약 500%, 약 360% 내지 약 480%, 약 360% 내지 약 460%, 약 360% 내지 약 440%, 약 360% 내지 약 420%, 약 360% 내지 약 400%, 약 360% 내지 약 380%, 약 380% 내지 약 10,000%, 약 380% 내지 약 9,000%, 약 380% 내지 약 8,000%, 약 380% 내지 약 7,000%, 약 380% 내지 약 6,000%, 약 380% 내지 약 5,000%, 약 380% 내지 약 4,000%, 약 380% 내지 약 3,000%, 약 380% 내지 약 2,000%, 약 380% 내지 약 1,000%, 약 380% 내지 약 500%, 약 380% 내지 약 480%, 약 380% 내지 약 460%, 약 380% 내지 약 440%, 약 380% 내지 약 420%, 약 380% 내지 약 400%, 약 400% 내지 약 10,000%, 약 400% 내지 약 9,000%, 약 400% 내지 약 8,000%, 약 400% 내지 약 7,000%, 약 400% 내지 약 6,000%, 약 400% 내지 약 5,000%, 약 400% 내지 약 4,000%, 약 400% 내지 약 3,000%, 약 400% 내지 약 2,000%, 약 400% 내지 약 1,000%, 약 400% 내지 약 500%, 약 400% 내지 약 480%, 약 400% 내지 약 460%, 약 400% 내지 약 440%, 약 400% 내지 약 420%, 약 420% 내지 약 10,000%, 약 420% 내지 약 9,000%, 약 420% 내지 약 8,000%, 약 420% 내지 약 7,000%, 약 420% 내지 약 6,000%, 약 420% 내지 약 5,000%, 약 420% 내지 약 4,000%, 약 420% 내지 약 3,000%, 약 420% 내지 약 2,000%, 약 420% 내지 약 1,000%, 약 420% 내지 약 500%, 약 420% 내지 약 480%, 약 420% 내지 약 460%, 약 420% 내지 약 440%, 약 440% 내지 약 10,000%, 약 440% 내지 약 9,000%, 약 440% 내지 약 8,000%, 약 440% 내지 약 7,000%, 약 440% 내지 약 6,000%, 약 440% 내지 약 5,000%, 약 440% 내지 약 4,000%, 약 440% 내지 약 3,000%, 약 440% 내지 약 2,000%, 약 440% 내지 약 1,000%, 약 440% 내지 약 500%, 약 440% 내지 약 480%, 약 440% 내지 약 460%, 약 460% 내지 약 10,000%, 약 460% 내지 약 9,000%, 약 460% 내지 약 8,000%, 약 460% 내지 약 7,000%, 약 460% 내지 약 6,000%, 약 460% 내지 약 5,000%, 약 460% 내지 약 4,000%, 약 460% 내지 약 3,000%, 약 460% 내지 약 2,000%, 약 460% 내지 약 1,000%, 약 460% 내지 약 500%, 약 460% 내지 약 480%, 약 480% 내지 약 10,000%, 약 480% 내지 약 9,000%, 약 480% 내지 약 8,000%, 약 480% 내지 약 7,000%, 약 480% 내지 약 6,000%, 약 480% 내지 약 5,000%, 약 480% 내지 약 4,000%, 약 480% 내지 약 3,000%, 약 480% 내지 약

2,000%, 약 480% 내지 약 1,000%, 약 480% 내지 약 500%, 약 500% 내지 약 10,000%, 약 500% 내지 약 9,000%, 약 500% 내지 약 8,000%, 약 500% 내지 약 7,000%, 약 500% 내지 약 6,000%, 약 500% 내지 약 5,000%, 약 500% 내지 약 4,000%, 약 500% 내지 약 3,000%, 약 500% 내지 약 2,000%, 약 500% 내지 약 1,000%, 약 1,000% 내지 약 10,000%, 약 1,000% 내지 약 9,000%, 약 1,000% 내지 약 8,000%, 약 1,000% 내지 약 7,000%, 약 1,000% 내지 약 6,000%, 약 1,000% 내지 약 5,000%, 약 1,000% 내지 약 4,000%, 약 1,000% 내지 약 3,000%, 약 1,000% 내지 약 2,000%, 약 2,000% 내지 약 10,000%, 약 2,000% 내지 약 9,000%, 약 2,000% 내지 약 8,000%, 약 2,000% 내지 약 7,000%, 약 2,000% 내지 약 6,000%, 약 2,000% 내지 약 5,000%, 약 2,000% 내지 약 4,000%, 약 2,000% 내지 약 3,000%, 약 3,000% 내지 약 10,000%, 약 3,000% 내지 약 9,000%, 약 3,000% 내지 약 8,000%, 약 3,000% 내지 약 7,000%, 약 3,000% 내지 약 6,000%, 약 3,000% 내지 약 5,000%, 약 3,000% 내지 약 4,000%, 약 4,000% 내지 약 10,000%, 약 4,000% 내지 약 9,000%, 약 4,000% 내지 약 8,000%, 약 4,000% 내지 약 7,000%, 약 4,000% 내지 약 6,000%, 약 4,000% 내지 약 5,000%, 약 5,000% 내지 약 10,000%, 약 5,000% 내지 약 9,000%, 약 5,000% 내지 약 8,000%, 약 5,000% 내지 약 7,000%, 약 5,000% 내지 약 6,000%, 약 6,000% 내지 약 10,000%, 약 6,000% 내지 약 9,000%, 약 6,000% 내지 약 8,000%, 약 6,000% 내지 약 7,000%, 약 7,000% 내지 약 10,000%, 약 7,000% 내지 약 9,000%, 약 7,000% 내지 약 8,000%, 약 8,000% 내지 약 10,000%, 약 8,000% 내지 약 9,000%, 또는 약 9,000% 내지 약 10,000% 더 크다).

[0122] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 약 4.0 내지 약 6.5의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 해리 속도는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 해리 속도보다 더 빠르다(예를 들어 적어도 0.2배, 적어도 0.3배, 적어도 0.4배, 적어도 0.5배, 적어도 0.6배, 적어도 0.7배, 적어도 0.8배, 적어도 0.9배, 적어도 1.0배, 적어도 1.5배, 적어도 2.0배, 적어도 2.5배, 적어도 3.0 fold, 적어도 3.5배, 적어도 4.0배, 적어도 4.5배, 적어도 5.0배, 적어도 5.5배, 적어도 6.0배, 적어도 6.5배, 적어도 7.0배, 적어도 7.5배, 적어도 8.0배, 적어도 8.5배, 적어도 9.0배, 적어도 9.5배, 적어도 10.0배, 적어도 10.5배, 적어도 11.0배, 적어도 11.5배, 적어도 12.0배, 적어도 12.5배, 적어도 13.0배, 적어도 13.5배, 적어도 14.0배, 적어도 14.5배, 적어도 15.0배, 적어도 15.5배, 적어도 16.0배, 적어도 16.5배, 적어도 17.0배, 적어도 17.5배, 적어도 18.0배, 적어도 18.5배, 적어도 19.0배, 적어도 19.5배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 35배, 적어도 40배, 적어도 45배, 적어도 50배, 적어도 55배, 적어도 60배, 적어도 65배, 적어도 70배, 적어도 75배, 적어도 80배, 적어도 85배, 적어도 90배, 적어도 95배, 또는 적어도 100배 더 빠르거나, 약 0.2배 내지 약 100배, 약 0.2배 내지 약 90배, 약 0.2배 내지 약 80배, 약 0.2배 내지 약 70배, 약 0.2배 내지 약 60배, 약 0.2배 내지 약 50배, 약 0.2배 내지 약 40배, 약 0.2배 내지 약 30배, 약 0.2배 내지 약 20배, 약 0.2배 내지 약 15배, 약 0.2배 내지 약 10배, 약 0.2배 내지 약 5배, 약 0.2배 내지 약 2배, 약 0.2배 내지 약 1배, 약 0.2배 내지 약 0.5배, 약 0.5배 내지 약 100배, 약 0.5배 내지 약 90배, 약 0.5배 내지 약 80배, 약 0.5배 내지 약 70배, 약 0.5배 내지 약 60배, 약 0.5배 내지 약 50배, 약 0.5배 내지 약 40배, 약 0.5배 내지 약 30배, 약 0.5배 내지 약 20배, 약 0.5배 내지 약 15배, 약 0.5배 내지 약 10배, 약 0.5배 내지 약 5배, 약 0.5배 내지 약 2배, 약 0.5배 내지 약 1배, 약 1배 내지 약 100배, 약 1배 내지 약 90배, 약 1배 내지 약 80배, 약 1배 내지 약 70배, 약 1배 내지 약 60배, 약 1배 내지 약 50배, 약 1배 내지 약 40배, 약 1배 내지 약 30배, 약 1배 내지 약 20배, 약 1배 내지 약 15배, 약 1배 내지 약 10배, 약 1배 내지 약 5배, 약 1배 내지 약 2배, 약 2배 내지 약 100배, 약 2배 내지 약 90배, 약 2배 내지 약 80배, 약 2배 내지 약 70배, 약 2배 내지 약 60배, 약 2배 내지 약 50배, 약 2배 내지 약 40배, 약 2배 내지 약 30배, 약 2배 내지 약 20배, 약 2배 내지 약 15배, 약 2배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 5배, 약 5배 내지 약 100배, 약 5배 내지 약 90배, 약 5배 내지 약 80배, 약 5배 내지 약 70배, 약 5배 내지 약 60배, 약 5배 내지 약 50배, 약 5배 내지 약 40배, 약 5배 내지 약 30배, 약 5배 내지 약 20배, 약 5배 내지 약 15배, 약 5배 내지 약 10배, 약 10배 내지 약 100배, 약 10배 내지 약 90배, 약 10배 내지 약 80배, 약 10배 내지 약 70배, 약 10배 내지 약 60배, 약 10배 내지 약 50배, 약 10배 내지 약 40배, 약 10배 내지 약 30배, 약 10배 내지 약 20배, 약 10배 내지 약 15배, 약 15배 내지 약 100배, 약 15배 내지 약 90배, 약 15배 내지 약 80배, 약 15배 내지 약 70배, 약 15배 내지 약 60배, 약 15배 내지 약 50배, 약 15배 내지 약 40배, 약 15배 내지 약 30배, 약 15배 내지 약 20배, 약 20배 내지 약 100배, 약 20배 내지 약 90배, 약 20배 내지 약 80배, 약 20배 내지 약 70배, 약 20배 내지 약 60배, 약 20배 내지 약 50배, 약 20배 내지 약 40배, 약 20배 내지 약 30배, 약 30배 내지 약 100배, 약 30배 내지 약 90배, 약 30배 내지 약 80배, 약 30배 내지 약 70배, 약 30배 내지 약 60배, 약 30배 내지 약 50배, 약 30배 내지 약 40배, 약 40배 내지 약 100배, 약 40배 내지 약 90배, 약 40배 내지 약 80배, 약 40배 내지 약 70배, 약 40배 내지 약 60배, 약 40배 내지 약 50배, 약 50배 내지 약 100배, 약 50배 내지 약 90배, 약 50배 내지 약 80배, 약 50배 내지 약 70배, 약 50배 내지 약 60배,

약 60배 내지 약 100배, 약 60배 내지 약 90배, 약 60배 내지 약 80배, 약 60배 내지 약 70배, 약 70배 내지 약 100배, 약 70배 내지 약 90배, 약 70배 내지 약 80배, 약 80배 내지 약 100배, 약 80배 내지 약 90배, 또는 약 90배 내지 약 100배 더 빠르다).

[0123] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 약 4.0 내지 약 6.5의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 해리 상수(K_D)는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 K_D보다 (예를 들어 검출 가능하게) 더 크다(예를 들어 적어도 0.2배, 적어도 0.3배, 적어도 0.4배, 적어도 0.5배, 적어도 0.6배, 적어도 0.7배, 적어도 0.8배, 적어도 0.9배, 적어도 1.0배, 적어도 1.5배, 적어도 2.0배, 적어도 2.5배, 적어도 3.0배, 적어도 3.5배, 적어도 4.0배, 적어도 4.5배, 적어도 5.0배, 적어도 5.5배, 적어도 6.0배, 적어도 6.5배, 적어도 7.0배, 적어도 7.5배, 적어도 8.0배, 적어도 8.5배, 적어도 9.0배, 적어도 9.5배, 적어도 10.0배, 적어도 10.5배, 적어도 11.0배, 적어도 11.5배, 적어도 12.0배, 적어도 12.5배, 적어도 13.0배, 적어도 13.5배, 적어도 14.0배, 적어도 14.5배, 적어도 15.0배, 적어도 15.5배, 적어도 16.0배, 적어도 16.5배, 적어도 17.0배, 적어도 17.5배, 적어도 18.0배, 적어도 18.5배, 적어도 19.0배, 적어도 19.5배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 35배, 적어도 40배, 적어도 45배, 적어도 50배, 적어도 55배, 적어도 60배, 적어도 65배, 적어도 70배, 적어도 75배, 적어도 80배, 적어도 85배, 적어도 90배, 적어도 95배, 또는 적어도 100배 더 크거나, 약 0.2배 내지 약 100배, 약 0.2배 내지 약 90배, 약 0.2배 내지 약 80배, 약 0.2배 내지 약 70배, 약 0.2배 내지 약 60배, 약 0.2배 내지 약 50배, 약 0.2배 내지 약 40배, 약 0.2배 내지 약 30배, 약 0.2배 내지 약 25배, 약 0.2배 내지 약 20배, 약 0.2배 내지 약 15배, 약 0.2배 내지 약 10배, 약 0.2배 내지 약 8배, 약 0.2배 내지 약 5배, 약 0.2배 내지 약 2배, 약 0.2배 내지 약 1배, 약 0.2배 내지 약 0.5배, 약 0.5배 내지 약 100배, 약 0.5배 내지 약 90배, 약 0.5배 내지 약 80배, 약 0.5배 내지 약 70배, 약 0.5배 내지 약 60배, 약 0.5배 내지 약 50배, 약 0.5배 내지 약 40배, 약 0.5배 내지 약 30배, 약 0.5배 내지 약 25배, 약 0.5배 내지 약 20배, 약 0.5배 내지 약 15배, 약 0.5배 내지 약 10배, 약 0.5배 내지 약 8배, 약 0.5배 내지 약 5배, 약 0.5배 내지 약 2배, 약 0.5배 내지 약 1배, 약 1배 내지 약 100배, 약 1배 내지 약 90배, 약 1배 내지 약 80배, 약 1배 내지 약 70배, 약 1배 내지 약 60배, 약 1배 내지 약 50배, 약 1배 내지 약 40배, 약 1배 내지 약 30배, 약 1배 내지 약 25배, 약 1배 내지 약 20배, 약 1배 내지 약 15배, 약 1배 내지 약 10배, 약 1배 내지 약 8배, 약 1배 내지 약 5배, 약 1배 내지 약 2배, 약 2배 내지 약 100배, 약 2배 내지 약 90배, 약 2배 내지 약 80배, 약 2배 내지 약 70배, 약 2배 내지 약 60배, 약 2배 내지 약 50배, 약 2배 내지 약 40배, 약 2배 내지 약 30배, 약 2배 내지 약 25배, 약 2배 내지 약 20배, 약 2배 내지 약 15배, 약 2배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 8배, 약 2배 내지 약 5배, 약 5배 내지 약 100배, 약 5배 내지 약 90배, 약 5배 내지 약 80배, 약 5배 내지 약 70배, 약 5배 내지 약 60배, 약 5배 내지 약 50배, 약 5배 내지 약 40배, 약 5배 내지 약 30배, 약 5배 내지 약 25배, 약 5배 내지 약 20배, 약 5배 내지 약 15배, 약 5배 내지 약 10배, 약 5배 내지 약 8배, 약 8배 내지 약 100배, 약 8배 내지 약 90배, 약 8배 내지 약 80배, 약 8배 내지 약 70배, 약 8배 내지 약 60배, 약 8배 내지 약 50배, 약 8배 내지 약 40배, 약 8배 내지 약 30배, 약 8배 내지 약 25배, 약 8배 내지 약 20배, 약 8배 내지 약 15배, 약 8배 내지 약 10배, 약 10배 내지 약 100배, 약 10배 내지 약 90배, 약 10배 내지 약 80배, 약 10배 내지 약 70배, 약 10배 내지 약 60배, 약 10배 내지 약 50배, 약 10배 내지 약 40배, 약 10배 내지 약 30배, 약 10배 내지 약 25배, 약 10배 내지 약 20배, 약 10배 내지 약 15배, 약 15배 내지 약 100배, 약 15배 내지 약 90배, 약 15배 내지 약 80배, 약 15배 내지 약 70배, 약 15배 내지 약 60배, 약 15배 내지 약 50배, 약 15배 내지 약 40배, 약 15배 내지 약 30배, 약 15배 내지 약 25배, 약 15배 내지 약 20배, 약 20배 내지 약 100배, 약 20배 내지 약 90배, 약 20배 내지 약 80배, 약 20배 내지 약 70배, 약 20배 내지 약 60배, 약 20배 내지 약 50배, 약 20배 내지 약 40배, 약 20배 내지 약 30배, 약 20배 내지 약 25배, 약 25배 내지 약 100배, 약 25배 내지 약 90배, 약 25배 내지 약 80배, 약 25배 내지 약 70배, 약 25배 내지 약 60배, 약 25배 내지 약 50배, 약 25배 내지 약 40배, 약 25배 내지 약 30배, 약 30배 내지 약 100배, 약 30배 내지 약 90배, 약 30배 내지 약 80배, 약 30배 내지 약 70배, 약 30배 내지 약 60배, 약 30배 내지 약 50배, 약 30배 내지 약 40배, 약 40배 내지 약 100배, 약 40배 내지 약 90배, 약 40배 내지 약 80배, 약 40배 내지 약 70배, 약 40배 내지 약 60배, 약 40배 내지 약 50배, 약 50배 내지 약 100배, 약 50배 내지 약 90배, 약 50배 내지 약 80배, 약 50배 내지 약 70배, 약 50배 내지 약 60배, 약 60배 내지 약 100배, 약 60배 내지 약 90배, 약 60배 내지 약 80배, 약 60배 내지 약 70배, 약 70배 내지 약 100배, 약 70배 내지 약 90배, 약 70배 내지 약 80배, 약 80배 내지 약 100배, 약 80배 내지 약 90배, 또는 약 90배 내지 약 100배 더 크다).

[0124] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 약 7.0 내지 8.0의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위

의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 K_D는 약 1 pM 내지 약 5 μM(예를 들어 약 1 pM 내지 약 2 μM, 약 1 pM 내지 약 1 μM, 약 1 pM 내지 약 500 nM, 약 1 pM 내지 약 250 nM, 약 1 pM 내지 약 240 nM, 약 1 pM 내지 약 230 nM, 약 1 pM 내지 약 220 nM, 약 1 pM 내지 약 210 nM, 약 1 pM 내지 약 200 nM, 약 1 pM 내지 약 190 nM, 약 1 pM 내지 약 180 nM, 약 1 pM 내지 약 170 nM, 약 1 pM 내지 약 160 nM, 약 1 pM 내지 약 150 nM, 약 1 pM 내지 약 140 nM, 약 1 pM 내지 약 130 nM, 약 1 pM 내지 약 120 nM, 약 1 pM 내지 약 110 nM, 약 1 pM 내지 약 100 nM, 약 1 pM 내지 약 95 nM, 약 1 pM 내지 약 90 nM, 약 1 pM 내지 약 85 nM, 약 1 pM 내지 약 80 nM, 약 1 pM 내지 약 75 nM, 약 1 pM 내지 약 70 nM, 약 1 pM 내지 약 65 nM, 약 1 pM 내지 약 60 nM, 약 1 pM 내지 약 55 nM, 약 1 pM 내지 약 50 nM, 약 1 pM 내지 약 45 nM, 약 1 pM 내지 약 40 nM, 약 1 pM 내지 약 35 nM, 약 1 pM 내지 약 30 nM, about 1 pM 내지 약 25 nM, 약 1 pM 내지 약 20 nM, 약 1 pM 내지 약 15 nM, 약 1 pM 내지 약 10 nM, 약 1 pM 내지 약 5 nM, 약 1 pM 내지 약 2 nM, 약 1 pM 내지 약 1 nM, 약 1 pM 내지 약 950 pM, 약 1 pM 내지 약 900 pM, 약 1 pM 내지 약 850 pM, 약 1 pM 내지 약 800 pM, 약 1 pM 내지 약 750 pM, 약 1 pM 내지 약 700 pM, 약 1 pM 내지 약 650 pM, 약 1 pM 내지 약 600 pM, 약 1 pM 내지 약 550 pM, 약 1 pM 내지 약 500 pM, 약 1 pM 내지 약 450 pM, 약 1 pM 내지 약 400 pM, 약 1 pM 내지 약 350 pM, 약 1 pM 내지 약 300 pM, 약 1 pM 내지 약 250 pM, 약 1 pM 내지 약 200 pM, 약 1 pM 내지 약 150 pM, 약 1 pM 내지 약 100 pM, 약 1 pM 내지 약 90 pM, 약 1 pM 내지 약 80 pM, 약 1 pM 내지 약 70 pM, 약 1 pM 내지 약 60 pM, 약 1 pM 내지 약 50 pM, 약 1 pM 내지 약 40 pM, 약 1 pM 내지 약 30 pM, 약 1 pM 내지 약 20 pM, 약 1 pM 내지 약 10 pM, 약 1 pM 내지 약 5 pM, 약 1 pM 내지 약 4 pM, 약 1 pM 내지 약 3 pM, 약 1 pM 내지 약 2 pM, 약 2 pM 내지 약 5 μM, 약 2 pM 내지 약 2 μM, 약 2 pM 내지 약 1 μM, 약 2 pM 내지 약 500 nM, 약 2 pM 내지 약 250 nM, 약 2 pM 내지 약 240 nM, 약 2 pM 내지 약 230 nM, 약 2 pM 내지 약 220 nM, 약 2 pM 내지 약 210 nM, 약 2 pM 내지 약 200 nM, 약 2 pM 내지 약 190 nM, 약 2 pM 내지 약 180 nM, 약 2 pM 내지 약 170 nM, 약 2 pM 내지 약 160 nM, 약 2 pM 내지 약 150 nM, 약 2 pM 내지 약 140 nM, 약 2 pM 내지 약 130 nM, 약 2 pM 내지 약 120 nM, 약 2 pM 내지 약 110 nM, 약 2 pM 내지 약 100 nM, 약 2 pM 내지 약 95 nM, 약 2 pM 내지 약 90 nM, 약 2 pM 내지 약 85 nM, 약 2 pM 내지 약 80 nM, 약 2 pM 내지 약 75 nM, 약 2 pM 내지 약 70 nM, 약 2 pM 내지 약 65 nM, 약 2 pM 내지 약 60 nM, 약 2 pM 내지 약 55 nM, 약 2 pM 내지 약 50 nM, 약 2 pM 내지 약 45 nM, 약 2 pM 내지 약 40 nM, 약 2 pM 내지 약 35 nM, 약 2 pM 내지 약 30 nM, 약 2 pM 내지 약 25 nM, 약 2 pM 내지 약 20 nM, 약 2 pM 내지 약 15 nM, 약 2 pM 내지 약 10 nM, 약 2 pM 내지 약 5 nM, 약 2 pM 내지 약 2 nM, 약 2 pM 내지 약 1 nM, 약 2 pM 내지 약 950 pM, 약 2 pM 내지 약 900 pM, 약 2 pM 내지 약 850 pM, 약 2 pM 내지 약 800 pM, 약 2 pM 내지 약 750 pM, 약 2 pM 내지 약 700 pM, 약 2 pM 내지 약 650 pM, 약 2 pM 내지 약 600 pM, 약 2 pM 내지 약 550 pM, 약 2 pM 내지 약 500 pM, 약 2 pM 내지 약 450 pM, 약 2 pM 내지 약 400 pM, 약 2 pM 내지 약 350 pM, 약 2 pM 내지 약 300 pM, 약 2 pM 내지 약 250 pM, 약 2 pM 내지 약 200 pM, 약 2 pM 내지 약 150 pM, 약 2 pM 내지 약 100 pM, 약 2 pM 내지 약 90 pM, 약 2 pM 내지 약 80 pM, 약 2 pM 내지 약 70 pM, 약 2 pM 내지 약 60 pM, 약 2 pM 내지 약 50 pM, 약 2 pM 내지 약 40 pM, 약 2 pM 내지 약 30 pM, 약 2 pM 내지 약 20 pM, 약 2 pM 내지 약 10 pM, 약 2 pM 내지 약 5 pM, 약 2 pM 내지 약 4 pM, 약 2 pM 내지 약 3 pM, 약 5 pM 내지 약 5 μM, 약 5 pM 내지 약 2 μM, 약 5 pM 내지 약 1 μM, 약 5 pM 내지 약 500 nM, 약 5 pM 내지 약 250 nM, 약 5 pM 내지 약 240 nM, 약 5 pM 내지 약 230 nM, 약 5 pM 내지 약 220 nM, 약 5 pM 내지 약 210 nM, 약 5 pM 내지 약 200 nM, 약 5 pM 내지 약 190 nM, 약 5 pM 내지 약 180 nM, 약 5 pM 내지 약 170 nM, 약 5 pM 내지 약 160 nM, 약 5 pM 내지 약 150 nM, 약 5 pM 내지 약 140 nM, 약 5 pM 내지 약 130 nM, 약 5 pM 내지 약 120 nM, 약 5 pM 내지 약 110 nM, 약 5 pM 내지 약 100 nM, 약 5 pM 내지 약 95 nM, 약 5 pM 내지 약 90 nM, 약 5 pM 내지 약 85 nM, 약 5 pM 내지 약 80 nM, 약 5 pM 내지 약 75 nM, 약 5 pM 내지 약 70 nM, 약 5 pM 내지 약 65 nM, 약 5 pM 내지 약 60 nM, 약 5 pM 내지 약 55 nM, 약 5 pM 내지 약 50 nM, 약 5 pM 내지 약 45 nM, 약 5 pM 내지 약 40 nM, 약 5 pM 내지 약 35 nM, 약 5 pM 내지 약 30 nM, 약 5 pM 내지 약 25 nM, 약 5 pM 내지 약 20 nM, 약 5 pM 내지 약 15 nM, 약 5 pM 내지 약 10 nM, 약 5 pM 내지 약 5 nM, 약 5 pM 내지 약 2 nM, 약 5 pM 내지 약 1 nM, 약 5 pM 내지 약 950 pM, 약 5 pM 내지 약 900 pM, 약 5 pM 내지 약 850 pM, 약 5 pM 내지 약 800 pM, 약 5 pM 내지 약 750 pM, 약 5 pM 내지 약 700 pM, 약 5 pM 내지 약 650 pM, 약 5 pM 내지 약 600 pM, 약 5 pM 내지 약 550 pM, 약 5 pM 내지 약 500 pM, 약 5 pM 내지 약 450 pM, 약 5 pM 내지 약 400 pM, 약 5 pM 내지 약 350 pM, 약 5 pM 내지 약 300 pM, 약 5 pM 내지 약 250 pM, 약 5 pM 내지 약 200 pM, 약 5 pM 내지 약 150 pM, 약 5 pM 내지 약 100 pM, 약 5 pM 내지 약 90 pM, 약 5 pM 내지 약 80 pM, 약 5 pM 내지 약 70 pM, 약 5 pM 내지 약 60 pM, 약 5 pM 내지 약 50 pM, 약 5 pM 내지 약 40 pM, 약 5 pM 내지 약 30 pM, 약 5 pM 내지 약 20 pM, 약 5 pM 내지 약 10 pM, 약 10 pM 내지 약 5 μM, 약 10 pM 내지 약 2 μM, 약 10 pM 내지 약 1 μM, 약 10 pM 내지 약 500 nM, 약 10 pM 내지 약 250 nM, 약 10 pM 내지 약 240 nM, 약 10 pM 내지 약 230 nM, 약 10 pM 내지 약 220 nM, 약 10 pM 내지 약 210 nM, 약 10 pM 내지 약 200 nM, 약

10 pM 내지 약 190 nM, 약 10 pM 내지 약 180 nM, 약 10 pM 내지 약 170 nM, 약 10 pM 내지 약 160 nM, 약 10 pM 내지 약 150 nM, 약 10 pM 내지 약 140 nM, 약 10 pM 내지 약 130 nM, 약 10 pM 내지 약 120 nM, 약 10 pM 내지 약 110 nM, 약 10 pM 내지 약 100 nM, 약 10 pM 내지 약 95 nM, 약 10 pM 내지 약 90 nM, 약 10 pM 내지 약 85 nM, 약 10 pM 내지 약 80 nM, 약 10 pM 내지 약 75 nM, 약 10 pM 내지 약 70 nM, 약 10 pM 내지 약 65 nM, 약 10 pM 내지 약 60 nM, 약 10 pM 내지 약 55 nM, 약 10 pM 내지 약 50 nM, 약 10 pM 내지 약 45 nM, 약 10 pM 내지 약 40 nM, 약 10 pM 내지 약 35 nM, 약 10 pM 내지 약 30 nM, 약 10 pM 내지 약 25 nM, 약 10 pM 내지 약 20 nM, 약 10 pM 내지 약 15 nM, 약 10 pM 내지 약 10 nM, 약 10 pM 내지 약 5 nM, 약 10 pM 내지 약 2 nM, 약 10 pM 내지 약 1 nM, 약 10 pM 내지 약 950 pM, 약 10 pM 내지 약 900 pM, 약 10 pM 내지 약 850 pM, 약 10 pM 내지 약 800 pM, 약 10 pM 내지 약 750 pM, 약 10 pM 내지 약 700 pM, 약 10 pM 내지 약 650 pM, 약 10 pM 내지 약 600 pM, 약 10 pM 내지 약 550 pM, 약 10 pM 내지 약 500 pM, 약 10 pM 내지 약 450 pM, 약 10 pM 내지 약 400 pM, 약 10 pM 내지 약 350 pM, 약 10 pM 내지 약 300 pM, 약 10 pM 내지 약 250 pM, 약 10 pM 내지 약 200 pM, 약 10 pM 내지 약 150 pM, 약 10 pM 내지 약 100 pM, 약 10 pM 내지 약 90 pM, 약 10 pM 내지 약 80 pM, 약 10 pM 내지 약 70 pM, 약 10 pM 내지 약 60 pM, 약 10 pM 내지 약 50 pM, 약 10 pM 내지 약 40 pM, 약 10 pM 내지 약 30 pM, 약 10 pM 내지 약 20 pM, 약 15 pM 내지 약 5 μM, 약 15 pM 내지 약 2 μM, 약 15 pM 내지 약 1 μM, 약 15 pM 내지 약 500 nM, 약 15 pM 내지 약 250 nM, 약 15 pM 내지 약 240 nM, 약 15 pM 내지 약 230 nM, 약 15 pM 내지 약 220 nM, 약 15 pM 내지 약 210 nM, 약 15 pM 내지 약 200 nM, 약 15 pM 내지 약 190 nM, 약 15 pM 내지 약 180 nM, 약 15 pM 내지 약 170 nM, 약 15 pM 내지 약 160 nM, 약 15 pM 내지 약 150 nM, 약 15 pM 내지 약 140 nM, 약 15 pM 내지 약 130 nM, 약 15 pM 내지 약 120 nM, 약 15 pM 내지 약 110 nM, 약 15 pM 내지 약 100 nM, 약 15 pM 내지 약 95 nM, 약 15 pM 내지 약 90 nM, 약 15 pM 내지 약 85 nM, 약 15 pM 내지 약 80 nM, 약 15 pM 내지 약 75 nM, 약 15 pM 내지 약 70 nM, 약 15 pM 내지 약 65 nM, 약 15 pM 내지 약 60 nM, 약 15 pM 내지 약 55 nM, 약 15 pM 내지 약 50 nM, 약 15 pM 내지 약 45 nM, 약 15 pM 내지 약 40 nM, 약 15 pM 내지 약 35 nM, 약 15 pM 내지 약 30 nM, 약 15 pM 내지 약 25 nM, 약 15 pM 내지 약 20 nM, 약 15 pM 내지 약 15 nM, 약 15 pM 내지 약 10 nM, 약 15 pM 내지 약 5 nM, 약 15 pM 내지 약 2 nM, 약 15 pM 내지 약 1 nM, 약 15 pM 내지 약 950 pM, 약 15 pM 내지 약 900 pM, 약 15 pM 내지 약 850 pM, 약 15 pM 내지 약 800 pM, 약 15 pM 내지 약 750 pM, 약 15 pM 내지 약 700 pM, 약 15 pM 내지 약 650 pM, 약 15 pM 내지 약 600 pM, 약 15 pM 내지 약 550 pM, 약 15 pM 내지 약 500 pM, 약 15 pM 내지 약 450 pM, 약 15 pM 내지 약 400 pM, 약 15 pM 내지 약 350 pM, 약 15 pM 내지 약 300 pM, 약 15 pM 내지 약 250 pM, 약 15 pM 내지 약 200 pM, 약 15 pM 내지 약 150 pM, 약 15 pM 내지 약 100 pM, 약 15 pM 내지 약 90 pM, 약 15 pM 내지 약 80 pM, 약 15 pM 내지 약 70 pM, 약 15 pM 내지 약 60 pM, 약 15 pM 내지 약 50 pM, 약 15 pM 내지 약 40 pM, 약 15 pM 내지 약 30 pM, 약 15 pM 내지 약 20 pM, 약 20 pM 내지 약 5 μM, 약 20 pM 내지 약 2 μM, 약 20 pM 내지 약 1 μM, 약 20 pM 내지 약 500 nM, 약 20 pM 내지 약 250 nM, 약 20 pM 내지 약 240 nM, 약 20 pM 내지 약 230 nM, 약 20 pM 내지 약 220 nM, 약 20 pM 내지 약 210 nM, 약 20 pM 내지 약 200 nM, 약 20 pM 내지 약 190 nM, 약 20 pM 내지 약 180 nM, 약 20 pM 내지 약 170 nM, 약 20 pM 내지 약 160 nM, 약 20 pM 내지 약 150 nM, 약 20 pM 내지 약 140 nM, 약 20 pM 내지 약 130 nM, 약 20 pM 내지 약 120 nM, 약 20 pM 내지 약 110 nM, 약 20 pM 내지 약 100 nM, 약 20 pM 내지 약 95 nM, 약 20 pM 내지 약 90 nM, 약 20 pM 내지 약 85 nM, 약 20 pM 내지 약 80 nM, 약 20 pM 내지 약 75 nM, 약 20 pM 내지 약 70 nM, 약 20 pM 내지 약 65 nM, 약 20 pM 내지 약 60 nM, 약 20 pM 내지 약 55 nM, 약 20 pM 내지 약 50 nM, 약 20 pM 내지 약 45 nM, 약 20 pM 내지 약 40 nM, 약 20 pM 내지 약 35 nM, 약 20 pM 내지 약 30 nM, 약 20 pM 내지 약 25 nM, 약 20 pM 내지 약 20 nM, 약 20 pM 내지 약 15 nM, 약 20 pM 내지 약 10 nM, 약 20 pM 내지 약 5 nM, 약 20 pM 내지 약 2 nM, 약 20 pM 내지 약 1 nM, 약 20 pM 내지 약 950 pM, 약 20 pM 내지 약 900 pM, 약 20 pM 내지 약 850 pM, 약 20 pM 내지 약 800 pM, 약 20 pM 내지 약 750 pM, 약 20 pM 내지 약 700 pM, 약 20 pM 내지 약 650 pM, 약 20 pM 내지 약 600 pM, 약 20 pM 내지 약 550 pM, 약 20 pM 내지 약 500 pM, 약 20 pM 내지 약 450 pM, 약 20 pM 내지 약 400 pM, 약 20 pM 내지 약 350 pM, 약 20 pM 내지 약 300 pM, 약 20 pM 내지 약 250 pM, 약 20 pM 내지 약 20 pM, 약 200 pM 내지 약 150 pM, 약 20 pM 내지 약 100 pM, 약 20 pM 내지 약 90 pM, 약 20 pM 내지 약 80 pM, 약 20 pM 내지 약 70 pM, 약 20 pM 내지 약 60 pM, 약 20 pM 내지 약 50 pM, 약 20 pM 내지 약 40 pM, 약 20 pM 내지 약 30 pM, 약 30 pM 내지 약 5 μM, 약 30 pM 내지 약 2 μM, 약 30 pM 내지 약 1 μM, 약 30 pM 내지 약 500 nM, 약 30 pM 내지 약 250 nM, 약 30 pM 내지 약 240 nM, 약 30 pM 내지 약 230 nM, 약 30 pM 내지 약 220 nM, 약 30 pM 내지 약 210 nM, 약 30 pM 내지 약 200 nM, 약 30 pM 내지 약 190 nM, 약 30 pM 내지 약 180 nM, 약 30 pM 내지 약 170 nM, 약 30 pM 내지 약 160 nM, 약 30 pM 내지 약 150 nM, 약 30 pM 내지 약 140 nM, 약 30 pM 내지 약 130 nM, 약 30 pM 내지 약 120 nM, 약 30 pM 내지 약 110 nM, 약 30 pM 내지 약 100 nM, 약 30 pM 내지 약 95 nM, 약 30 pM 내지 약 90 nM, 약 30 pM 내지 약 85 nM, 약 30 pM 내지 약 80 nM, 약 30 pM 내지 약

75 nM, 약 30 pM 내지 약 70 nM, 약 30 pM 내지 약 65 nM, 약 30 pM 내지 약 60 nM, 약 30 pM 내지 약 55 nM, 약 30 pM 내지 약 50 nM, 약 30 pM 내지 약 45 nM, 약 30 pM 내지 약 40 nM, 약 30 pM 내지 약 35 nM, 약 30 pM 내지 약 30 nM, 약 30 pM 내지 약 25 nM, 약 30 pM 내지 약 20 nM, 약 30 pM 내지 약 15 nM, 약 30 pM 내지 약 10 nM, 약 30 pM 내지 약 5 nM, 약 30 pM 내지 약 2 nM, 약 30 pM 내지 약 1 nM, 약 30 pM 내지 약 950 pM, 약 30 pM 내지 약 900 pM, 약 30 pM 내지 약 850 pM, 약 30 pM 내지 약 800 pM, 약 30 pM 내지 약 750 pM, 약 30 pM 내지 약 700 pM, 약 30 pM 내지 약 650 pM, 약 30 pM 내지 약 600 pM, 약 30 pM 내지 약 550 pM, 약 30 pM 내지 약 500 pM, 약 30 pM 내지 약 450 pM, 약 30 pM 내지 약 400 pM, 약 30 pM 내지 약 350 pM, 약 30 pM 내지 약 300 pM, 약 30 pM 내지 약 250 pM, 약 30 pM 내지 약 200 pM, 약 30 pM 내지 약 150 pM, 약 30 pM 내지 약 100 pM, 약 30 pM 내지 약 90 pM, 약 30 pM 내지 약 80 pM, 약 30 pM 내지 약 70 pM, 약 30 pM 내지 약 60 pM, 약 30 pM 내지 약 50 pM, 약 30 pM 내지 약 40 pM, 약 40 pM 내지 약 5 μM, 약 40 pM 내지 약 2 μM, 약 40 pM 내지 약 1 μM, 약 40 pM 내지 약 500 nM, 약 40 pM 내지 약 250 nM, 약 40 pM 내지 약 240 nM, 약 40 pM 내지 약 230 nM, 약 40 pM 내지 약 220 nM, 약 40 pM 내지 약 210 nM, 약 40 pM 내지 약 200 nM, 약 40 pM 내지 약 190 nM, 약 40 pM 내지 약 180 nM, 약 40 pM 내지 약 170 nM, 약 40 pM 내지 약 160 nM, 약 40 pM 내지 약 150 nM, 약 40 pM 내지 약 140 nM, 약 40 pM 내지 약 130 nM, 약 40 pM 내지 약 120 nM, 약 40 pM 내지 약 110 nM, 약 40 pM 내지 약 100 nM, 약 40 pM 내지 약 95 nM, 약 40 pM 내지 약 90 nM, 약 40 pM 내지 약 85 nM, 약 40 pM 내지 약 80 nM, 약 40 pM 내지 약 75 nM, 약 40 pM 내지 약 70 nM, 약 40 pM 내지 약 65 nM, 약 40 pM 내지 약 60 nM, 약 40 pM 내지 약 55 nM, 약 40 pM 내지 약 50 nM, 약 40 pM 내지 약 45 nM, 약 40 pM 내지 약 40 nM, 약 40 pM 내지 약 35 nM, 약 40 pM 내지 약 30 nM, 약 40 pM 내지 약 25 nM, 약 40 pM 내지 약 30 nM, 약 40 pM 내지 약 15 nM, 약 40 pM 내지 약 10 nM, 약 40 pM 내지 약 5 nM, 약 40 pM 내지 약 2 nM, 약 40 pM 내지 약 1 nM, 약 40 pM 내지 약 950 pM, 약 40 pM 내지 약 900 pM, 약 40 pM 내지 약 850 pM, 약 40 pM 내지 약 800 pM, 약 40 pM 내지 약 750 pM, 약 40 pM 내지 약 700 pM, 약 40 pM 내지 약 650 pM, 약 40 pM 내지 약 600 pM, 약 40 pM 내지 약 550 pM, 약 40 pM 내지 약 500 pM, 약 40 pM 내지 약 450 pM, 약 40 pM 내지 약 400 pM, 약 40 pM 내지 약 350 pM, 약 40 pM 내지 약 300 pM, 약 40 pM 내지 약 250 pM, 약 40 pM 내지 약 200 pM, 약 40 pM 내지 약 150 pM, 약 40 pM 내지 약 100 pM, 약 40 pM 내지 약 90 pM, 약 40 pM 내지 약 80 pM, 약 40 pM 내지 약 70 pM, 약 40 pM 내지 약 60 pM, 약 40 pM 내지 약 50 pM, 약 50 pM 내지 약 5 μM, 약 50 pM 내지 약 2 μM, 약 50 pM 내지 약 1 μM, 약 50 pM 내지 약 500 nM, 약 50 pM 내지 약 250 nM, 약 50 pM 내지 약 240 nM, 약 50 pM 내지 약 230 nM, 약 50 pM 내지 약 220 nM, 약 50 pM 내지 약 210 nM, 약 50 pM 내지 약 200 nM, 약 50 pM 내지 약 190 nM, 약 50 pM 내지 약 180 nM, 약 50 pM 내지 약 170 nM, 약 50 pM 내지 약 160 nM, 약 50 pM 내지 약 150 nM, 약 50 pM 내지 약 140 nM, 약 50 pM 내지 약 130 nM, 약 50 pM 내지 약 120 nM, 약 50 pM 내지 약 110 nM, 약 50 pM 내지 약 100 nM, 약 50 pM 내지 약 95 nM, 약 50 pM 내지 약 90 nM, 약 50 pM 내지 약 85 nM, 약 50 pM 내지 약 80 nM, 약 50 pM 내지 약 75 nM, 약 50 pM 내지 약 70 nM, 약 50 pM 내지 약 65 nM, 약 50 pM 내지 약 60 nM, 약 50 pM 내지 약 55 nM, 약 50 pM 내지 약 50 nM, 약 50 pM 내지 약 45 nM, 약 50 pM 내지 약 40 nM, 약 50 pM 내지 약 35 nM, 약 50 pM 내지 약 30 nM, 약 50 pM 내지 약 25 nM, 약 50 pM 내지 약 30 nM, 약 50 pM 내지 약 15 nM, 약 50 pM 내지 약 10 nM, 약 50 pM 내지 약 5 nM, 약 50 pM 내지 약 2 nM, 약 50 pM 내지 약 1 nM, 약 50 pM 내지 약 950 pM, 약 50 pM 내지 약 900 pM, 약 50 pM 내지 약 850 pM, 약 50 pM 내지 약 800 pM, 약 50 pM 내지 약 750 pM, 약 50 pM 내지 약 700 pM, 약 50 pM 내지 약 650 pM, 약 50 pM 내지 약 600 pM, 약 50 pM 내지 약 550 pM, 약 50 pM 내지 약 500 pM, 약 50 pM 내지 약 450 pM, 약 50 pM 내지 약 400 pM, 약 50 pM 내지 약 350 pM, 약 50 pM 내지 약 300 pM, 약 50 pM 내지 약 250 pM, 약 50 pM 내지 약 200 pM, 약 50 pM 내지 약 150 pM, 약 50 pM 내지 약 100 pM, 약 50 pM 내지 약 90 pM, 약 50 pM 내지 약 80 pM, 약 50 pM 내지 약 70 pM, 약 50 pM 내지 약 60 pM, 약 60 pM 내지 약 5 μM, 약 60 pM 내지 약 2 μM, 약 60 pM 내지 약 1 μM, 약 60 pM 내지 약 500 nM, 약 60 pM 내지 약 250 nM, 약 60 pM 내지 약 240 nM, 약 60 pM 내지 약 230 nM, 약 60 pM 내지 약 220 nM, 약 60 pM 내지 약 210 nM, 약 60 pM 내지 약 200 nM, 약 60 pM 내지 약 190 nM, 약 60 pM 내지 약 180 nM, 약 60 pM 내지 약 170 nM, 약 60 pM 내지 약 160 nM, 약 60 pM 내지 약 150 nM, 약 60 pM 내지 약 140 nM, 약 60 pM 내지 약 130 nM, 약 60 pM 내지 약 120 nM, 약 60 pM 내지 약 110 nM, 약 60 pM 내지 약 100 nM, 약 60 pM 내지 약 95 nM, 약 60 pM 내지 약 90 nM, 약 60 pM 내지 약 85 nM, 약 60 pM 내지 약 80 nM, 약 60 pM 내지 약 75 nM, 약 60 pM 내지 약 70 nM, 약 60 pM 내지 약 65 nM, 약 60 pM 내지 약 60 nM, 약 60 pM 내지 약 55 nM, 약 60 pM 내지 약 50 nM, 약 60 pM 내지 약 45 nM, 약 60 pM 내지 약 40 nM, 약 60 pM 내지 약 35 nM, 약 60 pM 내지 약 30 nM, 약 60 pM 내지 약 25 nM, 약 60 pM 내지 약 20 nM, 약 60 pM 내지 약 15 nM, 약 60 pM 내지 약 10 nM, 약 60 pM 내지 약 5 nM, 약 60 pM 내지 약 2 nM, 약 60 pM 내지 약 1 nM, 약 60 pM 내지 약 950 pM, 약 60 pM 내지 약 900 pM, 약 60 pM 내지 약 850 pM, 약 60 pM 내지 약 800 pM, 약 60 pM 내지 약 750 pM, 약 60 pM 내지 약 700 pM, 약

60 pM 내지 약 650 pM, 약 60 pM 내지 약 600 pM, 약 60 pM 내지 약 550 pM, 약 60 pM 내지 약 500 pM, 약 60 pM 내지 약 450 pM, 약 60 pM 내지 약 400 pM, 약 60 pM 내지 약 350 pM, 약 60 pM 내지 약 300 pM, 약 60 pM 내지 약 250 pM, 약 60 pM 내지 약 200 pM, 약 60 pM 내지 약 150 pM, 약 60 pM 내지 약 100 pM, 약 60 pM 내지 약 90 pM, 약 60 pM 내지 약 80 pM, 약 60 pM 내지 약 70 pM, 약 70 pM 내지 약 5 μM, 약 70 pM 내지 약 2 μM, 약 70 pM 내지 약 1 μM, 약 70 pM 내지 약 500 nM, 약 70 pM 내지 약 250 nM, 약 70 pM 내지 약 240 nM, 약 70 pM 내지 약 230 nM, 약 70 pM 내지 약 220 nM, 약 70 pM 내지 약 210 nM, 약 70 pM 내지 약 200 nM, 약 70 pM 내지 약 190 nM, 약 70 pM 내지 약 180 nM, 약 70 pM 내지 약 170 nM, 약 70 pM 내지 약 160 nM, 약 70 pM 내지 약 150 nM, 약 70 pM 내지 약 140 nM, 약 70 pM 내지 약 130 nM, 약 70 pM 내지 약 120 nM, 약 70 pM 내지 약 110 nM, 약 70 pM 내지 약 100 nM, 약 70 pM 내지 약 95 nM, 약 70 pM 내지 약 90 nM, 약 70 pM 내지 약 85 nM, 약 70 pM 내지 약 80 nM, 약 70 pM 내지 약 75 nM, 약 70 pM 내지 약 70 nM, 약 70 pM 내지 약 65 nM, 약 70 pM 내지 약 60 nM, 약 70 pM 내지 약 55 nM, 약 70 pM 내지 약 50 nM, 약 70 pM 내지 약 45 nM, 약 70 pM 내지 약 40 nM, 약 70 pM 내지 약 35 nM, 약 70 pM 내지 약 30 nM, 약 70 pM 내지 약 25 nM, 약 70 pM 내지 약 20 nM, 약 70 pM 내지 약 15 nM, 약 70 pM 내지 약 10 nM, 약 70 pM 내지 약 5 nM, 약 70 pM 내지 약 2 nM, 약 70 pM 내지 약 1 nM, 약 70 pM 내지 약 950 pM, 약 70 pM 내지 약 900 pM, 약 70 pM 내지 약 850 pM, 약 70 pM 내지 약 800 pM, 약 70 pM 내지 약 750 pM, 약 70 pM 내지 약 700 pM, 약 70 pM 내지 약 650 pM, 약 70 pM 내지 약 600 pM, 약 70 pM 내지 약 550 pM, 약 70 pM 내지 약 500 pM, 약 70 pM 내지 약 450 pM, 약 70 pM 내지 약 400 pM, 약 70 pM 내지 약 350 pM, 약 70 pM 내지 약 300 pM, 약 70 pM 내지 약 250 pM, 약 70 pM 내지 약 200 pM, 약 70 pM 내지 약 150 pM, 약 70 pM 내지 약 100 pM, 약 70 pM 내지 약 90 pM, 약 70 pM 내지 약 80 pM, 약 80 pM 내지 약 5 μM, 약 80 pM 내지 약 2 μM, 약 80 pM 내지 약 1 μM, 약 80 pM 내지 약 500 nM, 약 80 pM 내지 약 250 nM, 약 80 pM 내지 약 240 nM, 약 80 pM 내지 약 230 nM, 약 80 pM 내지 약 220 nM, 약 80 pM 내지 약 210 nM, 약 80 pM 내지 약 200 nM, 약 80 pM 내지 약 190 nM, 약 80 pM 내지 약 180 nM, 약 80 pM 내지 약 170 nM, 약 80 pM 내지 약 160 nM, 약 80 pM 내지 약 150 nM, 약 80 pM 내지 약 140 nM, 약 80 pM 내지 약 130 nM, 약 80 pM 내지 약 120 nM, 약 80 pM 내지 약 110 nM, 약 80 pM 내지 약 100 nM, 약 80 pM 내지 약 95 nM, 약 80 pM 내지 약 90 nM, 약 80 pM 내지 약 85 nM, 약 80 pM 내지 약 80 nM, 약 80 pM 내지 약 75 nM, 약 80 pM 내지 약 70 nM, 약 80 pM 내지 약 65 nM, 약 80 pM 내지 약 60 nM, 약 80 pM 내지 약 55 nM, 약 80 pM 내지 약 50 nM, 약 80 pM 내지 약 45 nM, 약 80 pM 내지 약 40 nM, 약 80 pM 내지 약 35 nM, 약 80 pM 내지 약 30 nM, 약 80 pM 내지 약 25 nM, 약 80 pM 내지 약 20 nM, 약 80 pM 내지 약 15 nM, 약 80 pM 내지 약 10 nM, 약 80 pM 내지 약 5 nM, 약 80 pM 내지 약 2 nM, 약 80 pM 내지 약 1 nM, 약 80 pM 내지 약 950 pM, 약 80 pM 내지 약 900 pM, 약 80 pM 내지 약 850 pM, 약 80 pM 내지 약 800 pM, 약 80 pM 내지 약 750 pM, 약 80 pM 내지 약 700 pM, 약 80 pM 내지 약 650 pM, 약 80 pM 내지 약 600 pM, 약 80 pM 내지 약 550 pM, 약 80 pM 내지 약 500 pM, 약 80 pM 내지 약 450 pM, 약 80 pM 내지 약 400 pM, 약 80 pM 내지 약 350 pM, 약 80 pM 내지 약 300 pM, 약 80 pM 내지 약 250 pM, 약 80 pM 내지 약 200 pM, 약 80 pM 내지 약 150 pM, 약 80 pM 내지 약 100 pM, 약 80 pM 내지 약 90 pM, 약 90 pM 내지 약 5 μM, 약 90 pM 내지 약 2 μM, 약 90 pM 내지 약 1 μM, 약 90 pM 내지 약 500 nM, 약 90 pM 내지 약 250 nM, 약 90 pM 내지 약 240 nM, 약 90 pM 내지 약 230 nM, 약 90 pM 내지 약 220 nM, 약 90 pM 내지 약 210 nM, 약 90 pM 내지 약 200 nM, 약 90 pM 내지 약 190 nM, 약 90 pM 내지 약 180 nM, 약 90 pM 내지 약 170 nM, 약 90 pM 내지 약 160 nM, 약 90 pM 내지 약 150 nM, 약 90 pM 내지 약 140 nM, 약 90 pM 내지 약 130 nM, 약 90 pM 내지 약 120 nM, 약 90 pM 내지 약 110 nM, 약 90 pM 내지 약 100 nM, 약 90 pM 내지 약 95 nM, 약 90 pM 내지 약 90 nM, 약 90 pM 내지 약 85 nM, 약 90 pM 내지 약 80 nM, 약 90 pM 내지 약 75 nM, 약 90 pM 내지 약 70 nM, 약 90 pM 내지 약 65 nM, 약 90 pM 내지 약 60 nM, 약 90 pM 내지 약 55 nM, 약 90 pM 내지 약 50 nM, 약 90 pM 내지 약 45 nM, 약 90 pM 내지 약 40 nM, 약 90 pM 내지 약 35 nM, 약 90 pM 내지 약 30 nM, 약 90 pM 내지 약 25 nM, 약 90 pM 내지 약 30 nM, 약 90 pM 내지 약 15 nM, 약 90 pM 내지 약 10 nM, 약 90 pM 내지 약 5 nM, 약 90 pM 내지 약 2 nM, 약 90 pM 내지 약 1 nM, 약 90 pM 내지 약 950 pM, 약 90 pM 내지 약 900 pM, 약 90 pM 내지 약 850 pM, 약 90 pM 내지 약 800 pM, 약 90 pM 내지 약 750 pM, 약 90 pM 내지 약 700 pM, 약 90 pM 내지 약 650 pM, 약 90 pM 내지 약 600 pM, 약 90 pM 내지 약 550 pM, 약 90 pM 내지 약 500 pM, 약 90 pM 내지 약 450 pM, 약 90 pM 내지 약 400 pM, 약 90 pM 내지 약 350 pM, 약 90 pM 내지 약 300 pM, 약 90 pM 내지 약 250 pM, 약 90 pM 내지 약 200 pM, 약 90 pM 내지 약 150 pM, 약 90 pM 내지 약 100 pM, about 100 pM 내지 약 30 nM, 약 100 pM 내지 약 25 nM, 약 100 pM 내지 약 5 μM, 약 100 pM 내지 약 2 μM, 약 100 pM 내지 약 1 μM, 약 100 pM 내지 약 500 nM, 약 100 pM 내지 약 250 nM, 약 100 pM 내지 약 240 nM, 약 100 pM 내지 약 230 nM, 약 100 pM 내지 약 220 nM, 약 100 pM 내지 약 210 nM, 약 100 pM 내지 약 200 nM, 약 100 pM 내지 약 190 nM, 약 100 pM 내지 약 180 nM, 약 100 pM 내지 약 170 nM, 약 100 pM 내지 약 160 nM, 약 100 pM 내지 약 150 nM, 약 100 pM 내지 약 140 nM, 약

100 pM 내지 약 130 nM, 약 100 pM 내지 약 120 nM, 약 100 pM 내지 약 110 nM, 약 100 pM 내지 약 100 nM, 약 100 pM 내지 약 95 nM, 약 100 pM 내지 약 90 nM, 약 100 pM 내지 약 85 nM, 약 100 pM 내지 약 80 nM, 약 100 pM 내지 약 75 nM, 약 100 pM 내지 약 70 nM, 약 100 pM 내지 약 65 nM, 약 100 pM 내지 약 60 nM, 약 100 pM 내지 약 55 nM, 약 100 pM 내지 약 50 nM, 약 100 pM 내지 약 45 nM, 약 100 pM 내지 약 40 nM, 약 100 pM 내지 약 35 nM, 약 100 pM 내지 약 30 nM, 약 100 pM 내지 약 15 nM, 약 100 pM 내지 약 10 nM, 약 100 pM 내지 약 5 nM, 약 100 pM 내지 약 2 nM, 약 100 pM 내지 약 1 nM, 약 100 pM 내지 약 950 pM, 약 100 pM 내지 약 900 pM, 약 100 pM 내지 약 850 pM, 약 100 pM 내지 약 800 pM, 약 100 pM 내지 약 750 pM, 약 100 pM 내지 약 700 pM, 약 100 pM 내지 약 650 pM, 약 100 pM 내지 약 600 pM, 약 100 pM 내지 약 550 pM, 약 100 pM 내지 약 500 pM, 약 100 pM 내지 약 450 pM, 약 100 pM 내지 약 400 pM, 약 100 pM 내지 약 350 pM, 약 100 pM 내지 약 300 pM, 약 100 pM 내지 약 250 pM, 약 100 pM 내지 약 200 pM, 약 100 pM 내지 약 150 pM, 약 150 pM 내지 약 5 μM, 약 150 pM 내지 약 2 μM, 약 150 pM 내지 약 1 μM, 약 150 pM 내지 약 500 nM, 약 150 pM 내지 약 250 nM, 약 150 pM 내지 약 240 nM, 약 150 pM 내지 약 230 nM, 약 150 pM 내지 약 220 nM, 약 150 pM 내지 약 210 nM, 약 150 pM 내지 약 200 nM, 약 150 pM 내지 약 190 nM, 약 150 pM 내지 약 180 nM, 약 150 pM 내지 약 170 nM, 약 150 pM 내지 약 160 nM, 약 150 pM 내지 약 150 nM, 약 150 pM 내지 약 140 nM, 약 150 pM 내지 약 130 nM, 약 150 pM 내지 약 120 nM, 약 150 pM 내지 약 110 nM, 약 150 pM 내지 약 100 nM, 약 150 pM 내지 약 95 nM, 약 150 pM 내지 약 90 nM, 약 150 pM 내지 약 85 nM, 약 150 pM 내지 약 80 nM, 약 150 pM 내지 약 75 nM, 약 150 pM 내지 약 70 nM, 약 150 pM 내지 약 65 nM, 약 150 pM 내지 약 60 nM, 약 150 pM 내지 약 55 nM, 약 150 pM 내지 약 50 nM, 약 150 pM 내지 약 45 nM, 약 150 pM 내지 약 40 nM, 약 150 pM 내지 약 35 nM, 약 150 pM 내지 약 30 nM, 약 150 pM 내지 약 25 nM, 약 150 pM 내지 약 30 nM, 약 150 pM 내지 약 15 nM, 약 150 pM 내지 약 10 nM, 약 150 pM 내지 약 5 nM, 약 150 pM 내지 약 2 nM, 약 150 pM 내지 약 1 nM, 약 150 pM 내지 약 950 pM, 약 150 pM 내지 약 900 pM, 약 150 pM 내지 약 850 pM, 약 150 pM 내지 약 800 pM, 약 150 pM 내지 약 750 pM, 약 150 pM 내지 약 700 pM, 약 150 pM 내지 약 650 pM, 약 150 pM 내지 약 600 pM, 약 150 pM 내지 약 550 pM, 약 150 pM 내지 약 500 pM, 약 150 pM 내지 약 450 pM, 약 150 pM 내지 약 400 pM, 약 150 pM 내지 약 350 pM, 약 150 pM 내지 약 300 pM, 약 150 pM 내지 약 250 pM, 약 150 pM 내지 약 200 pM, 약 200 pM 내지 약 5 μM, 약 200 pM 내지 약 2 μM, 약 200 pM 내지 약 1 μM, 약 200 pM 내지 약 500 nM, 약 200 pM 내지 약 250 nM, 약 200 pM 내지 약 240 nM, 약 200 pM 내지 약 230 nM, 약 200 pM 내지 약 220 nM, 약 200 pM 내지 약 210 nM, 약 200 pM 내지 약 200 nM, 약 200 pM 내지 약 190 nM, 약 200 pM 내지 약 180 nM, 약 200 pM 내지 약 170 nM, 약 200 pM 내지 약 160 nM, 약 200 pM 내지 약 150 nM, 약 200 pM 내지 약 140 nM, 약 200 pM 내지 약 130 nM, 약 200 pM 내지 약 120 nM, 약 200 pM 내지 약 110 nM, 약 200 pM 내지 약 100 nM, 약 200 pM 내지 약 95 nM, 약 200 pM 내지 약 90 nM, 약 200 pM 내지 약 85 nM, 약 200 pM 내지 약 80 nM, 약 200 pM 내지 약 75 nM, 약 200 pM 내지 약 70 nM, 약 200 pM 내지 약 65 nM, 약 200 pM 내지 약 60 nM, 약 200 pM 내지 약 55 nM, 약 200 pM 내지 약 50 nM, 약 200 pM 내지 약 45 nM, 약 200 pM 내지 약 40 nM, 약 200 pM 내지 약 35 nM, 약 200 pM 내지 약 30 nM, 약 200 pM 내지 약 25 nM, 약 200 pM 내지 약 30 nM, 약 200 pM 내지 약 15 nM, 약 200 pM 내지 약 10 nM, 약 200 pM 내지 약 5 nM, 약 200 pM 내지 약 2 nM, 약 200 pM 내지 약 1 nM, 약 200 pM 내지 약 950 pM, 약 200 pM 내지 약 900 pM, 약 200 pM 내지 약 850 pM, 약 200 pM 내지 약 800 pM, 약 200 pM 내지 약 750 pM, 약 200 pM 내지 약 700 pM, 약 200 pM 내지 약 650 pM, 약 200 pM 내지 약 600 pM, 약 200 pM 내지 약 550 pM, 약 200 pM 내지 약 500 pM, 약 200 pM 내지 약 450 pM, 약 200 pM 내지 약 400 pM, 약 200 pM 내지 약 350 pM, 약 200 pM 내지 약 300 pM, 약 200 pM 내지 약 250 pM, about 300 pM 내지 약 30 nM, 약 300 pM 내지 약 25 nM, 약 300 pM 내지 약 5 μM, 약 300 pM 내지 약 2 μM, 약 300 pM 내지 약 1 μM, 약 300 pM 내지 약 500 nM, 약 300 pM 내지 약 250 nM, 약 300 pM 내지 약 240 nM, 약 300 pM 내지 약 230 nM, 약 300 pM 내지 약 220 nM, 약 300 pM 내지 약 210 nM, 약 300 pM 내지 약 200 nM, 약 300 pM 내지 약 190 nM, 약 300 pM 내지 약 180 nM, 약 300 pM 내지 약 170 nM, 약 300 pM 내지 약 160 nM, 약 300 pM 내지 약 150 nM, 약 300 pM 내지 약 140 nM, 약 300 pM 내지 약 130 nM, 약 300 pM 내지 약 120 nM, 약 300 pM 내지 약 110 nM, 약 300 pM 내지 약 100 nM, 약 300 pM 내지 약 95 nM, 약 300 pM 내지 약 90 nM, 약 300 pM 내지 약 85 nM, 약 300 pM 내지 약 80 nM, 약 300 pM 내지 약 75 nM, 약 300 pM 내지 약 70 nM, 약 300 pM 내지 약 65 nM, 약 300 pM 내지 약 60 nM, 약 300 pM 내지 약 55 nM, 약 300 pM 내지 약 50 nM, 약 300 pM 내지 약 45 nM, 약 300 pM 내지 약 40 nM, 약 300 pM 내지 약 35 nM, 약 300 pM 내지 약 30 nM, 약 300 pM 내지 약 15 nM, 약 300 pM 내지 약 10 nM, 약 300 pM 내지 약 5 nM, 약 300 pM 내지 약 2 nM, 약 300 pM 내지 약 1 nM, 약 300 pM 내지 약 950 pM, 약 300 pM 내지 약 900 pM, 약 300 pM 내지 약 850 pM, 약 300 pM 내지 약 800 pM, 약 300 pM 내지 약 750 pM, 약 300 pM 내지 약 700 pM, 약 300 pM 내지 약 650 pM, 약 300 pM 내지 약 600 pM, 약 300 pM 내지 약 550 pM, 약 300 pM 내지 약 500 pM, 약 300 pM 내지 약 450 pM, 약 300 pM 내지 약 400 pM, 약 300 pM 내지 약

350 pM, 약 400 pM 내지 약 5 μM, 약 400 pM 내지 약 2 μM, 약 400 pM 내지 약 1 μM, 약 400 pM 내지 약 500 nM, 약 400 pM 내지 약 250 nM, 약 400 pM 내지 약 240 nM, 약 400 pM 내지 약 230 nM, 약 400 pM 내지 약 220 nM, 약 400 pM 내지 약 210 nM, 약 400 pM 내지 약 200 nM, 약 400 pM 내지 약 190 nM, 약 400 pM 내지 약 180 nM, 약 400 pM 내지 약 170 nM, 약 400 pM 내지 약 160 nM, 약 400 pM 내지 약 150 nM, 약 400 pM 내지 약 140 nM, 약 400 pM 내지 약 130 nM, 약 400 pM 내지 약 120 nM, 약 400 pM 내지 약 110 nM, 약 400 pM 내지 약 100 nM, 약 400 pM 내지 약 95 nM, 약 400 pM 내지 약 90 nM, 약 400 pM 내지 약 85 nM, 약 400 pM 내지 약 80 nM, 약 400 pM 내지 약 75 nM, 약 400 pM 내지 약 70 nM, 약 400 pM 내지 약 65 nM, 약 400 pM 내지 약 60 nM, 약 400 pM 내지 약 55 nM, 약 400 pM 내지 약 50 nM, 약 400 pM 내지 약 45 nM, 약 400 pM 내지 약 40 nM, 약 400 pM 내지 약 35 nM, 약 400 pM 내지 약 30 nM, 약 400 pM 내지 약 25 nM, 약 400 pM 내지 약 20 nM, 약 400 pM 내지 약 15 nM, 약 400 pM 내지 약 10 nM, 약 400 pM 내지 약 5 nM, 약 400 pM 내지 약 2 nM, 약 400 pM 내지 약 1 nM, 약 400 pM 내지 약 950 pM, 약 400 pM 내지 약 900 pM, 약 400 pM 내지 약 850 pM, 약 400 pM 내지 약 800 pM, 약 400 pM 내지 약 750 pM, 약 400 pM 내지 약 700 pM, 약 400 pM 내지 약 650 pM, 약 400 pM 내지 약 600 pM, 약 400 pM 내지 약 550 pM, 약 400 pM 내지 약 500 pM, 약 500 pM 내지 약 5 μM, 약 500 pM 내지 약 2 μM, 약 500 pM 내지 약 1 μM, 약 500 pM 내지 약 500 nM, 약 500 pM 내지 약 250 nM, 약 500 pM 내지 약 240 nM, 약 500 pM 내지 약 230 nM, 약 500 pM 내지 약 220 nM, 약 500 pM 내지 약 210 nM, 약 500 pM 내지 약 200 nM, 약 500 pM 내지 약 190 nM, 약 500 pM 내지 약 180 nM, 약 500 pM 내지 약 170 nM, 약 500 pM 내지 약 160 nM, 약 500 pM 내지 약 150 nM, 약 500 pM 내지 약 140 nM, 약 500 pM 내지 약 130 nM, 약 500 pM 내지 약 120 nM, 약 500 pM 내지 약 110 nM, 약 500 pM 내지 약 100 nM, 약 500 pM 내지 약 95 nM, 약 500 pM 내지 약 90 nM, 약 500 pM 내지 약 85 nM, 약 500 pM 내지 약 80 nM, 약 500 pM 내지 약 75 nM, 약 500 pM 내지 약 70 nM, 약 500 pM 내지 약 65 nM, 약 500 pM 내지 약 60 nM, 약 500 pM 내지 약 55 nM, 약 500 pM 내지 약 50 nM, 약 500 pM 내지 약 45 nM, 약 500 pM 내지 약 40 nM, 약 500 pM 내지 약 35 nM, 약 500 pM 내지 약 30 nM, 약 500 pM 내지 약 25 nM, 약 500 pM 내지 약 20 nM, 약 500 pM 내지 약 15 nM, 약 500 pM 내지 약 10 nM, 약 500 pM 내지 약 5 nM, 약 500 pM 내지 약 2 nM, 약 500 pM 내지 약 1 nM, 약 500 pM 내지 약 950 pM, 약 500 pM 내지 약 900 pM, 약 500 pM 내지 약 850 pM, 약 500 pM 내지 약 800 pM, 약 500 pM 내지 약 750 pM, 약 500 pM 내지 약 700 pM, 약 500 pM 내지 약 650 pM, 약 500 pM 내지 약 600 pM, 약 500 pM 내지 약 550 pM, 약 600 pM 내지 약 5 μM, 약 600 pM 내지 약 2 μM, 약 600 pM 내지 약 1 μM, 약 600 pM 내지 약 500 nM, 약 600 pM 내지 약 250 nM, 약 600 pM 내지 약 240 nM, 약 600 pM 내지 약 230 nM, 약 600 pM 내지 약 220 nM, 약 600 pM 내지 약 210 nM, 약 600 pM 내지 약 200 nM, 약 600 pM 내지 약 190 nM, 약 600 pM 내지 약 180 nM, 약 600 pM 내지 약 170 nM, 약 600 pM 내지 약 160 nM, 약 600 pM 내지 약 150 nM, 약 600 pM 내지 약 140 nM, 약 600 pM 내지 약 130 nM, 약 600 pM 내지 약 120 nM, 약 600 pM 내지 약 110 nM, 약 600 pM 내지 약 100 nM, 약 600 pM 내지 약 95 nM, 약 600 pM 내지 약 90 nM, 약 600 pM 내지 약 85 nM, 약 600 pM 내지 약 80 nM, 약 600 pM 내지 약 75 nM, 약 600 pM 내지 약 70 nM, 약 600 pM 내지 약 65 nM, 약 600 pM 내지 약 60 nM, 약 600 pM 내지 약 55 nM, 약 600 pM 내지 약 50 nM, 약 600 pM 내지 약 45 nM, 약 600 pM 내지 약 40 nM, 약 600 pM 내지 약 35 nM, 약 600 pM 내지 약 30 nM, 약 600 pM 내지 약 25 nM, 약 600 pM 내지 약 20 nM, 약 600 pM 내지 약 15 nM, 약 600 pM 내지 약 10 nM, 약 600 pM 내지 약 5 nM, 약 600 pM 내지 약 2 nM, 약 600 pM 내지 약 1 nM, 약 600 pM 내지 약 950 pM, 약 600 pM 내지 약 900 pM, 약 600 pM 내지 약 850 pM, 약 600 pM 내지 약 800 pM, 약 600 pM 내지 약 750 pM, 약 600 pM 내지 약 700 pM, 약 600 pM 내지 약 650 pM, about 700 pM 내지 약 5 μM, 약 700 pM 내지 약 2 μM, 약 700 pM 내지 약 1 μM, 약 700 pM 내지 약 500 nM, 약 700 pM 내지 약 250 nM, 약 700 pM 내지 약 240 nM, 약 700 pM 내지 약 230 nM, 약 700 pM 내지 약 220 nM, 약 700 pM 내지 약 210 nM, 약 700 pM 내지 약 200 nM, 약 700 pM 내지 약 190 nM, 약 700 pM 내지 약 180 nM, 약 700 pM 내지 약 170 nM, 약 700 pM 내지 약 160 nM, 약 700 pM 내지 약 150 nM, 약 700 pM 내지 약 140 nM, 약 700 pM 내지 약 130 nM, 약 700 pM 내지 약 120 nM, 약 700 pM 내지 약 110 nM, 약 700 pM 내지 약 100 nM, 약 700 pM 내지 약 95 nM, 약 700 pM 내지 약 90 nM, 약 700 pM 내지 약 85 nM, 약 700 pM 내지 약 80 nM, 약 700 pM 내지 약 75 nM, 약 700 pM 내지 약 70 nM, 약 700 pM 내지 약 65 nM, 약 700 pM 내지 약 60 nM, 약 700 pM 내지 약 55 nM, 약 700 pM 내지 약 50 nM, 약 700 pM 내지 약 45 nM, 약 700 pM 내지 약 40 nM, 약 700 pM 내지 약 35 nM, 약 700 pM 내지 약 30 nM, 약 700 pM 내지 약 25 nM, 약 700 pM 내지 약 20 nM, 약 700 pM 내지 약 15 nM, 약 700 pM 내지 약 10 nM, 약 700 pM 내지 약 5 nM, 약 700 pM 내지 약 2 nM, 약 700 pM 내지 약 1 nM, 약 700 pM 내지 약 950 pM, 약 700 pM 내지 약 900 pM, 약 700 pM 내지 약 850 pM, 약 700 pM 내지 약 800 pM, 약 700 pM 내지 약 750 pM, 약 800 pM 내지 약 5 μM, 약 800 pM 내지 약 2 μM, 약 800 pM 내지 약 1 μM, 약 800 pM 내지 약 500 nM, 약 800 pM 내지 약 250 nM, 약 800 pM 내지 약 240 nM, 약 800 pM 내지 약 230 nM, 약 800 pM 내지 약 220 nM, 약 800 pM 내지 약 210 nM, 약 800 pM 내지 약 200 nM, 약 800 pM 내지 약 190 nM, 약 800 pM

내지 약 180 nM, 약 800 pM 내지 약 170 nM, 약 800 pM 내지 약 160 nM, 약 800 pM 내지 약 150 nM, 약 800 pM 내지 약 140 nM, 약 800 pM 내지 약 130 nM, 약 800 pM 내지 약 120 nM, 약 800 pM 내지 약 110 nM, 약 800 pM 내지 약 100 nM, 약 800 pM 내지 약 95 nM, 약 800 pM 내지 약 90 nM, 약 800 pM 내지 약 85 nM, 약 800 pM 내지 약 80 nM, 약 800 pM 내지 약 75 nM, 약 800 pM 내지 약 70 nM, 약 800 pM 내지 약 65 nM, 약 800 pM 내지 약 60 nM, 약 800 pM 내지 약 55 nM, 약 800 pM 내지 약 50 nM, 약 800 pM 내지 약 45 nM, 약 800 pM 내지 약 40 nM, 약 800 pM 내지 약 35 nM, 약 800 pM 내지 약 30 nM, 약 800 pM 내지 약 25 nM, 약 800 pM 내지 약 20 nM, 약 800 pM 내지 약 15 nM, 약 800 pM 내지 약 10 nM, 약 800 pM 내지 약 5 nM, 약 800 pM 내지 약 2 nM, 약 800 pM 내지 약 1 nM, 약 800 pM 내지 약 950 pM, 약 800 pM 내지 약 900 pM, 약 800 pM 내지 약 850 pM, 약 900 pM 내지 약 5 μM, 약 900 pM 내지 약 2 μM, 약 900 pM 내지 약 1 μM, 약 900 pM 내지 약 500 nM, 약 900 pM 내지 약 250 nM, 약 900 pM 내지 약 240 nM, 약 900 pM 내지 약 230 nM, 약 900 pM 내지 약 220 nM, 약 900 pM 내지 약 210 nM, 약 900 pM 내지 약 200 nM, 약 900 pM 내지 약 190 nM, 약 900 pM 내지 약 180 nM, 약 900 pM 내지 약 170 nM, 약 900 pM 내지 약 160 nM, 약 900 pM 내지 약 150 nM, 약 900 pM 내지 약 140 nM, 약 900 pM 내지 약 130 nM, 약 900 pM 내지 약 120 nM, 약 900 pM 내지 약 110 nM, 약 900 pM 내지 약 100 nM, 약 900 pM 내지 약 95 nM, 약 900 pM 내지 약 90 nM, 약 900 pM 내지 약 85 nM, 약 900 pM 내지 약 80 nM, 약 900 pM 내지 약 75 nM, 약 900 pM 내지 약 70 nM, 약 900 pM 내지 약 65 nM, 약 900 pM 내지 약 60 nM, 약 900 pM 내지 약 55 nM, 약 900 pM 내지 약 50 nM, 약 900 pM 내지 약 45 nM, 약 900 pM 내지 약 40 nM, 약 900 pM 내지 약 35 nM, 약 900 pM 내지 약 30 nM, 약 900 pM 내지 약 25 nM, 약 900 pM 내지 약 20 nM, 약 900 pM 내지 약 15 nM, 약 900 pM 내지 약 10 nM, 약 900 pM 내지 약 5 nM, 약 900 pM 내지 약 2 nM, 약 900 pM 내지 약 1 nM, 약 900 pM 내지 약 950 pM, 약 1 nM 내지 약 5 μM, 약 1 nM 내지 약 2 μM, 약 1 nM 내지 약 1 μM, 약 1 nM 내지 약 500 nM, 약 1 nM 내지 약 250 nM, 약 1 nM 내지 약 240 nM, 약 1 nM 내지 약 230 nM, 약 1 nM 내지 약 220 nM, 약 1 nM 내지 약 210 nM, 약 1 nM 내지 약 200 nM, 약 1 nM 내지 약 190 nM, 약 1 nM 내지 약 180 nM, 약 1 nM 내지 약 170 nM, 약 1 nM 내지 약 160 nM, 약 1 nM 내지 약 150 nM, 약 1 nM 내지 약 140 nM, 약 1 nM 내지 약 130 nM, 약 1 nM 내지 약 120 nM, 약 1 nM 내지 약 110 nM, 약 1 nM 내지 약 100 nM, 약 1 nM 내지 약 95 nM, 약 1 nM 내지 약 90 nM, 약 1 nM 내지 약 85 nM, 약 1 nM 내지 약 80 nM, 약 1 nM 내지 약 75 nM, 약 1 nM 내지 약 70 nM, 약 1 nM 내지 약 65 nM, 약 1 nM 내지 약 60 nM, 약 1 nM 내지 약 55 nM, 약 1 nM 내지 약 50 nM, 약 1 nM 내지 약 45 nM, 약 1 nM 내지 약 40 nM, 약 1 nM 내지 약 35 nM, 약 1 nM 내지 약 30 nM, 약 1 nM 내지 약 25 nM, 약 1 nM 내지 약 20 nM, 약 1 nM 내지 약 15 nM, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 1 nM 내지 약 5 nM, 약 2 nM 내지 약 5 μM, 약 2 nM 내지 약 2 μM, 약 2 nM 내지 약 1 μM, 약 2 nM 내지 약 500 nM, 약 2 nM 내지 약 250 nM, 약 2 nM 내지 약 240 nM, 약 2 nM 내지 약 230 nM, 약 2 nM 내지 약 220 nM, 약 2 nM 내지 약 210 nM, 약 2 nM 내지 약 200 nM, 약 2 nM 내지 약 190 nM, 약 2 nM 내지 약 180 nM, 약 2 nM 내지 약 170 nM, 약 2 nM 내지 약 160 nM, 약 2 nM 내지 약 150 nM, 약 2 nM 내지 약 140 nM, 약 2 nM 내지 약 130 nM, 약 2 nM 내지 약 120 nM, 약 2 nM 내지 약 110 nM, 약 2 nM 내지 약 100 nM, 약 2 nM 내지 약 95 nM, 약 2 nM 내지 약 90 nM, 약 2 nM 내지 약 85 nM, 약 2 nM 내지 약 80 nM, 약 2 nM 내지 약 75 nM, 약 2 nM 내지 약 70 nM, 약 2 nM 내지 약 65 nM, 약 2 nM 내지 약 60 nM, 약 2 nM 내지 약 55 nM, 약 2 nM 내지 약 50 nM, 약 2 nM 내지 약 45 nM, 약 2 nM 내지 약 40 nM, 약 2 nM 내지 약 35 nM, 약 2 nM 내지 약 30 nM, 약 2 nM 내지 약 25 nM, 약 2 nM 내지 약 20 nM, 약 2 nM 내지 약 15 nM, 약 2 nM 내지 약 10 nM, 약 2 nM 내지 약 5 nM, 약 4 nM 내지 약 5 μM, 약 4 nM 내지 약 2 μM, 약 4 nM 내지 약 1 μM, 약 4 nM 내지 약 500 nM, 약 4 nM 내지 약 250 nM, 약 4 nM 내지 약 240 nM, 약 4 nM 내지 약 230 nM, 약 4 nM 내지 약 220 nM, 약 4 nM 내지 약 210 nM, 약 4 nM 내지 약 200 nM, 약 4 nM 내지 약 190 nM, 약 4 nM 내지 약 180 nM, 약 4 nM 내지 약 170 nM, 약 4 nM 내지 약 160 nM, 약 4 nM 내지 약 150 nM, 약 4 nM 내지 약 140 nM, 약 4 nM 내지 약 130 nM, 약 4 nM 내지 약 120 nM, 약 4 nM 내지 약 110 nM, 약 4 nM 내지 약 100 nM, 약 4 nM 내지 약 95 nM, 약 4 nM 내지 약 90 nM, 약 4 nM 내지 약 85 nM, 약 4 nM 내지 약 80 nM, 약 4 nM 내지 약 75 nM, 약 4 nM 내지 약 70 nM, 약 4 nM 내지 약 65 nM, 약 4 nM 내지 약 60 nM, 약 4 nM 내지 약 55 nM, 약 4 nM 내지 약 50 nM, 약 4 nM 내지 약 45 nM, 약 4 nM 내지 약 40 nM, 약 4 nM 내지 약 35 nM, 약 4 nM 내지 약 30 nM, 약 4 nM 내지 약 25 nM, 약 4 nM 내지 약 20 nM, 약 4 nM 내지 약 15 nM, 약 4 nM 내지 약 10 nM, 약 4 nM 내지 약 5 nM, 약 5 nM 내지 약 5 μM, 약 5 nM 내지 약 2 μM, 약 5 nM 내지 약 1 μM, 약 5 nM 내지 약 500 nM, 약 5 nM 내지 약 250 nM, 약 5 nM 내지 약 240 nM, 약 5 nM 내지 약 230 nM, 약 5 nM 내지 약 220 nM, 약 5 nM 내지 약 210 nM, 약 5 nM 내지 약 200 nM, 약 5 nM 내지 약 190 nM, 약 5 nM 내지 약 180 nM, 약 5 nM 내지 약 170 nM, 약 5 nM 내지 약 160 nM, 약 5 nM 내지 약 150 nM, 약 5 nM 내지 약 140 nM, 약 5 nM 내지 약 130 nM, 약 5 nM 내지 약 120 nM, 약 5 nM 내지 약 110 nM, 약 5 nM 내지 약 100 nM, 약 5 nM 내지 약 95 nM, 약 5 nM 내지 약 90 nM, 약 5 nM 내지 약 85 nM, 약 5 nM 내지 약 80 nM, 약 5 nM 내지 약 75 nM, 약 5 nM 내지 약 70 nM, 약 5 nM 내

지 약 65 nM, 약 5 nM 내지 약 60 nM, 약 5 nM 내지 약 55 nM, 약 5 nM 내지 약 50 nM, 약 5 nM 내지 약 45 nM, 약 5 nM 내지 약 40 nM, 약 5 nM 내지 약 35 nM, 약 5 nM 내지 약 30 nM, 약 5 nM 내지 약 25 nM, 약 5 nM 내지 약 20 nM, 약 5 nM 내지 약 15 nM, 약 5 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 5 μM, 약 10 nM 내지 약 2 μM, 약 10 nM 내지 약 1 μM, 약 10 nM 내지 약 500 nM, 약 10 nM 내지 약 250 nM, 약 10 nM 내지 약 240 nM, 약 10 nM 내지 약 230 nM, 약 10 nM 내지 약 220 nM, 약 10 nM 내지 약 210 nM, 약 10 nM 내지 약 200 nM, 약 10 nM 내지 약 190 nM, 약 10 nM 내지 약 180 nM, 약 10 nM 내지 약 170 nM, 약 10 nM 내지 약 160 nM, 약 10 nM 내지 약 150 nM, 약 10 nM 내지 약 140 nM, 약 10 nM 내지 약 130 nM, 약 10 nM 내지 약 120 nM, 약 10 nM 내지 약 110 nM, 약 10 nM 내지 약 100 nM, 약 10 nM 내지 약 95 nM, 약 10 nM 내지 약 90 nM, 약 10 nM 내지 약 85 nM, 약 10 nM 내지 약 80 nM, 약 10 nM 내지 약 75 nM, 약 10 nM 내지 약 70 nM, 약 10 nM 내지 약 65 nM, 약 10 nM 내지 약 60 nM, 약 10 nM 내지 약 55 nM, 약 10 nM 내지 약 50 nM, 약 10 nM 내지 약 45 nM, 약 10 nM 내지 약 40 nM, 약 10 nM 내지 약 35 nM, 약 10 nM 내지 약 30 nM, 약 10 nM 내지 약 25 nM, 약 10 nM 내지 약 20 nM, 약 10 nM 내지 약 15 nM, 약 15 nM 내지 약 5 μM, 약 15 nM 내지 약 2 μM, 약 15 nM 내지 약 1 μM, 약 15 nM 내지 약 500 nM, 약 15 nM 내지 약 250 nM, 약 15 nM 내지 약 240 nM, 약 15 nM 내지 약 230 nM, 약 15 nM 내지 약 220 nM, 약 15 nM 내지 약 210 nM, 약 15 nM 내지 약 200 nM, 약 15 nM 내지 약 190 nM, 약 15 nM 내지 약 180 nM, 약 15 nM 내지 약 170 nM, 약 15 nM 내지 약 160 nM, 약 15 nM 내지 약 150 nM, 약 15 nM 내지 약 140 nM, 약 15 nM 내지 약 130 nM, 약 15 nM 내지 약 120 nM, 약 15 nM 내지 약 110 nM, 약 15 nM 내지 약 100 nM, 약 15 nM 내지 약 95 nM, 약 15 nM 내지 약 90 nM, 약 15 nM 내지 약 85 nM, 약 15 nM 내지 약 80 nM, 약 15 nM 내지 약 75 nM, 약 15 nM 내지 약 70 nM, 약 15 nM 내지 약 65 nM, 약 15 nM 내지 약 60 nM, 약 15 nM 내지 약 55 nM, 약 15 nM 내지 약 50 nM, 약 15 nM 내지 약 45 nM, 약 15 nM 내지 약 40 nM, 약 15 nM 내지 약 35 nM, 약 15 nM 내지 약 30 nM, 약 15 nM 내지 약 25 nM, 약 15 nM 내지 약 20 nM, 약 20 nM 내지 약 5 μM, 약 20 nM 내지 약 2 μM, 약 20 nM 내지 약 1 μM, 약 20 nM 내지 약 500 nM, 약 20 nM 내지 약 250 nM, 약 20 nM 내지 약 240 nM, 약 20 nM 내지 약 230 nM, 약 20 nM 내지 약 220 nM, 약 20 nM 내지 약 210 nM, 약 20 nM 내지 약 200 nM, 약 20 nM 내지 약 190 nM, 약 20 nM 내지 약 180 nM, 약 20 nM 내지 약 170 nM, 약 20 nM 내지 약 160 nM, 약 20 nM 내지 약 150 nM, 약 20 nM 내지 약 140 nM, 약 20 nM 내지 약 130 nM, 약 20 nM 내지 약 120 nM, 약 20 nM 내지 약 110 nM, 약 20 nM 내지 약 100 nM, 약 20 nM 내지 약 95 nM, 약 20 nM 내지 약 90 nM, 약 20 nM 내지 약 85 nM, 약 20 nM 내지 약 80 nM, 약 20 nM 내지 약 75 nM, 약 20 nM 내지 약 70 nM, 약 20 nM 내지 약 65 nM, 약 20 nM 내지 약 60 nM, 약 20 nM 내지 약 55 nM, 약 20 nM 내지 약 50 nM, 약 20 nM 내지 약 45 nM, 약 20 nM 내지 약 40 nM, 약 20 nM 내지 약 35 nM, 약 20 nM 내지 약 30 nM, about 20 nM 내지 약 25 nM, 약 25 nM 내지 약 5 μM, 약 25 nM 내지 약 2 μM, 약 25 nM 내지 약 1 μM, 약 25 nM 내지 약 500 nM, 약 25 nM 내지 약 250 nM, 약 25 nM 내지 약 240 nM, 약 25 nM 내지 약 230 nM, 약 25 nM 내지 약 220 nM, 약 25 nM 내지 약 210 nM, 약 25 nM 내지 약 200 nM, 약 25 nM 내지 약 190 nM, 약 25 nM 내지 약 180 nM, 약 25 nM 내지 약 170 nM, 약 25 nM 내지 약 160 nM, 약 25 nM 내지 약 150 nM, 약 25 nM 내지 약 140 nM, 약 25 nM 내지 약 130 nM, 약 25 nM 내지 약 120 nM, 약 25 nM 내지 약 110 nM, 약 25 nM 내지 약 100 nM, 약 25 nM 내지 약 95 nM, 약 25 nM 내지 약 90 nM, 약 25 nM 내지 약 85 nM, 약 25 nM 내지 약 80 nM, 약 25 nM 내지 약 75 nM, 약 25 nM 내지 약 70 nM, 약 25 nM 내지 약 65 nM, 약 25 nM 내지 약 60 nM, 약 25 nM 내지 약 55 nM, 약 25 nM 내지 약 50 nM, 약 25 nM 내지 약 45 nM, 약 25 nM 내지 약 40 nM, 약 25 nM 내지 약 35 nM, 약 25 nM 내지 약 30 nM, 약 30 nM 내지 약 5 μM, 약 30 nM 내지 약 2 μM, 약 30 nM 내지 약 1 μM, 약 30 nM 내지 약 500 nM, 약 30 nM 내지 약 250 nM, 약 30 nM 내지 약 240 nM, 약 30 nM 내지 약 230 nM, 약 30 nM 내지 약 220 nM, 약 30 nM 내지 약 210 nM, 약 30 nM 내지 약 200 nM, 약 30 nM 내지 약 190 nM, 약 30 nM 내지 약 180 nM, 약 30 nM 내지 약 170 nM, 약 30 nM 내지 약 160 nM, 약 30 nM 내지 약 150 nM, 약 30 nM 내지 약 140 nM, 약 30 nM 내지 약 130 nM, 약 30 nM 내지 약 120 nM, 약 30 nM 내지 약 110 nM, 약 30 nM 내지 약 100 nM, 약 30 nM 내지 약 95 nM, 약 30 nM 내지 약 90 nM, 약 30 nM 내지 약 85 nM, 약 30 nM 내지 약 80 nM, 약 30 nM 내지 약 75 nM, 약 30 nM 내지 약 70 nM, 약 30 nM 내지 약 65 nM, 약 30 nM 내지 약 60 nM, 약 30 nM 내지 약 55 nM, 약 30 nM 내지 약 50 nM, 약 30 nM 내지 약 45 nM, 약 30 nM 내지 약 40 nM, 약 30 nM 내지 약 35 nM, 약 40 nM 내지 약 5 μM, 약 40 nM 내지 약 2 μM, 약 40 nM 내지 약 1 μM, 약 40 nM 내지 약 500 nM, 약 40 nM 내지 약 250 nM, 약 40 nM 내지 약 240 nM, 약 40 nM 내지 약 230 nM, 약 40 nM 내지 약 220 nM, 약 40 nM 내지 약 210 nM, 약 40 nM 내지 약 200 nM, 약 40 nM 내지 약 190 nM, 약 40 nM 내지 약 180 nM, 약 40 nM 내지 약 170 nM, 약 40 nM 내지 약 160 nM, 약 40 nM 내지 약 150 nM, 약 40 nM 내지 약 140 nM, 약 40 nM 내지 약 130 nM, 약 40 nM 내지 약 120 nM, 약 40 nM 내지 약 110 nM, 약 40 nM 내지 약 100 nM, 약 40 nM 내지 약 95 nM, 약 40 nM 내지 약 90 nM, 약 40 nM 내지 약 85 nM, 약 40 nM 내지 약 80 nM, 약 40 nM 내지 약 75 nM, 약 40 nM 내지 약 70 nM, 약 40 nM 내지 약 65 nM, 약 40 nM 내지 약 60 nM, 약 40

nM 내지 약 55 nM, 약 40 nM 내지 약 50 nM, 약 40 nM 내지 약 45 nM, 약 50 nM 내지 약 5 μM, 약 50 nM 내지 약 2 μM, 약 50 nM 내지 약 1 μM, 약 50 nM 내지 약 500 nM, 약 50 nM 내지 약 250 nM, 약 50 nM 내지 약 240 nM, 약 50 nM 내지 약 230 nM, 약 50 nM 내지 약 220 nM, 약 50 nM 내지 약 210 nM, 약 50 nM 내지 약 200 nM, 약 50 nM 내지 약 190 nM, 약 50 nM 내지 약 180 nM, 약 50 nM 내지 약 170 nM, 약 50 nM 내지 약 160 nM, 약 50 nM 내지 약 150 nM, 약 50 nM 내지 약 140 nM, 약 50 nM 내지 약 130 nM, 약 50 nM 내지 약 120 nM, 약 50 nM 내지 약 110 nM, 약 50 nM 내지 약 100 nM, 약 50 nM 내지 약 95 nM, 약 50 nM 내지 약 90 nM, 약 50 nM 내지 약 85 nM, 약 50 nM 내지 약 80 nM, 약 50 nM 내지 약 75 nM, 약 50 nM 내지 약 70 nM, 약 50 nM 내지 약 65 nM, 약 50 nM 내지 약 60 nM, 약 50 nM 내지 약 55 nM, 약 60 nM 내지 약 5 μM, 약 60 nM 내지 약 2 μM, 약 60 nM 내지 약 1 μM, 약 60 nM 내지 약 500 nM, 약 60 nM 내지 약 250 nM, 약 60 nM 내지 약 240 nM, 약 60 nM 내지 약 230 nM, 약 60 nM 내지 약 220 nM, 약 60 nM 내지 약 210 nM, 약 60 nM 내지 약 200 nM, 약 60 nM 내지 약 190 nM, 약 60 nM 내지 약 180 nM, 약 60 nM 내지 약 170 nM, 약 60 nM 내지 약 160 nM, 약 60 nM 내지 약 150 nM, 약 60 nM 내지 약 140 nM, 약 60 nM 내지 약 130 nM, 약 60 nM 내지 약 120 nM, 약 60 nM 내지 약 110 nM, 약 60 nM 내지 약 100 nM, 약 60 nM 내지 약 95 nM, 약 60 nM 내지 약 90 nM, 약 60 nM 내지 약 85 nM, 약 60 nM 내지 약 80 nM, 약 60 nM 내지 약 75 nM, 약 60 nM 내지 약 70 nM, 약 60 nM 내지 약 65 nM, 약 70 nM 내지 약 5 μM, 약 70 nM 내지 약 2 μM, 약 70 nM 내지 약 1 μM, 약 70 nM 내지 약 500 nM, 약 70 nM 내지 약 250 nM, 약 70 nM 내지 약 240 nM, 약 70 nM 내지 약 230 nM, 약 70 nM 내지 약 220 nM, 약 70 nM 내지 약 210 nM, 약 70 nM 내지 약 200 nM, 약 70 nM 내지 약 190 nM, 약 70 nM 내지 약 180 nM, 약 70 nM 내지 약 170 nM, 약 70 nM 내지 약 160 nM, 약 70 nM 내지 약 150 nM, 약 70 nM 내지 약 140 nM, 약 70 nM 내지 약 130 nM, 약 70 nM 내지 약 120 nM, 약 70 nM 내지 약 110 nM, 약 70 nM 내지 약 100 nM, 약 70 nM 내지 약 95 nM, 약 70 nM 내지 약 90 nM, 약 70 nM 내지 약 85 nM, 약 70 nM 내지 약 80 nM, 약 70 nM 내지 약 75 nM, 약 80 nM 내지 약 5 μM, 약 80 nM 내지 약 2 μM, 약 80 nM 내지 약 1 μM, 약 80 nM 내지 약 500 nM, 약 80 nM 내지 약 250 nM, 약 80 nM 내지 약 240 nM, 약 80 nM 내지 약 230 nM, 약 80 nM 내지 약 220 nM, 약 80 nM 내지 약 210 nM, 약 80 nM 내지 약 200 nM, 약 80 nM 내지 약 190 nM, 약 80 nM 내지 약 180 nM, 약 80 nM 내지 약 170 nM, 약 80 nM 내지 약 160 nM, 약 80 nM 내지 약 150 nM, 약 80 nM 내지 약 140 nM, 약 80 nM 내지 약 130 nM, 약 80 nM 내지 약 120 nM, 약 80 nM 내지 약 110 nM, 약 80 nM 내지 약 100 nM, 약 80 nM 내지 약 95 nM, 약 80 nM 내지 약 90 nM, 약 80 nM 내지 약 85 nM, 약 90 nM 내지 약 5 μM, 약 90 nM 내지 약 2 μM, 약 90 mM 내지 약 1 μM, 약 90 nM 내지 약 500 nM, 약 90 nM 내지 약 250 nM, 약 90 nM 내지 약 240 nM, 약 90 nM 내지 약 230 nM, 약 90 nM 내지 약 220 nM, 약 90 nM 내지 약 210 nM, 약 90 nM 내지 약 200 nM, 약 90 nM 내지 약 190 nM, 약 90 nM 내지 약 180 nM, 약 90 nM 내지 약 170 nM, 약 90 nM 내지 약 160 nM, 약 90 nM 내지 약 150 nM, 약 90 nM 내지 약 140 nM, 약 90 nM 내지 약 130 nM, 약 90 nM 내지 약 120 nM, 약 90 nM 내지 약 110 nM, 약 90 nM 내지 약 100 nM, 약 90 nM 내지 약 95 nM, 약 100 nM 내지 약 5 μM, 약 100 nM 내지 약 2 μM, 약 100 nM 내지 약 1 μM, 약 100 nM 내지 약 500 nM, 약 100 nM 내지 약 250 nM, 약 100 nM 내지 약 240 nM, 약 100 nM 내지 약 230 nM, 약 100 nM 내지 약 220 nM, 약 100 nM 내지 약 210 nM, 약 100 nM 내지 약 200 nM, 약 100 nM 내지 약 190 nM, 약 100 nM 내지 약 180 nM, 약 100 nM 내지 약 170 nM, 약 100 nM 내지 약 160 nM, 약 100 nM 내지 약 150 nM, 약 100 nM 내지 약 140 nM, 약 100 nM 내지 약 130 nM, 약 100 nM 내지 약 120 nM, 약 100 nM 내지 약 110 nM, 약 110 nM 내지 약 5 μM, 약 110 nM 내지 약 2 μM, 약 110 nM 내지 약 1 μM, 약 110 nM 내지 약 500 nM, 약 110 nM 내지 약 250 nM, 약 110 nM 내지 약 240 nM, 약 110 nM 내지 약 230 nM, 약 110 nM 내지 약 220 nM, 약 110 nM 내지 약 210 nM, 약 110 nM 내지 약 200 nM, 약 110 nM 내지 약 190 nM, 약 110 nM 내지 약 180 nM, 약 110 nM 내지 약 170 nM, 약 110 nM 내지 약 160 nM, 약 110 nM 내지 약 150 nM, 약 110 nM 내지 약 140 nM, 약 110 nM 내지 약 130 nM, 약 110 nM 내지 약 120 nM, 약 120 nM 내지 약 5 μM, 약 120 nM 내지 약 2 μM, 약 120 nM 내지 약 1 μM, 약 120 nM 내지 약 500 nM, 약 120 nM 내지 약 250 nM, 약 120 nM 내지 약 240 nM, 약 120 nM 내지 약 230 nM, 약 120 nM 내지 약 220 nM, 약 120 nM 내지 약 210 nM, 약 120 nM 내지 약 200 nM, 약 120 nM 내지 약 190 nM, 약 120 nM 내지 약 180 nM, 약 120 nM 내지 약 170 nM, 약 120 nM 내지 약 160 nM, 약 120 nM 내지 약 150 nM, 약 120 nM 내지 약 140 nM, 약 120 nM 내지 약 130 nM, 약 130 nM 내지 약 5 μM, 약 130 nM 내지 약 2 μM, 약 130 nM 내지 약 1 μM, 약 130 nM 내지 약 500 nM, 약 130 nM 내지 약 250 nM, 약 130 nM 내지 약 240 nM, 약 130 nM 내지 약 230 nM, 약 130 nM 내지 약 220 nM, 약 130 nM 내지 약 210 nM, 약 130 nM 내지 약 200 nM, 약 130 nM 내지 약 190 nM, 약 130 nM 내지 약 180 nM, 약 130 nM 내지 약 170 nM, 약 130 nM 내지 약 160 nM, 약 130 nM 내지 약 150 nM, 약 130 nM 내지 약 140 nM, 약 140 nM 내지 약 5 μM, 약 140 nM 내지 약 2 μM, 약 140 nM 내지 약 1 μM, 약 140 nM 내지 약 500 nM, 약 140 nM 내지 약 250 nM, 약 140 nM 내지 약 240 nM, 약 140 nM 내지 약 230 nM, 약 140 nM 내지 약 220 nM, 약 140 nM 내지 약 210 nM, 약 140 nM 내지 약 200 nM, 약 140 nM 내지 약 190 nM, 약 140 nM 내지 약

180 nM, 약 140 nM 내지 약 170 nM, 약 140 nM 내지 약 160 nM, 약 140 nM 내지 약 150 nM, 약 150 nM 내지 약 5 μM, 약 150 nM 내지 약 2 μM, 약 150 nM 내지 약 1 μM, 약 150 nM 내지 약 500 nM, 약 150 nM 내지 약 250 nM, 약 150 nM 내지 약 240 nM, 약 150 nM 내지 약 230 nM, 약 150 nM 내지 약 220 nM, 약 150 nM 내지 약 210 nM, 약 150 nM 내지 약 200 nM, 약 150 nM 내지 약 190 nM, 약 150 nM 내지 약 180 nM, 약 150 nM 내지 약 170 nM, 약 150 nM 내지 약 160 nM, 약 160 nM 내지 약 5 μM, 약 160 nM 내지 약 2 μM, 약 160 nM 내지 약 1 μM, 약 160 nM 내지 약 500 nM, 약 160 nM 내지 약 250 nM, 약 160 nM 내지 약 240 nM, 약 160 nM 내지 약 230 nM, 약 160 nM 내지 약 220 nM, 약 160 nM 내지 약 210 nM, 약 160 nM 내지 약 200 nM, 약 160 nM 내지 약 190 nM, 약 160 nM 내지 약 180 nM, 약 160 nM 내지 약 170 nM, 약 170 nM 내지 약 5 μM, 약 170 nM 내지 약 2 μM, 약 170 nM 내지 약 1 μM, 약 170 nM 내지 약 500 nM, 약 170 nM 내지 약 250 nM, 약 170 nM 내지 약 240 nM, 약 170 nM 내지 약 230 nM, 약 170 nM 내지 약 220 nM, 약 170 nM 내지 약 210 nM, 약 170 nM 내지 약 200 nM, 약 170 nM 내지 약 190 nM, 약 170 nM 내지 약 180 nM, 약 180 nM 내지 약 5 μM, 약 180 nM 내지 약 2 μM, 약 180 nM 내지 약 1 μM, 약 180 nM 내지 약 500 nM, 약 180 nM 내지 약 250 nM, 약 180 nM 내지 약 240 nM, 약 180 nM 내지 약 230 nM, 약 180 nM 내지 약 220 nM, 약 180 nM 내지 약 210 nM, 약 180 nM 내지 약 200 nM, 약 180 nM 내지 약 190 nM, 약 190 nM 내지 약 5 μM, 약 190 nM 내지 약 2 μM, 약 190 nM 내지 약 1 μM, 약 190 nM 내지 약 500 nM, 약 190 nM 내지 약 250 nM, 약 190 nM 내지 약 240 nM, 약 190 nM 내지 약 230 nM, 약 190 nM 내지 약 220 nM, 약 190 nM 내지 약 210 nM, 약 190 nM 내지 약 200 nM, 약 200 nM 내지 약 5 μM, 약 200 nM 내지 약 2 μM, 약 200 nM 내지 약 1 μM, 약 200 nM 내지 약 500 nM, 약 200 nM 내지 약 250 nM, 약 200 nM 내지 약 240 nM, 약 200 nM 내지 약 230 nM, 약 200 nM 내지 약 220 nM, 약 200 nM 내지 약 210 nM, 약 210 nM 내지 약 5 μM, 약 210 nM 내지 약 2 μM, 약 210 nM 내지 약 1 μM, 약 210 nM 내지 약 500 nM, 약 210 nM 내지 약 250 nM, 약 210 nM 내지 약 240 nM, 약 210 nM 내지 약 230 nM, 약 210 nM 내지 약 220 nM, 약 220 nM 내지 약 5 μM, 약 220 nM 내지 약 2 μM, 약 220 nM 내지 약 1 μM, 약 220 nM 내지 약 500 nM, 약 220 nM 내지 약 250 nM, 약 220 nM 내지 약 240 nM, 약 220 nM 내지 약 230 nM, 약 230 nM 내지 약 5 μM, 약 230 nM 내지 약 2 μM, 약 230 nM 내지 약 1 μM, 약 230 nM 내지 약 500 nM, 약 230 nM 내지 약 250 nM, 약 230 nM 내지 약 240 nM, 약 240 nM 내지 약 5 μM, 약 240 nM 내지 약 2 μM, 약 240 nM 내지 약 1 μM, 약 240 nM 내지 약 500 nM, 약 240 nM 내지 약 250 nM, 약 250 nM 내지 약 5 μM, 약 250 nM 내지 약 2 μM, 약 250 nM 내지 약 1 μM, 약 250 nM 내지 약 500 nM, 약 500 nM 내지 약 5 μM, 약 500 nM 내지 약 2 μM, 약 500 nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 1 μM 내지 약 2 μM, 또는 약 2 μM 내지 약 5 μM)이다.

[0125] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 약 4.0 내지 약 6.5의 pH(예를 들어 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나의 pH)에서의 K_D는 1 nM 초과(예를 들어 약 1 nM 내지 약 1 mM, 약 1 nM 내지 약 900 μM, 약 1 nM 내지 약 800 μM, 약 1 nM 내지 약 700 μM, 약 1 nM 내지 약 600 μM, 약 1 nM 내지 약 500 μM, 약 1 nM 내지 약 400 μM, 약 1 nM 내지 약 300 μM, 약 1 nM 내지 약 200 μM, 약 1 nM 내지 약 100 μM, 약 1 nM 내지 약 90 μM, 약 1 nM 내지 약 80 μM, 약 1 nM 내지 약 70 μM, 약 1 nM 내지 약 60 μM, 약 1 nM 내지 약 50 μM, 약 1 nM 내지 약 40 μM, 약 1 nM 내지 약 30 μM, 약 1 nM 내지 약 20 μM, 약 1 nM 내지 약 10 μM, 약 1 nM 내지 약 5 μM, 약 1 nM 내지 약 4 μM, 약 1 nM 내지 약 2 μM, 약 1 nM 내지 약 1 μM, 약 1 nM 내지 약 900 nM, 약 1 nM 내지 약 800 nM, 약 1 nM 내지 약 700 nM, 약 1 nM 내지 약 600 nM, 약 1 nM 내지 약 500 nM, 약 1 nM 내지 약 400 nM, 약 1 nM 내지 약 300 nM, 약 1 nM 내지 약 200 nM, 약 1 nM 내지 약 100 nM, 약 1 nM 내지 약 90 nM, 약 1 nM 내지 약 80 nM, 약 1 nM 내지 약 70 nM, 약 1 nM 내지 약 60 nM, 약 1 nM 내지 약 50 nM, 약 1 nM 내지 약 40 nM, 약 1 nM 내지 약 30 nM, 약 2 nM 내지 약 1 mM, 약 2 nM 내지 약 900 μM, 약 2 nM 내지 약 800 μM, 약 2 nM 내지 약 700 μM, 약 2 nM 내지 약 600 μM, 약 2 nM 내지 약 500 μM, 약 2 nM 내지 약 400 μM, 약 2 nM 내지 약 300 μM, 약 2 nM 내지 약 200 μM, 약 2 nM 내지 약 100 μM, 약 2 nM 내지 약 90 μM, 약 2 nM 내지 약 80 μM, 약 2 nM 내지 약 70 μM, 약 2 nM 내지 약 60 μM, 약 2 nM 내지 약 50 μM, 약 2 nM 내지 약 40 μM, 약 2 nM 내지 약 30 μM, 약 2 nM 내지 약 20 μM, 약 2 nM 내지 약 10 μM, 약 2 nM 내지 약 5 μM, 약 2 nM 내지 약 4 μM, 약 2 nM 내지 약 2 μM, 약 2 nM 내지 약 1 μM, 약 2 nM 내지 약 900 nM, 약 2 nM 내지 약 800 nM, 약 2 nM 내지 약 700 nM, 약 2 nM 내지 약 600 nM, 약 2 nM 내지 약 500 nM, 약 2 nM 내지 약 400 nM, 약 2 nM 내지 약 300 nM, 약 2 nM 내지 약 200 nM, 약 2 nM 내지 약 100 nM, 약 2 nM 내지 약 90 nM, 약 2 nM 내지 약 80 nM, 약 2 nM 내지 약 70 nM, 약 2 nM 내지 약 60 nM, 약 2 nM 내지 약 50 nM, 약 2 nM 내지 약 40 nM, 약 2 nM 내지 약 30 nM, 약 5 nM 내지 약 1 mM, 약 5 nM 내지 약 900 μM, 약 5 nM 내지 약 800 μM, 약 5 nM 내지 약 700 μM, 약 5 nM 내지 약 600 μM, 약 5 nM 내지 약 500 μM, 약 5 nM 내지 약 400 μM, 약 5 nM 내지 약 300 μM, 약 5 nM 내지 약 200 μM, 약 5 nM 내지 약 100 μ

M, 약 5 nM 내지 약 90 μM, 약 5 nM 내지 약 80 μM, 약 5 nM 내지 약 70 μM, 약 5 nM 내지 약 60 μM, 약 5 nM 내지 약 50 μM, 약 5 nM 내지 약 40 μM, 약 5 nM 내지 약 30 μM, 약 5 nM 내지 약 20 μM, 약 5 nM 내지 약 10 μM, 약 5 nM 내지 약 5 μM, 약 5 nM 내지 약 4 μM, 약 5 nM 내지 약 2 μM, 약 5 nM 내지 약 1 μM, 약 5 nM 내지 약 900 nM, 약 5 nM 내지 약 800 nM, 약 5 nM 내지 약 700 nM, 약 5 nM 내지 약 600 nM, 약 5 nM 내지 약 500 nM, 약 5 nM 내지 약 400 nM, 약 5 nM 내지 약 300 nM, 약 5 nM 내지 약 200 nM, 약 5 nM 내지 약 100 nM, 약 5 nM 내지 약 90 nM, 약 5 nM 내지 약 80 nM, 약 5 nM 내지 약 70 nM, 약 5 nM 내지 약 60 nM, 약 5 nM 내지 약 50 nM, 약 5 nM 내지 약 40 nM, 약 5 nM 내지 약 30 nM, 약 10 nM 내지 약 1 mM, 약 10 nM 내지 약 900 μM, 약 10 nM 내지 약 800 μM, 약 10 nM 내지 약 700 μM, 약 10 nM 내지 약 600 μM, 약 10 nM 내지 약 500 μM, 약 10 nM 내지 약 400 μM, 약 10 nM 내지 약 300 μM, 약 10 nM 내지 약 200 μM, 약 10 nM 내지 약 100 μM, 약 10 nM 내지 약 90 μM, 약 10 nM 내지 약 80 μM, 약 10 nM 내지 약 70 μM, 약 10 nM 내지 약 60 μM, 약 10 nM 내지 약 50 μM, 약 10 nM 내지 약 40 μM, 약 10 nM 내지 약 30 μM, 약 10 nM 내지 약 20 μM, 약 10 nM 내지 약 10 μM, 약 10 nM 내지 약 5 μM, 약 10 nM 내지 약 4 μM, 약 10 nM 내지 약 2 μM, 약 10 nM 내지 약 1 μM, 약 10 nM 내지 약 900 nM, 약 10 nM 내지 약 800 nM, 약 10 nM 내지 약 700 nM, 약 10 nM 내지 약 600 nM, 약 10 nM 내지 약 500 nM, 약 10 nM 내지 약 400 nM, 약 10 nM 내지 약 300 nM, 약 10 nM 내지 약 200 nM, 약 10 nM 내지 약 100 nM, 약 10 nM 내지 약 90 nM, 약 10 nM 내지 약 80 nM, 약 10 nM 내지 약 70 nM, 약 10 nM 내지 약 60 nM, 약 10 nM 내지 약 50 nM, 약 10 nM 내지 약 40 nM, 약 10 nM 내지 약 30 nM, 약 20 nM 내지 약 1 mM, 약 20 nM 내지 약 900 μM, 약 20 nM 내지 약 800 μM, 약 20 nM 내지 약 700 μM, 약 20 nM 내지 약 600 μM, 약 20 nM 내지 약 500 μM, 약 20 nM 내지 약 400 μM, 약 20 nM 내지 약 300 μM, 약 20 nM 내지 약 200 μM, 약 20 nM 내지 약 100 μM, 약 20 nM 내지 약 90 μM, 약 20 nM 내지 약 80 μM, 약 20 nM 내지 약 70 μM, 약 20 nM 내지 약 60 μM, 약 20 nM 내지 약 50 μM, 약 20 nM 내지 약 40 μM, 약 20 nM 내지 약 30 μM, 약 20 nM 내지 약 20 μM, 약 20 nM 내지 약 10 μM, 약 20 nM 내지 약 5 μM, 약 20 nM 내지 약 4 μM, 약 20 nM 내지 약 2 μM, 약 20 nM 내지 약 1 μM, 약 20 nM 내지 약 900 nM, 약 20 nM 내지 약 800 nM, 약 20 nM 내지 약 700 nM, 약 20 nM 내지 약 600 nM, 약 20 nM 내지 약 500 nM, 약 20 nM 내지 약 400 nM, 약 20 nM 내지 약 300 nM, 약 20 nM 내지 약 200 nM, 약 20 nM 내지 약 100 nM, 약 20 nM 내지 약 90 nM, 약 20 nM 내지 약 80 nM, 약 20 nM 내지 약 70 nM, 약 20 nM 내지 약 60 nM, 약 20 nM 내지 약 50 nM, 약 20 nM 내지 약 40 nM, 약 20 nM 내지 약 30 nM; about 1 μM 내지 약 1 mM, 약 1 μM 내지 약 900 μM, 약 1 μM 내지 약 800 μM, 약 1 μM 내지 약 700 μM, 약 1 μM 내지 약 600 μM, 약 1 μM 내지 약 500 μM, 약 1 μM 내지 약 400 μM, 약 1 μM 내지 약 300 μM, 약 1 μM 내지 약 200 μM, 약 1 μM 내지 약 100 μM, 약 1 μM 내지 약 90 μM, 약 1 μM 내지 약 80 μM, 약 1 μM 내지 약 70 μM, 약 1 μM 내지 약 60 μM, 약 1 μM 내지 약 50 μM, 약 1 μM 내지 약 40 μM, 약 1 μM 내지 약 30 μM, 약 1 μM 내지 약 20 μM, 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 1 μM 내지 약 4 μM, 약 1 μM 내지 약 3 μM, 약 1 μM 내지 약 2 μM, 약 2 μM 내지 약 1 mM, 약 2 μM 내지 약 900 μM, 약 2 μM 내지 약 800 μM, 약 2 μM 내지 약 700 μM, 약 2 μM 내지 약 600 μM, 약 2 μM 내지 약 500 μM, 약 2 μM 내지 약 400 μM, 약 2 μM 내지 약 300 μM, 약 2 μM 내지 약 200 μM, 약 2 μM 내지 약 100 μM, 약 2 μM 내지 약 90 μM, 약 2 μM 내지 약 80 μM, 약 2 μM 내지 약 70 μM, 약 2 μM 내지 약 60 μM, 약 2 μM 내지 약 50 μM, 약 2 μM 내지 약 40 μM, 약 2 μM 내지 약 30 μM, 약 2 μM 내지 약 20 μM, 약 2 μM 내지 약 10 μM, 약 2 μM 내지 약 5 μM, 약 2 μM 내지 약 4 μM, 약 2 μM 내지 약 3 μM, 약 5 μM 내지 약 1 mM, 약 5 μM 내지 약 900 μM, 약 5 μM 내지 약 800 μM, 약 5 μM 내지 약 700 μM, 약 5 μM 내지 약 600 μM, 약 5 μM 내지 약 500 μM, 약 5 μM 내지 약 400 μM, 약 5 μM 내지 약 300 μM, 약 5 μM 내지 약 200 μM, 약 5 μM 내지 약 100 μM, 약 5 μM 내지 약 90 μM, 약 5 μM 내지 약 80 μM, 약 5 μM 내지 약 70 μM, 약 5 μM 내지 약 60 μM, 약 5 μM 내지 약 50 μM, 약 5 μM 내지 약 40 μM, 약 5 μM 내지 약 30 μM, 약 5 μM 내지 약 20 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 1 mM, 약 10 μM 내지 약 900 μM, 약 10 μM 내지 약 800 μM, 약 10 μM 내지 약 700 μM, 약 10 μM 내지 약 600 μM, 약 10 μM 내지 약 500 μM, 약 10 μM 내지 약 400 μM, 약 10 μM 내지 약 300 μM, 약 10 μM 내지 약 200 μM, 약 10 μM 내지 약 100 μM, 약 10 μM 내지 약 90 μM, 약 10 μM 내지 약 80 μM, 약 10 μM 내지 약 70 μM, 약 10 μM 내지 약 60 μM, 약 10 μM 내지 약 50 μM, 약 10 μM 내지 약 40 μM, 약 10 μM 내지 약 30 μM, 약 10 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 1 mM, 약 20 μM 내지 약 900 μM, 약 20 μM 내지 약 800 μM, 약 20 μM 내지 약 700 μM, 약 20 μM 내지 약 600 μM, 약 20 μM 내지 약 500 μM, 약 20 μM 내지 약 400 μM, 약 20 μM 내지 약 300 μM, 약 20 μM 내지 약 200 μM, 약 20 μM 내지 약 100 μM, 약 20 μM 내지 약 90 μM, 약 20 μM 내지 약 80 μM, 약 20 μM 내지 약 70 μM, 약 20 μM 내지 약 60 μM, 약 20 μM 내지 약 50 μM, 약 20 μM 내지 약 40 μM, 약 20 μM 내지 약 30 μM, 약 30 μM 내지 약 1 mM, 약 30 μM 내지 약 900 μM, 약 30 μM 내지 약 800 μM, 약 30

μM 내지 약 700 μM, 약 30 μM 내지 약 600 μM, 약 30 μM 내지 약 500 μM, 약 30 μM 내지 약 400 μM, 약 30 μM 내지 약 300 μM, 약 30 μM 내지 약 200 μM, 약 30 μM 내지 약 100 μM, 약 30 μM 내지 약 90 μM, 약 30 μM 내지 약 80 μM, 약 30 μM 내지 약 70 μM, 약 30 μM 내지 약 60 μM, 약 30 μM 내지 약 50 μM, 약 30 μM 내지 약 40 μM, 약 40 μM 내지 약 1 mM, 약 40 μM 내지 약 900 μM, 약 40 μM 내지 약 800 μM, 약 40 μM 내지 약 700 μM, 약 40 μM 내지 약 600 μM, 약 40 μM 내지 약 500 μM, 약 40 μM 내지 약 400 μM, 약 40 μM 내지 약 300 μM, 약 40 μM 내지 약 200 μM, 약 40 μM 내지 약 100 μM, 약 40 μM 내지 약 90 μM, 약 40 μM 내지 약 80 μM, 약 40 μM 내지 약 70 μM, 약 40 μM 내지 약 60 μM, 약 40 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 1 mM, 약 50 μM 내지 약 900 μM, 약 50 μM 내지 약 800 μM, 약 50 μM 내지 약 700 μM, 약 50 μM 내지 약 600 μM, 약 50 μM 내지 약 500 μM, 약 50 μM 내지 약 400 μM, 약 50 μM 내지 약 300 μM, 약 50 μM 내지 약 200 μM, 약 50 μM 내지 약 100 μM, 약 50 μM 내지 약 90 μM, 약 50 μM 내지 약 80 μM, 약 50 μM 내지 약 70 μM, 약 50 μM 내지 약 60 μM, 약 60 μM 내지 약 1 mM, 약 60 μM 내지 약 900 μM, 약 60 μM 내지 약 800 μM, 약 60 μM 내지 약 700 μM, 약 60 μM 내지 약 600 μM, 약 60 μM 내지 약 500 μM, 약 60 μM 내지 약 400 μM, 약 60 μM 내지 약 300 μM, 약 60 μM 내지 약 200 μM, 약 60 μM 내지 약 100 μM, 약 60 μM 내지 약 90 μM, 약 60 μM 내지 약 80 μM, 약 60 μM 내지 약 70 μM, 약 70 μM 내지 약 1 mM, 약 70 μM 내지 약 900 μM, 약 70 μM 내지 약 800 μM, 약 70 μM 내지 약 700 μM, 약 70 μM 내지 약 600 μM, 약 70 μM 내지 약 500 μM, 약 70 μM 내지 약 400 μM, 약 70 μM 내지 약 300 μM, 약 70 μM 내지 약 200 μM, 약 70 μM 내지 약 100 μM, 약 70 μM 내지 약 90 μM, 약 70 μM 내지 약 80 μM, 약 80 μM 내지 약 1 mM, 약 80 μM 내지 약 900 μM, 약 80 μM 내지 약 800 μM, 약 80 μM 내지 약 700 μM, 약 80 μM 내지 약 600 μM, 약 80 μM 내지 약 500 μM, 약 80 μM 내지 약 400 μM, 약 80 μM 내지 약 300 μM, 약 80 μM 내지 약 200 μM, 약 80 μM 내지 약 100 μM, 약 80 μM 내지 약 90 μM, 약 90 μM 내지 약 1 mM, 약 90 μM 내지 약 900 μM, 약 90 μM 내지 약 800 μM, 약 90 μM 내지 약 700 μM, 약 90 μM 내지 약 600 μM, 약 90 μM 내지 약 500 μM, 약 90 μM 내지 약 400 μM, 약 90 μM 내지 약 300 μM, 약 90 μM 내지 약 200 μM, 약 90 μM 내지 약 100 μM, 약 100 μM 내지 약 1 mM, 약 100 μM 내지 약 900 μM, 약 100 μM 내지 약 800 μM, 약 100 μM 내지 약 700 μM, 약 100 μM 내지 약 600 μM, 약 100 μM 내지 약 500 μM, 약 100 μM 내지 약 400 μM, 약 100 μM 내지 약 300 μM, 약 100 μM 내지 약 200 μM, 약 200 μM 내지 약 1 mM, 약 200 μM 내지 약 900 μM, 약 200 μM 내지 약 800 μM, 약 200 μM 내지 약 700 μM, 약 200 μM 내지 약 600 μM, 약 200 μM 내지 약 500 μM, 약 200 μM 내지 약 400 μM, 약 200 μM 내지 약 300 μM, 약 300 μM 내지 약 1 mM, 약 300 μM 내지 약 900 μM, 약 300 μM 내지 약 800 μM, 약 300 μM 내지 약 700 μM, 약 300 μM 내지 약 600 μM, 약 300 μM 내지 약 500 μM, 약 300 μM 내지 약 400 μM, 약 400 μM 내지 약 1 mM, 약 400 μM 내지 약 900 μM, 약 400 μM 내지 약 800 μM, 약 400 μM 내지 약 700 μM, 약 400 μM 내지 약 600 μM, 약 400 μM 내지 약 500 μM, 약 500 μM 내지 약 1 mM, 약 500 μM 내지 약 900 μM, 약 500 μM 내지 약 800 μM, 약 500 μM 내지 약 700 μM, 약 500 μM 내지 약 600 μM, 약 600 μM 내지 약 1 mM, 약 600 μM 내지 약 900 μM, 약 600 μM 내지 약 800 μM, 약 600 μM 내지 약 700 μM, 약 700 μM 내지 약 1 mM, 약 700 μM 내지 약 900 μM, 약 700 μM 내지 약 800 μM, 약 800 μM 내지 약 1 mM, 약 800 μM 내지 약 900 μM, 또는 약 900 μM 내지 약 1 mM)일 수 있다.

[0126] 당업계에 공지된 다양한 상이한 방법(예를 들어 전기영동 이동성 변화 검정, 필터 결합 검정, 표면 플라스몬 공명, 생체 분자 결합 동역학 검정, 항원 발현 세포에 대한 시험관 내 결합 검정 등)을 사용하여 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 K_D 값을 결정할 수 있다.

[0127] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 반감기, 항체의 생체 내 반감기는 대조군 항체(예를 들어 동일한 항체이지만 중쇄의 CH1-CH2-CH3에서 아미노산 치환 또는 삽입을 포함하지 않거나 C_L 도메인에서의 임의의 아미노산 치환을 포함하지 않는 항체)에 비해 증가(예를 들어 검출 가능하게 증가)된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 반감기를 증가시킬 수 있다. 생체 내에서 항체의 반감기를 증가시킬 수 있는 아미노산 치환의 비제한적인 예는, 서열번호 155 또는 189의 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환; 및/또는 서열번호 155 또는 189의 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 생체 내에서 항체의 반감기는 대조군 항체(예를 들어 동일한 항체이지만 중쇄의 CH1-CH2-CH3에서 아미노산 치환 또는 삽입을 갖지 않거나 CL 도메인에서 임의의 아미노산 치환을 갖지 않는 항체)의 반감기와 비교했을 때 (예를 들어 검출 가능하게) 증가한다(예를 들어 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도

약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 감소하거나, 약 1% 내지 약 99%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 85%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 75%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 65%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 55%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 45%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 35%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 85%, 약 5% 내지 약 80%, 약 5% 내지 약 75%, 약 5% 내지 약 70%, 약 5% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 55%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 99%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 85%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 75%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 65%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 55%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 99%, 약 15% 내지 약 95%, 약 15% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 85%, 약 15% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 70%, 약 15% 내지 약 65%, 약 15% 내지 약 60%, 약 15% 내지 약 55%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 99%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 85%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 65%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 55%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 45%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 35%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 99%, 약 25% 내지 약 95%, 약 25% 내지 약 90%, 약 25% 내지 약 85%, 약 25% 내지 약 80%, 약 25% 내지 약 75%, 약 25% 내지 약 70%, 약 25% 내지 약 65%, 약 25% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 55%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 99%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 85%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 65%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 55%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 45%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 99%, 약 35% 내지 약 95%, 약 35% 내지 약 90%, 약 35% 내지 약 85%, 약 35% 내지 약 80%, 약 35% 내지 약 75%, 약 35% 내지 약 70%, 약 35% 내지 약 65%, 약 35% 내지 약 60%, 약 35% 내지 약 55%, 약 35% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 45%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 55%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 99%, 약 45% 내지 약 95%, 약 45% 내지 약 90%, 약 45% 내지 약 85%, 약 45% 내지 약 80%, 약 45% 내지 약 75%, 약 45% 내지 약 70%, 약 45% 내지 약 65%, 약 45% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 55%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 65%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 99%, 약 55% 내지 약 95%, 약 55% 내지 약 90%, 약 55% 내지 약 85%, 약 55% 내지 약 80%, 약 55% 내지 약 75%, 약 55% 내지 약 70%, 약 55% 내지 약 65%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 99%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 75%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 99%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 65% 내지 약 80%, 약 65% 내지 약 75%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 99%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 85%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 85%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 99%, 약 85% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 99% 감소한다).

[0128] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 일부 예에서, 생체 내에서 항체의 반감기는 대조군 항체(예를 들어 동일한 항체이지만 중쇄의 CH1-CH2-CH3에서 아미노산 치환 또는 삽입을 포함하지 않거나 CL 도메인에서 임의의 아미노산 치환을 포함하지 않는 항체)와 비교했을 때 (예를 들어 검출 가능하게) 감소한다(예를 들어 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약

70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 감소하거나, 약 1% 내지 약 99%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 85%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 75%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 65%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 55%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 45%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 35%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 85%, 약 5% 내지 약 80%, 약 5% 내지 약 75%, 약 5% 내지 약 70%, 약 5% 내지 약 65%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 55%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 99%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 85%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 75%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 65%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 55%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 99%, 약 15% 내지 약 95%, 약 15% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 85%, 약 15% 내지 약 80%, 약 15% 내지 약 75%, 약 15% 내지 약 70%, 약 15% 내지 약 65%, 약 15% 내지 약 60%, 약 15% 내지 약 55%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 99%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 85%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 75%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 65%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 55%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 45%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 35%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 99%, 약 25% 내지 약 95%, 약 25% 내지 약 90%, 약 25% 내지 약 85%, 약 25% 내지 약 80%, 약 25% 내지 약 75%, 약 25% 내지 약 70%, 약 25% 내지 약 65%, 약 25% 내지 약 60%, 약 25% 내지 약 55%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 99%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 85%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 65%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 55%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 45%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 99%, 약 35% 내지 약 95%, 약 35% 내지 약 90%, 약 35% 내지 약 85%, 약 35% 내지 약 80%, 약 35% 내지 약 75%, 약 35% 내지 약 70%, 약 35% 내지 약 65%, 약 35% 내지 약 60%, 약 35% 내지 약 55%, 약 35% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 45%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 55%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 99%, 약 45% 내지 약 95%, 약 45% 내지 약 90%, 약 45% 내지 약 85%, 약 45% 내지 약 80%, 약 45% 내지 약 75%, 약 45% 내지 약 70%, 약 45% 내지 약 65%, 약 45% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 55%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 65%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 99%, 약 55% 내지 약 95%, 약 55% 내지 약 90%, 약 55% 내지 약 85%, 약 55% 내지 약 80%, 약 55% 내지 약 75%, 약 55% 내지 약 70%, 약 55% 내지 약 65%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 99%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 75%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 99%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 65% 내지 약 80%, 약 65% 내지 약 75%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 99%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 85%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 85%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 99%, 약 85% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 99% 감소한다).

[0129] **접합**

[0130] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 약물(예: 화학요법 약물, 소분자), 독소, 또는 방사성 동위원소에 접합될 수 있다. (예를 들어, 암의 치료에 유용한 것으로 알려진) 약물, 독소, 및 방사성 동위원소의 비제한적인 예는 당업계에 공지되어 있다.

[0131] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 적어도 하나의 폴리펩티드는 절단성 링커를 통해 독소, 방사성 동위원소, 또는 약물에 접합된다. 일부 구현예에서, 절단성 링커는 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단성 링커는 표적 포유류 세포에 의해 항체가 리소좀 또는 후기 엔도솜으로 수송될 때 항체

상에서 절단된다. 일부 구현예에서, 링커의 절단은 약물 또는 독소를 기능적으로 활성화시킨다.

[0132] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 적어도 하나의 폴리펩티드는 비-절단성 링커를 통해 독소, 방사성 동위원소, 또는 약물에 접합된다. 일부 구현예에서, 접합된 독소, 방사성 동위원소, 또는 약물은 항체의 리소좀 및/또는 후기 엔도솜 분해 중에 방출된다.

[0133] 절단성 링커의 비제한적인 예는 하이드라존 링커, 펩티드 링커, 이황화 링커, 및 티오에테르 링커를 포함한다. 예를 들어 Carter 등의 문헌[*Cancer J.* 14(3):154-169, 2008]; Sanderson 등의 문헌[*Clin. Cancer Res.* 11(2 Pt1):843-852, 2005]; Chari 등의 문헌[*Acc. Chem. Res.* 41(1):98-107, 2008]; Oflazoglu 등의 문헌[*Clin. Cancer Res.* 14(19): 6171-6180, 2008]; 및 Lu 등의 문헌[*Int. J. Mol. Sci.* 17(4): 561, 2016] 참조.

[0134] 비-절단성 링커의 비제한적인 예는 말레이미드 알칸 링커 및 멜레이미드 시클로헥산 링커(MMC)를 포함한다(예를 들어, McCombs 등의 문헌[*AAPS J.* 17(2):339-351, 2015]에 기술된 것들 참조).

[0135] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나는 표적 포유류 세포에 대해 세포독성이거나 세포증식 억제성이다.

[0136] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 (예를 들어 약물, 독소, 방사성 동위원소에 접합되는) 접합 부위를 제공하기 위한 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 하나의 접합 부위를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 2개의 접합 부위를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 3개 이상의 접합 부위를 가질 수 있다. 접합 부위(예: "삼중 힌지" 접합 부위)를 생성하기 위한 아미노산 치환의 비제한적인 예는 미국 특허 출원 제2017/0348429호에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 예를 들어, 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실은 본원에 기술된 항체 중 어느 하나에 "삼중 힌지" 접합 부위를 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환은 본원에 기술된 항체 중 어느 하나에 대한 접합 부위를 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환은 본원에 기술된 항체 중 어느 하나에 대한 접합 부위를 제공할 수 있다.

[0137] 자연 발생 시스테인 아미노산도 접합을 제공할 수 (예를 들어 약물, 독소, 방사성 동위원소에 접합될 수) 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 하나 이상의 (예를 들어 1개, 2개, 3개, 또는 4개의) 자연 발생 접합 부위에 접합된 약물, 독소, 또는 방사성 동위원소를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 189의 아미노산 위치 103에서의 시스테인은 자연 발생 접합 부위이다. 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 189의 아미노산 위치 109에서의 시스테인은 자연 발생 접합 부위이다. 일부 구현예에서, 서열번호 155 또는 189의 아미노산 위치 112에서의 시스테인은 자연 발생 접합 부위이다. 일부 구현예에서, 서열번호 157의 아미노산 위치 107에서의 시스테인은 자연 발생 접합 부위이다.

[0138] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 하나 이상의 (예를 들어 2, 3, 또는 4개의) 자연 발생 접합 부위, 예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 103에서의 시스테인, 아미노산 위치 109에서의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112에서의 시스테인, 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 107에서의 시스테인에 접합된 약물, 독소, 또는 방사성 동위원소를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 하나 이상의 (예를 들어 2, 3, 또는 4개의) 자연 발생 접합 부위 및 하나 이상의 (예를 들어 2개 또는 3개의) 조작된 접합 부위(예를 들어 아미노산 치환, 결실, 첨가 등에 의해 조작된 접합 부위)에 접합된 약물, 독소, 또는 방사성 동위원소를 가질 수 있다.

[0139] 조작된 시스테인을 통한 접합은 당업계에 공지된 방법에 의해 달성된다. 요약하자면, 접합을 위한 조작된 시스테인 함유 항체는 트리스(2-카르복시에틸) 포스핀(TCEP), 디티오트레이톨(DTT), 또는 2-메르캅토에탄올(BME)과 같은 환원제로 처리하여 제조한다. 환원 시약과 항체 내 이황화 결합의 환원 반응은 사슬간 이황화 결합을 파괴하고 조작된 시스테인으로부터 이황화 캡을 제거한다. 공기에 용액을 노출시키거나 데하이드로아스코르브산과 같은 산화제에 의해 달성되는 임의의 재산화 단계는 사슬간 이황화 결합을 재형성을 가능하게 하여, 조작된 시스테인에 티올레이트 반응기를 남긴다. 링커-페이로드 상의 말레이미드 작용기(말레이미드-vc-MMAE)와의 접합은 에탄올, 디메틸아세트아미드(DMA), 또는 디메틸 설폭시드(DMSO)와 같은 공용매를 함유하는 완충 용액에서 페이로드와의 반응에 의해 달성된다. 접합된 미정제 항체 용액은 크기 배제 크로마토그래피, 또는 접선 유동 여과와 같은 선택적 여과 방법에 의해 정제된다. 이 단계에서, 잔류 미반응 페이로드, 환원제, 및 산화제는 반응 혼합물로부터 제거되고, 접합된 ADC 산물이 바람직한 제형화 완충액 내로 전달될 수 있다.

[0140] 힌지 시스테인을 통한 접합은, 추가의 조작된 시스테인 접합 부위를 갖거나 갖지 않는 항체를 사용하여 유사한 방법에 의해 달성된다. 요약하자면, 접합을 위한 항체는 트리스 (2-카르복시에틸) 포스핀(TCEP) 또는 디티오트레이톨(DTT)과 같은 환원제로 처리하여 제조한다. 환원제의 환원 강도 및 농도는, 사슬간 이황화 결합의 일부 또는 전부가 환원되어 접합을 위한 유리 시스테인을 남기도록 선택된다. 용액은 과량의 환원제가 존재하는 가운데 직접 접합될 수 있다. 링커-페이로드 상의 말레이미드 작용기(말레이미드-vc-MMAE)와의 접합은 에탄올, 디메틸아세트아미드(DMA), 또는 디메틸 설폭시드(DMSO)와 같은 공용매를 함유하는 완충 용액에서 페이로드와의 반응에 의해 달성된다. 미반응 링커-페이로드에 아세틸-시스테인과 같은 희생 티올레이트 분자를 첨가하여 이를 비반응성으로 만들 수 있다. 접합된 미정제 항체 용액은 소수성 상호작용 크로마토그래피, 이온-교환 크로마토그래피, 또는 세라믹 수산화인회석 크로마토그래피와 같은 혼합 모드 크로마토그래피를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 추가로 정제될 수 있다. 크로마토그래피에 의해 분획을 단리하면 원하는 항체 대 페이로드 비율을 선택할 수 있고, 미반응 항체, 단백질 응집체와 단편, 및 페이로드 관련 반응 부산물을 제거할 수 있다. 정제된 항체 약물 접합체는 크기 배제 크로마토그래피, 또는 접선 유동 여과와 같은 선택적 여과 방법에 의해 추가로 정제될 수 있다. 이러한 단계에서, 접합된 ADC 생성물을 바람직한 제형화 완충액 내로 옮길 수도 있다.

[0141] 일부 예에서, 발린-시트룰린(vc) 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 연결된 항체(이하, MET-IgG-DC)를 포함하는 항체 접합체가 제조될 수 있다. vcMMAE와 항원 결합 단백질 작제물의 접합은 MET-IgG의 부분 환원 후 말레이미도카프로일-Val-Cit-PABC-MMAE(vcMMAE)와의 반응으로 시작된다. TCEP를 첨가하고(2:1의 몰당량의 TCEP:mAb) 이어서 4℃에서 밤새 인큐베이션하여 MET-IgG(10 mg/mL)를 부분적으로 환원시킨다. 그런 다음, 환원 반응물을 25℃로 가온시킨다. 모든 티올을 접합시키기 위해, vcMMAE를 1:10의 vcMMAE:환원된 Cys의 최종 몰비로 첨가한다. 접합 반응은 10% v/v의 디메틸아스트아미드(DMA)의 존재 하에 수행하고 25℃에서 60분 동안 진행시킨다.

[0142] 일부 예에서, 발린-시트룰린(vc) 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 연결된 본원에 기술된 MET-결합 IgG(이하, MET-IgG)를 포함하는 항체 접합체(ADC)(이하 MET-IgG-DC)를 제조한다. vcMMAE와 항원 결합 단백질 작제물의 접합은 MET-IgG의 부분 환원 후 말레이미도카프로일-Val-Cit-PABC-MMAE(vcMMAE)와의 반응으로 시작된다. DTT를 첨가하고(100:1의 몰당량의 DTT:mAb) 이어서 25℃에서 밤새 인큐베이션하여 MET-IgG(10 mg/mL)를 환원시킨다. 그런 다음, 환원된 MET-IgG(10 mg/mL)를 DHAA(10:1의 몰당량의 DHAA:mAb)에 노출시키고 이어서 25℃에서 2시간 동안 인큐베이션하여 재산화시킨다. 모든 티올을 접합시키기 위해, vcMMAE를 4:1의 vcMMAE:mAb의 최종 몰비로 첨가한다. 접합 반응은 10% v/v의 DMA의 존재 하에 수행하고 25℃에서 3시간 동안 진행시킨다.

[0143] **세포에서 항체의 발현**

[0144] 또한, 항체(예를 들어 본원에 기술된 항체 중 어느 하나)를 생성하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은: 항체를 암호화하는 핵산을 세포에 도입하여 재조합 세포를 생산하는 단계; 및 항체의 발현에 충분한 조건 하에서 재조합 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 도입하는 단계는 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 세포에 도입하여 재조합 세포를 생산하는 단계를 포함한다.

[0145] 본원에 기술된 항체 중 어느 하나는 임의의 세포, 예를 들어 진핵 세포 또는 원핵 세포에 의해 생산될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "진핵 세포"는 구별되는 막-결합 핵을 갖는 세포를 지칭한다. 이러한 세포는, 예를 들어 포유류(예를 들어 설치류, 비인간 영장류, 또는 인간), 곤충, 진균, 또는 식물 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 진핵 세포는 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*)와 같은 효모 세포이다. 일부 구현예에서, 진핵 세포는 포유류, 조류, 식물 또는 곤충 세포와 같은 더 고등의 진핵생물이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "원핵 세포"는 구별되는 막-결합 핵을 갖지 않는 세포를 지칭한다. 일부 구현예에서, 원핵 세포는 박테리아 세포이다.

[0146] 세포를 배양하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 세포는 증식, 분화, 및 성장에 유리한 조건 하에서 시험관내에서 유지될 수 있다. 요약하자면, 세포는 세포(예를 들어 임의의 세포)를 세포 생존력 및 성장을 지원하는 필수 성장 인자 및 보충제를 포함하는 세포 배양 배지와 접촉시킴으로써 배양될 수 있다.

[0147] 핵산 및 발현 벡터를 세포(예를 들어 진핵 세포) 내로 도입하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 핵산을 세포

내로 도입하는 데 사용될 수 있는 방법의 비제한적인 예는, 리포펙션, 형질감염, 전기천공, 미세주입, 인산칼슘 형질감염, 덴드리머-기반 형질감염, 양이온성 중합체 형질감염, 세포 스퀴징(cell squeezing), 초음파 천공(sonoporation), 광학 형질감염, 천자(impalection), 유체역학적 전달, 자기감염(magnetofection), 바이러스 형질도입(예: 아데노바이러스 및 렌티바이러스 형질도입), 및 나노입자 형질감염을 포함할 수 있다.

[0148] 당업계에 잘 알려진 기술(예: 황산암모늄 침전, 폴리에틸렌 글리콜 침전, 이온-교환 크로마토그래피(음이온 또는 양이온), 소수성 상호작용에 기초한 크로마토그래피, 금속-친화도 크로마토그래피, 리간드-친화도 크로마토그래피, 및 크기 배제 크로마토그래피)을 사용하여 세포(예: 진핵 세포)로부터 항체를 단리하는 것을 추가로 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0149] **치료 방법**

[0150] 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0151] 또한, 대상체에서 종양의 부피를 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 적어도 하나의 (예를 들어 1, 2, 3, 4, 또는 5개의) 종양(예를 들어 고형 종양)의 부피 또는 종양 위치(예를 들어 전이 부위)는 항체를 투여하기 전의 적어도 하나의 종양(예를 들어 고형 종양)의 크기와 비교했을 때 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 8%, 적어도 10%, 적어도 12%, 적어도 14%, 적어도 16%, 적어도 18%, 적어도 20%, 적어도 22%, 적어도 24%, 적어도 26%, 적어도 28%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%만큼 (예를 들어 검출 가능하게) 감소된다.

[0152] 또한, 대상체의 암 세포에서 세포 사멸을 유도하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암 세포는 그 표면에 MET 또는 MET의 에피토프를 갖고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 유도되는 세포 사멸은 괴사(necrosis)이다. 일부 구현예에서, 유도되는 세포 사멸은 세포자멸사(apoptosis)이다.

[0153] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 암은 원발성 종양이다.

[0154] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 암은 전이(metastasis)이다.

[0155] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 암은 비-T 세포 침윤성 종양이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 암은 T 세포 침윤성 종양이다.

[0156] 또한, 암에 걸린 대상체에서 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법 또는 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 전이가 발생할 위험 또는 추가의 전이가 발생할 위험은, 유사한 암에 걸릴 위험이 있지만 치료를 받지 않았거나 본원에 기술된 항체 중 어느 하나의 투여를 포함하지 않는 치료를 받은 대상체와 비교했을 때, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 8%, 적어도 10%, 적어도 12%, 적어도 14%, 적어도 16%, 적어도 18%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%만큼 (예를 들어 검출 가능하게) 감소한다.

[0157] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 암은 비-T 세포 침윤성 종양이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 암은 T 세포 침윤성 종양이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 세포 구획은 엔도솜/리소좀 경로의 일부이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 세포

구획은 엔도솜이다.

[0158] 용어 "대상체"는 임의의 포유동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 "치료에 적합한 대상체"는 갯과(예를 들어 개), 고양잇과(예를 들어 고양이), 말과(예를 들어, 말), 양, 소, 돼지, 소과, 영장류, 예를 들어 진원류(simian)(예를 들어, 원숭이(예: 마모셋, 바분), 또는 유인원(예: 고릴리, 침팬지, 오랑우탄, 또는 긴팔원숭이) 또는 인간); 또는 설치류(예: 마우스, 기니피그, 햄스터, 또는 랫트)일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 "치료에 적합한 대상체"는 비인간 포유동물일 수 있고, 특히 인간에서의 치료 효능을 입증하기 위한 모델로서 통상적으로 사용되는 포유동물(예를 들어 쥣과, 토끼, 돼지, 갯과, 또는 영장류 동물)이 사용될 수 있다.

[0159] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료는 암(예를 들어 본원에 기술된 암 중 어느 하나)을 가진 환자에서 암의 하나 이상의(예를 들어 2, 3, 4, 또는 5가지) 징후 또는 증상의 횟수, 빈도, 또는 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 치료는 암환자에게서 암 진행을 감소시키거나, 암의 중증도를 감소시키거나, 암의 재발 위험을 감소시킬 수 있다.

[0160] 대상체(예를 들어 본원에 기술된 대상체 중 어느 하나)에서 (예를 들어, 치료 이전의 대상체에서의 고형 종양의 성장, 또는 상이한 치료를 받고 있거나 치료를 받지 않는 상이한 대상체에서의 유사한 고형 종양의 성장과 비교했을 때) 고형 종양의 성장을 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 병법은 본원에 기술된 임의의 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0161] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 고형 종양의 성장은 고형 종양의 원발성 성장이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 고형 종양의 성장은 고형 종양의 재발성 성장이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 고형 종양의 성장은 고형 종양의 전이성 성장이다. 일부 구현예에서, 치료는 (예를 들어 치료 이전의 대상체에서의 고형 종양의 성장, 또는 상이한 치료를 받는 중이거나 치료를 받지 않는 상이한 대상체에서의 유사한 고형 종양의 성장과 비교했을 때) 대상체에서 고형 종양의 성장을 약 1% 내지 약 99% (또는 본원에 기술된 이 범위의 하위 범위 중 어느 하나만큼) 감소시킨다. 대상체에서 고형 종양의 성장은 다양한 상이한 영상화 방법, 예를 들어 양전자 방출 단층촬영, X-선 컴퓨터 단층촬영, 컴퓨터 축 단층촬영, 및 자기 공명 영상화에 의해 평가될 수 있다.

[0162] 또한, (예를 들어 유사한 암을 가진 대상체로서 상이한 치료를 받고 있거나 치료를 받지 않는 대상체와 비교했을 때) 암(예를 들어 본원에 기술된 예시적인 암 중 어느 하나)을 가진 것으로 식별된 대상체에서 일정 기간에 걸쳐 전이가 발생할 위험 또는 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 단백질 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 전이 또는 추가의 전이는 뼈, 림프절, 뇌, 폐, 간, 피부, 흉벽(뼈, 연골 및 연조직 포함), 복강, 반대측 유방, 연조직, 근육, 골수, 난소, 부신, 및 췌장에 대한 하나 이상의 전이이다.

[0163] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 기간은 약 1개월 내지 약 3년(약 1개월 내지 약 2.5년, 약 1개월 내지 약 2년, 약 2개월 내지 약 1.5년, 약 1개월 내지 약 1년, 약 1개월 내지 약 10개월, 약 1개월 내지 약 8개월, 약 1개월 내지 약 6개월, 약 1개월 내지 약 5개월, 약 1개월 내지 약 4개월, 약 1개월 내지 약 3개월, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 3년, 약 2개월 내지 약 2.5년, 약 2개월 내지 약 2년, 약 2개월 내지 약 1.5년, 약 2개월 내지 약 1년, 약 2개월 내지 약 10개월, 약 2개월 내지 약 8개월, 약 2개월 내지 약 6개월, 약 2개월 내지 약 5개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 2개월 내지 약 3개월, 약 3개월 내지 약 3년, 약 3개월 내지 약 2.5년, 약 3개월 내지 약 2년, 약 3개월 내지 약 1.5년, 약 3개월 내지 약 1년, 약 3개월 내지 약 10개월, 약 3개월 내지 약 8개월, 약 3개월 내지 약 6개월, 약 3개월 내지 약 5개월, 약 3개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 3년, 약 4개월 내지 약 2.5년, 약 4개월 내지 약 2년, 약 4개월 내지 약 1.5년, 약 4개월 내지 약 1년, 약 4개월 내지 약 10개월, 약 4개월 내지 약 8개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 4개월 내지 약 5개월, 약 5개월 내지 약 3년, 약 5개월 내지 약 2.5년, 약 5개월 내지 약 2년, 약 5개월 내지 약 1.5년, 약 5개월 내지 약 1년, 약 5개월 내지 약 10개월, 약 5개월 내지 약 8개월, 약 5개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 3년, 약 6개월 내지 약 2.5년, 약 6개월 내지 약 2년, 약 6개월 내지 약 1.5년, 약 6개월 내지 약 1년, 약 6개월 내지 약 10개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 3년, 약 8개월 내지 약 2.5년, 약 8개월 내지 약 2년, 약 8개월 내지 약 1.5년, 약 8개월 내지 약 1년, 약 8개월 내지 약 10개월, 약 10개월 내지 약 3년, 약 10개월 내지 약 2.5년, 약 10개월 내지 약 2년, 약 10개월 내지 약 1.5년, 약 10개월 내지 약 1년, 약 1

년 내지 약 3년, 약 1년 내지 약 2.5년, 약 1년 내지 약 2년, 약 1년 내지 약 1.5년, 약 1.5년 내지 약 3년, 약 1.5년 내지 약 2.5년, 약 1.5년 내지 약 2년, 약 2년 내지 약 3년, 약 2년 내지 약 2.5년, 또는 약 2.5년 내지 약 3년)이다.

[0164] 일부 구현예에서, 암을 가진 것으로 식별된 대상체에서 일정 기간에 걸쳐 전이가 발생하거나 추가의 전이가 발생할 위험은, 예를 들어 상이한 치료를 받고 있거나 치료를 받지 않는 유사한 암을 가진 대상체에서의 위험과 비교했을 때, 약 1% 내지 약 99%(예를 들어, 본원에 기술된 이 범위의 임의의 하위 범위 중 하나)만큼 감소된다.

[0165] 암의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 기저 세포 암종, 뇌 종양, 담관암, 방광암, 골암, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 원발 기원이 알려지지 않은 암종, 심장 종양, 자궁경부암, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수 증식성 신생물, 대장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 담관 암종, 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막세포종, 식도암, 좌골신경모세포종, 섬유성 조직구종, 유잉 육종, 안구암, 생식 세포 종양, 담낭암, 위암, 위장 유암종, 위장관 기질 종양, 임신성 영양막 질환, 신경교종, 두경부암, 모양 세포 백혈병, 간세포암, 조직구증, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구 내 흑색종, 섬 세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강암, 간암, 제자리 소엽암종, 폐암, 림프종, 매그로글로불린혈증, 악성 섬유성 조직구종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 잠복 원발을 수반하는 전이성 편평 경부암, NUT 유전자를 수반하는 정중관 암종, 구강암, 다발성 내분비샘 종양 증후군, 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 비강 및 부비강암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포암, 신우암 및 요관암, 망막아종, 횡문근 종양, 침샘암, 세자리 증후군(Sezary syndrome), 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 척수 종양, 위암, T 세포 림프종, 기형 종양, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 외음부암, 및 윌름스 종양. 암의 추가 예는 당업계에 공지되어 있다.

[0166] 일부 구현예에서, 환자에게는 하나 이상의 추가 치료제(예: 화학요법제, 재조합 사이토카인 또는 인터루킨 단백질, 키나아제 억제제, 및 관문 억제제 중 하나 이상)가 추가로 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 본원에 기술된 항체 중 어느 하나가 환자에게 투여되는 것과 대략 동일한 시간에 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 본원에 기술된 항체 중 어느 하나가 환자에게 투여된 후 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 본원에 기술된 항체 중 어느 하나가 환자에게 투여되기 전에 환자에게 투여된다.

[0167] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 암은 고형 암(예: 유방암, 전립선암, 또는 비소세포 폐암)이다.

[0168] **결합능(avidity)**

[0169] 항체 및 이의 항원 결합 단편은 다가이므로, 둘 이상의 결합 부위를 포함한다. 일반적으로, 항체의 결합 부위에서 항체의 총 결합 강도의 척도를 결합능이라 한다. 일반적으로, 용어 "배수 결합능" 및 "선택도"는, 예를 들어 표적 발현이 낮은 세포주(예를 들어 HUVEC 세포와 같은 비암 세포) 상에서 항체의 총 결합 강도(친화도)와 비교하여 표적 발현이 높은 세포주(예를 들어 Detroit-562 세포와 같은 암세포) 상에서 항체의 총 결합 강도(결합능)을 측정했을 때 보이는 것과 같이 항체의 친화도와 항체의 결합능 간의 배수 차이를 지칭할 수 있다. 일반적으로, 결합능은 다음 4개의 인자에 의해 결정된다: 결합 친화도(예를 들어 개별 결합 부위에서의 결합 강도); 원자가(예를 들어 결합 부위의 총 수); 구조적 배열(예를 들어 항원 및 항체의 구조); 및 항원 밀도(예를 들어 세포당 항원의 수).

[0170] 암에 걸린 대상체에서 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법 또는 추가의 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 암은 MET 또는 MET의 에피토프가 표면에 제시된 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하고, 상기 방법은 상기 암 세포의 집단을 갖는 것을 특징으로 하는 암에 걸린 것으로 식별된 대상체에게 본원에 기술된 항체 중 어느 하나 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 비암 세포와 비교했을 때 암 세포에 대한 선택도에 있어서 적어도 새로운 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 105%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%,

적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 155%, 적어도 160%, 적어도 165%, 적어도 170%, 적어도 175%, 적어도 180%, 적어도 185%, 적어도 190%, 적어도 195%, or 적어도 200% 적어도 205%, 적어도 210%, 적어도 215%, 적어도 220%, 적어도 225%, 적어도 230%, 적어도 235%, 적어도 240%, 적어도 245%, 적어도 250%, 적어도 255%, 적어도 260%, 적어도 265%, 적어도 270%, 적어도 275%, 적어도 280%, 적어도 285%, 적어도 290%, 적어도 295%, 적어도 300%, 적어도 305%, 적어도 310%, 적어도 315%, 적어도 320%, 적어도 325%, 적어도 330%, 적어도 335%, 적어도 340%, 적어도 345%, 적어도 350%, 적어도 355%, 적어도 360%, 적어도 365%, 적어도 370%, 적어도 375%, 적어도 380%, 적어도 385%, 적어도 390%, 적어도 395%, 또는 적어도 400%의 증가를 가질 수 있다.

[0171] **조성물**

[0172] 또한, 본원에 기술된 항체 중 적어도 하나를 포함하는 조성물(예: 약학적 조성물)이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 조성물(예: 약학적 조성물)은 멸균 바이알 또는 사전 로딩식 주사기에 배치될 수 있다.

[0173] 일부 구현예에서, 조성물(예: 약학적 조성물)은 상이한 투여 경로(예: 정맥 내, 피하, 근육 내, 또는 종양 내)에 맞게 제형화된다. 일부 구현예에서, 조성물(예: 약학적 조성물)은 약학적으로 허용 가능한 담체(예: 인산염 완충 식염수)를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나는, 예를 들어 환자가 필요로 하고 환자가 견딜 수 있는 투여량 및 빈도에 따라 대상체에게 1회 투여되거나 다회 투여될 수 있다. 약학적 조성물의 투여량은 병태, 질환, 또는 증상을 효과적으로 치료하거나 완화시키기에 충분한 양의 항체를 제공해야 한다.

[0174] 또한, 암(예를 들어, 본원에 기술된 암 중 어느 하나)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 조성물 또는 약학적 조성물 중 적어도 하나의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0175] **키트**

[0176] 또한, 본원에 기술된 항체 중 어느 하나, 본원에 기술된 조성물 중 어느 하나, 또는 본원에 기술된 약학적 조성물 중 어느 하나를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 방법 중 어느 하나를 수행하기 위한 지침을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 조성물(예: 약학적 조성물)의 적어도 1회 투여량을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 약학적 조성물 어느 하나를 투여하기 위한 주사기를 제공할 수 있다.

[0177] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 기술되며, 하기 실시예는 청구범위에 기술된 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0178] **실시예**

[0179] **실시예 1. MET 결합제의 생성 및 pH 결합 의존성의 조작**

[0180] MET에 특이적인 pH-조작된 항체는 2가지 방법을 사용하여 생성된다. 제1 접근법에서, MET에 대한 pH-의존적 결합을 조작할 수 있게하고, i) 접합된 독소의 엔도리소좀 출적을 향상시킬 뿐 아니라 ii) 세포 표면에 대해 MET 재순환을 향상시킬 수 있는 추가 돌연변이를 도입하기 위한 출발 템플릿으로서 MET에 대한 공개된 단클론 항체를 사용한다. 제2 접근법은, 항체 디스플레이 방법을 통해 MET에 특이적인 새로운(de novo) 항체를 미노출 라이브러리 또는 CDR 조성이 정의된 라이브러리로부터 발견하는 단계; 및 MET에 특이적인 pH-조작된 항체를 선택하도록 설계된 조건 하에 이를 스크리닝하는 단계를 포함한다. 어느 경우든, 히스티딘 잔기는 pH 의존적 결합 단백질을 조작하는 데 중요한 역할을 한다.

[0181] 히스티딘 잔기의 pKa가 6.0이므로, 히스티딘 잔기는 6.5 미만의 pH에서 적어도 부분적으로 양성자화된다. 따라서, 항원 결합 도메인 내의 히스티딘 측쇄가 그의 항원과의 정전기 결합 상호작용에 참여하는 경우, 히스티딘 측쇄는 6.5 이하의 pH에서 양으로 하전되기 시작할 것이다. 이는 항원 에피토프의 상응하는 전하와 항원 에피토프와의 상호작용에 기초하여, 6.5 미만의 pH에서 상호작용의 결합 친화도를 약화시키거나 강화시킬 수 있다. 따라서, 항체 또는 다른 결합제 라이브러리(예를 들어, scFv 라이브러리) 내의 항체 상보성 결정 영역(CDR) 내로 히스티딘을 체계적으로 도입하여, 더 낮은 pH 값에서 항원 결합 도메인과 항원의 상호작용에 영향을 미칠 치환을 식별할 수 있다. 따라서, 제1 접근법은 공개된 단클론 항체의 가변 영역 서열을 히스티딘 스캐닝하여 pH-의존적 변이체를 식별하는 단계를 포함한다.

[0182] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res,

23:992-1000]). 요약하자면, 항체 서열의 하위 집합에 대해, Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest (DIANE publishing)] 및 IMGT (Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136])을 사용해 각 사슬 내 CDR을 식별하고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 해당하는 잔기를 CDR 잔기로 명명한다. pH-의존적 서열 변이체를 식별하기 위해, 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 한 번에 하나씩 히스티딘으로 체계적으로 치환한다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이는 알라닌으로 돌연변이시킨다. 당업계에 알려져 있는 방법을 사용해 각각 a) 하나의 중쇄 또는 경쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체(예를 들어 출발 MET-결합 단클론 항체) 경쇄 또는 중쇄로 Expi293 세포를 공동으로 형질감염시켜 중쇄/경쇄 CDR에서 히스티딘 또는 알라닌 하나만을 갖는 항체 변이체를 생성한다. 단백질이 발현되도록 일정 기간 방치한 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, 정량화하고, 바이오층 간섭계(BLI) 또는 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 변이체의 pH 의존성을 평가한다. 요약하자면, 세포 배양 상청액을 50 μg/mL의 항체 발현 수준에 대해 정규화하고, 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획한다. 1X 동역학 완충액(Forte Bio)을 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 동안 pH 7.4의 1X PBS 중 100 nM의 MET와 300초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성한다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 pH 5.5 또는 pH 7.4에서 1X PBS에 300 내지 500초 동안 노출시킨다. pH 5.5 및 pH 7.4에서 출발 항체 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 2가지 기준을 알아낸다: a) 출발 항체과 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 pH 5.5에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높아짐), 및 b) pH 5.5와 비교했을 때 pH 7.4에서 항체 변이체 자체 및 항체 변이체와 출발 항체의 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮아짐). pH 5.5에서 강화된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다에 해당하는 변이체를 추가 분석을 위해 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합을 제거하는 반면, 다른 돌연변이는 MET 결합 동역학을 거의 변화시키지 않거나 (예를 들어 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 변화시키지 않음을 주목한다. 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 히스티딘 변이체 및 알라닌 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체로 유도할 수 있는 위치로서 (명칭은 달리 명백하지 않음) 주목한다. 추가 분석을 위해 선택된 변이체는 더 큰 규모로 발현되고 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제된다. 정제된 출발 항체 및 변이체 항체의 결합 동역학(kon 및 koff)을 Biacore(GE Healthcare)를 사용하여 pH 5.5 및 pH 7.4에서 측정한다. 항체의 해리 속도 비율(pH 7.4에서의 koff를 pH 5.5에서의 koff로 나눈 것) 또한 pH-의존적 결합의 정량적 평가로서 사용하고; 유사하게, pH 5.5 및 pH 7.4 모두에서 해리 상수 KD(koff를 kon으로 나눈 것)를 계산하고, 항체의 해리 상수 비율(pH 7.4에서의 KD를 pH 5.5에서의 KD로 나눈 것) 또한 정량적 평가로서 사용한다. 조합적 치환의 추가 평가를 위해, 해리 속도 비율이 출발 항체의 해리 속도 비율보다 낮고/낮거나 해리 상수 비율이 출발 항체의 해리 상수 비율보다 낮은 항체를 선택한다. 유리한 히스티딘 및/또는 알라닌 아미노산 위치를 조합하여 pH 의존성을 강화시킬 수도 있는데; 이는, 예를 들어 중쇄 또는 경쇄 상에서 pH 의존성을 개별적으로 개선하는 히스티딘 및/또는 알라닌 치환을 조합적으로 또는 합리적으로 조합함으로써, 또는 예를 들어 히스티딘 및/또는 알라닌 치환이 중쇄 및 경쇄 모두에 존재하도록 변형된 중쇄 및 경쇄를 조합적으로 합리적으로 조합함으로써, 또는 이들의 조합에 의해 이루어질 수 있다. 본원에 기술된 방법과 프로토콜, 또는 당업계에 알려진 다른 방법과 프로토콜을 사용해 이러한 조합 변이체를 생성하고 상이한 pH 의존성에 대해 시험/분석한다. 해리 속도 비율 및/또는 해리 상수 비율이 가장 낮은 항체 변이체는 추가 분석을 위한 후보로서 선택한다(이하 “MET에 특이적인 pH-조작된 항체”로 지칭됨).

[0183] MET에 특이적인 pH-조작된 항체를 선택하기 위한 제2 방법은 라이브러리를 스캐닝하여 MET에 특이적인 새로운 pH-의존적 항체를 식별하거나, 본원에 기술된 것과 같이 pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿의 역할을 할 수 있는 항체를 식별하는 것을 포함한다. 이들 선택에는 2가지 유형의 라이브러리가 사용될 수 있다: 미접촉 파지/효모 디스플레이 항체 라이브러리(예를 들어, Fab, scFv, VH, VL, 또는 당업계에 공지된 다른 것) 또는 CDR이 아미노산 잔기의 하위 집합을 발현하도록 돌연변이된 파지/효모 디스플레이 라이브러리. 라이브러리는, pH 5.0에서 약하게 결합하고(예를 들어, 비드로부터 용리되고) pH 7.4에서 강력하게 결합하는(예를 들어, 비드에 결합되는) 변이체에 대한 양성 선별과 더불어, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 가용성 재조합 MET 세포외 도메인에 대해 스크리닝된다. 3회의 선택을 수행한다. 최종 회차에서는, ELISA를 사용하거나 유세포 분석에서의 평균 형광 강도를 통해 인간 MET 및 cyno MET 및 마우스 MET에 대한 결합에 대해 결합제를 스크리닝한다. cyno 또는 쥣과에 대해 교차 반응성인 더 많은 결합제가 필요한 경우, 대신에 cyno MET 또는 쥣과 MET에 대한 최종 선택 회차를 수행할 수 있다. 선택된 결합 단백질은 포유류 발현 벡터로 서브클로닝하고, Expi293 세포에서 전체 IgG 단백질 또는 Fc 융합체로서 발현시킨다. pH-의존적 결합제 변이체의 선택을 위해 본원에 기술

된 바와 같이 BLI 분석을 수행하고, Biacore를 사용해 확인한다.

[0184] **실시예 2. MET에 특이적인 대조군 항체와 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 항체에 노출시킨 후 MET에 대한 pH-의존적 결합, MET의 pH-의존적 방출, MET+ 세포에서 엔도리소좀 전달 강화, 및 MET+ 세포에서 MET 항원 밀도 증가의 시험관 내 입증.**

[0185] 본원에서 논의된 바와 같이, MET에 특이적인 pH-조작된 항체는 산성 pH(예: pH 5.0, pH 5.5)에서 MET 결합이 감소하는 바람직한 특성을 나타내지만, 더 높은 pH(예: pH 7.4)에서는 결합이 강화되는데, 이는 생리학적 조건 하에 엔돌리소좀에서 이들의 축적을 강화시킨다.

[0186] **세포 상의 MET에 대한 pH-의존적 결합**

[0187] MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 중성 pH에서 세포 표면 MET에 결합함을 입증하기 위해, 세포 표면 결합 검정을 수행한다. MET+인 인간 세포의 패널을 조립된다(예를 들어, Hs 746T ATCC Cat#HTB-135, NCI-H441 ATCC Cat#HTB-174, NCI-H820 ATCC Cat#HTB-181). 주어진 세포주에 대해 유전자 발현(예: MET)을 식별하고 정량화하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 암 세포주 백과사전(CCLE; https://portals.broadinstitute.org/ccle)를 참고하여 종양 세포주에서 주어진 유전자의 발현 수준 및/또는 돌연변이 상태, rtPCR, 마이크로어레이를 확인하거나, RNA-Seq를 분석하는 것, 또는 당업계에 알려진 항체(예: 텔리소투주맙 또는 Cell Signaling Technology의 Met (D1C2) XP 토끼 mAb Cat#8198, 또는 R&D Systems의 MET에 대한 인간 HGFR/c-MET 항체 클론 #95106 Cat#MAB3582)로 세포를 염색하는 것을 포함한다. 150 μL의 pH 7.4 배양 배지에 웰 당 대략 5~10,000개씩 세포를 시딩하고 다음 항체 중 하나와 함께 1 pM 내지 1 μM의 여러 가지 투여량으로 (예를 들어 2배 연속 희석물로) 37℃에서 5분 동안 인큐베이션한다: MET에 특이적인 알려진 대조군 항체(예: 항체, 텔리소투주맙, 에미베투주맙, hucMET27Gv1.3, 또는 P3D12), MET에 특이적인 pH-조작된 항체, 및 적절한 음성 이소형 대조군 mAb(예를 들어, Biolegend의 정제된 인간 IgG1 이소형 대조군 재조합 항체, Cat#403501). 실험을 개시하기 전에, 당업계에 알려진 방법을 사용해 모든 항체의 결합 특성을 검증한다. 5분의 인큐베이션 후, 세포를 4% 포름알데히드로 고정시키고(실온에서 20분), 적절한 형광단-표지된 2차 항체(예: ThermoFisher 마우스 항-인간 IgG1 Fc 2차 항체, Alexa Fluor 488, Cat#A-10631)와 함께 60분 동안 인큐베이션한다. 미결합 시약을 PBS 세척으로 연속 세척하고, 공초점 현미경을 사용해 세포 패널을 영상화한다. 이미지 분석 시, MET에 특이적인 알려진 대조군 항체를 비롯하여 MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 결합된 세포의 표면 상에서 상당한 형광이 관찰될 수 있지만, 이소형 음성 대조군에 대해서는 표면 결합이 거의 관찰되지 않을 수 있다. 표면 결합에 미치는 pH의 효과를 단리하기 위해, 동일한 실험을 2회 반복하고, 1차 항체 인큐베이션은 pH를 낮추면서 순차적으로 수행한다(예를 들어 pH 6.5 및 5.5 및 5.0). 생성된 공초점 현미경 이미지의 분석은, 이소형 음성 대조군을 제외하고는 시험된 모든 mAb와 결합된 세포의 표면에서 유의한 형광을 나타낼 수 있으며, 이러한 형광은 MET에 특이적인 pH-조작된 항체의 경우 pH가 감소함에 따라 감소한다. 대안적으로, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 유세포 계측법에 의해 평균 형광 강도에 대해 세포를 분석한다. 분석된 항체의 중성 pH에서 세포 상의 해리 상수 KD는 당업계에 공지된 비선형 회귀 방법(예를 들어, 스캐차트 플롯(Scatchard plot))에 의해 결정한다. 종합하면, 결과는 pH-조작 방법을 통해 결합 특성이 pH-의존적이고 더 산성인 pH에 비해 중성의 pH에서 보다 효과적으로 결합하는, MET에 특이적인 pH-조작된 항체를 생성할 수 있음을 보여준다. MET에 특이적인 pH-조작된 항체의 pH 의존성을 평가하는 다른 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 유세포 계측법을 사용해 항체 표면 결합을 측정하는 것을 포함한다.

[0188] **세포 상에서 MET의 pH 의존적 방출**

[0189] MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 중성 pH에서 결합 후 낮은 pH에서 MET를 방출할 수 있다는 것을 입증하기 위해, 당업계에 알려진 (예를 들어, Gera N.의 문헌[(2012) PLoS ONE 7(11): e48928]에 일반적으로 기술된 것과 같은) 방법을 사용해 변이체에 대한 전술한 세포 표면 결합 검정을 수행한다. 요약하자면, 적절한 MET+ 세포주(25 미만의 계대 수)를 수확하고, 둥근 바닥 96-웰 마이크로플레이트 내에 웰 당 50,000개의 세포를 도말한다. 3가지 조건, 즉 pH 7.4에서의 결합 및 이차 염색; pH 5.0에서의 결합 및 이차 염색; 및 pH 7.4에서의 결합 후 pH 5.0에서 30분 동안 방출 및 pH 7.4에서의 이차 염색을 시험한다. MET에 특이적인 pH-조작된 항체를 비롯하여 MET에 특이적인 대조군 항체 둘 다를 시험한다. 시험 중인 조건에 따라, pH 7.4 또는 5.0에서 200 μL의 FACS 완충액(3% 소 태아 혈청을 함유하는 1x PBS)으로 세포를 2회 세척한다. 정제된 단백질 샘플을 적절한 pH의 FACS 완충액에 희석하여 세포에 첨가하고 얼음 위에서 1시간 동안 결합시킨다. 1차 항체와 함께 인큐베이션한 후, pH 7.4 및 pH 5.0 조건을 전처럼 2회 세척한 다음, 100 μl의 2차 랫트 항-인간 Fc AF488(BioLegend 410706) 또는 1:50으로 희석시킨 다른 적절한 항체, 또는 1:50으로 희석시킨 항 Myc-Tag 마우스 mAb-AF488(Cell Signaling

Technologies 2279S)을 적절한 pH의 FACS 완충액에 첨가하고, 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션한다. pH 5.0 방출 조건을 FACS 완충액 pH 7.4로 2회 세척한 다음, 100 μl의 FACS 완충액 pH 5.0에 재현탁하고, 얼음에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 다른 조건에 대해 기술된 바와 같이 FACS 완충액 pH 7.4에서 2차 염색을 수행한다. 플레이트를 이전과 같이 2회 세척하고, 적절한 FACS 완충액 중의 1% 파라포름알데히드에 재현탁하여 유세포 계측 분석을 위해 고정시킨다. 모든 조건은 유세포 계측기(Accuri C6, BD Biosciences)를 이용해 판독한다. 결합은 2차 단독 대비 (평균 형광 강도로서) FL1 신호의 이동으로서 관찰한다. 데이터 분석 시, MET에 특이적인 pH-조작된 항체와 MET에 특이적인 대조군 항체는 중성 pH에서 MET+ 세포의 표면에 효과적으로 결합하지만, MET에 특이적인 pH-조작된 항체는 pH 5.0에서 잘 결합하지 못하는 것으로 결정할 수 있고; 유사하게, MET에 특이적인 pH-조작된 항체는 pH 7.4에서 효과적으로 결합하지만, 이어서 pH 5.0에서 MET를 방출하거나/미결합 상태가 되는 것으로 결정할 수 있다.

[0190] **MET+ 세포에서, MET에 특이적인 대조군 항체(pHrodo)와 비교했을 때 MET에 특이적인 pH 조작된 항체의 향상된 엔도리소좀 전달**

[0191] MET에 특이적인 항체가 세포에 흡수된 후 엔도리소좀 국소화를 달성한다는 것을 확인하고 입증하기 위해, 당업계에 알려진 방법(예: Mahmutefendic 등의 문헌[Int. J. Biochem. Cell Bio., 2011])을 사용해 내재화 검정을 수행한다. 요약하자면, 본원에 기술된 바와 같이, MET를 고도로 발현하는 인간 세포의 패널을 당업계에 알려진 방법을 사용해 조립한다. 세포를 도말하고, PBS로 3회 세척하고, 2 μg/mL 농도의 (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은) MET에 특이적인 알려진 대조군 항체, MET에 특이적인 pH-조작된 항체, 및 (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은) 적절한 음성 이소형 대조군 mAb를 첨가한 다음 중성 pH의 배지에서 60분 동안 37℃에서 인큐베이션한다. 세포의 하위 집합에서, 항체 내재화 및 엔도솜 국소화의 검증은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행하는데; 예를 들어, 세포를 본원에 기술된 바와 같이 4% 포름알데히드에 고정시키고, TWEEN 20 또는 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 투과화시키고(Jamur MC 등의 문헌[(2010) Permeabilization of cell membranes, Methods Mol Biol. 588:63-6), 형광 RAB11 항체(RAB11 항체, Alexa Fluor 488, 3H18L5, ABfinity™ 토끼 단클론)와 같은 엔도솜 마커로 추가로 염색하고, (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은) 적절한 형광 표지된 항-인간 이차 항체로 염색하고, 본원에 기술된 것과 같이 공초점 형광 현미경을 사용해 영상화한다. 공초점 이미지의 분석은, MET에 특이적인 pH 조작된 항체를 비롯하여 MET에 특이적인 대조군 항체 모두가 내재화되어 엔도리소좀에 축적된다는 것을 보여줄 수 있다.

[0192] MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 MET에 특이적인 대조군 항체에 비해 향상된 엔도리소좀 축적을 달성한다는 것을 입증하기 위해, (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은) MET에 특이적인 알려진 대조군 항체을 비롯하여 MET에 특이적인 pH-조작된 항체를 사용하여 pHrodo-기반 내재화 검정을 수행한다. 검정은, 중성 pH에서 세포 외부의 형광 수준이 엔도리소좀의 산성 pH 환경 내부의 형광 수준보다 낮도록, pH가 감소할수록 형광이 증가하는 염료인 pHrodo™ iFL(P36014, ThermoFisher)을 사용한다. 요약하자면, 적절한 MET+ 세포주(계대 25 미만)를 (예를 들어, 세포 은행 또는 세포 은행 데이터베이스 ATCC, DSMZ, 또는 ExPASy Cellosauruss에 의해) 권장된 배지에 현탁하고, 24-웰 플레이트 내에 웰 당 1 mL씩 2,000,000 세포/mL의 밀도로 도말한다. 세포를 얼음 위에 유지한 상태로, 1 mL의 2x pHrodo iFL-표지된 항체(제조사의 지침에 따라 제조함)를 각 웰에 첨가하고, 웰을 5회 피펫팅/혼합하고, 플레이트를 얼음 위의 차광된 환경에서 45분 동안 인큐베이션한다. 또한, 동일하지만 별도의 플레이트를 얼음 상에서 인큐베이션하는데, 이는 비-내재화 음성 대조군으로서 의도된 것이다. 인큐베이션 후, 실험 플레이트를 37℃의 인큐베이터에 옮기고, 음성 대조군 플레이트는 얼음 위에 유지시켜 내재화를 늦추거나 차단하고, 지정된 시점에 샘플을 취해 내재화 시간 과정을 생성한다. 샘플을 둥근 바닥 96-웰 플레이트에 넣고, 200 μL/웰의 얼음처럼 차가운 FACS 완충액을 첨가하여 내재화를 퀀칭시킨다. 플레이트를 2000xg에서 2분 동안 회전시키고, 200 μL 얼음처럼 차가운 FACS 완충액에 재현탁하고, 다시 회전시키고, FACS 완충액에 한 번 더 재현탁한다. 마지막으로, 샘플을 유세포 계측기에 로딩하여 pHrodo iFL 적색 염료의 여기 및 방출 최대값(각각 566 nm 및 590 nm)과 일치하는 여기 및 방출 파장을 사용해 세포 pHrodo 형광을 판독한다. 유세포 계측 실험과 데이터 분석이 완료된 후, MET에 대해 특이적인 pH-조작된 항체로 치료한 세포는 MET에 대해 특이적인 알려진 대조군 항체에 비해 더 높은 pHrodo iFL 신호를 갖는 것을 관찰할 수 있는데, 이는 MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 MET에 특이적인 대조군 항체에 비해 향상된 엔도리소좀 축적을 달성함을 나타낸다.

[0193] 대안적으로, MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 MET에 특이적인 대조군 항체에 비해 향상된 엔도리소좀 축적을 달성함을 입증하기 위해, 전술한 실험을 변형한 실험을 수행된다. MET+ 세포를 도말하고, PBS로 3회 세척하고, 2 μg/mL 농도의 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 또는 MET에 특이적인 대조군 항체를 첨가한 뒤 중성 pH의 배지에서 37℃에서 60분 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후, 세포를 PBS로 3회 세척하고, 고정시켜 투과화시키고,

리소좀뿐만 아니라 후기 엔도솜 마커에도 결합하는 적절히 선택된 항체 패널(예: RAB7, 및 LAMP1; Cell Signaling Technology, 엔도솜 마커 항체 샘플러 키트 #12666; AbCam, 항-LAMP2 항체 [GL2A7], ab13524)로 염색한다. 1차 항체 염색 후, 형광 표지된 이차 항체(예: 염소 항-인간 IgG (H&L) 2차 항체(Alexa Fluor 647), Cat#A-21445, 및 Abcam 염소 항-토끼 IgG H&L(Alexa Fluor 488), Cat#ab150077)의 적절한 혼합물로 세포를 염색하고, 공초점 형광 현미경을 사용해 영상화하고, MET-특이적 항체와 엔도솜 마커의 신호가 공동으로 국소화된 영역을 시각화하고 정량화한다. 데이터 분석 후, MET에 특이적인 대조군 항체로 치료한 웰과 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 항체로 치료한 웰에서 엔도리소좀과 MET-특이적 항체 신호의 공동-국소화가 증가함을 밝혀낼 수 있고, 이에 의해 MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 MET에 특이적인 대조군 항체에 비해 향상된 엔도리소좀 축적을 달성할 수 있음을 입증할 수 있다.

[0194] **MET+ 세포에서, MET에 특이적인 대조군 항체 대비 MET에 특이적인 pH-조작된 항체에 노출시킨 후 증가된 MET 항원 밀도**

[0195] MET에 특이적인 pH-조작된 항체로 세포를 치료하는 것이 MET에 특이적인 pH-조작된 항체에 노출시킨 세포 표면에서 MET의 수준을 검출 가능하게 감소시키지 않는 다는 것, 또는 상기 치료가 MET에 특이적인 대조군 항체에 비해 MET에 특이적인 pH-조작된 APBC에 노출시킨 세포 표면에서 MET의 수준을 덜 감소시킨다는 것을 입증하기 위해, 유세포 계측법을 사용해 항원 밀도 연구를 수행한다. 요약하자면, 100 μL 배지 중 96-웰 플레이트 내에 MET를 발현하는 $4.0x10^5$개의 세포/웰을 도말한다. 1 pM 내지 1 μM의 i) MET에 특이적인 pH-조작된 항체, ii) MET에 특이적인 제1 대조군 항체, iii) 적절한 이소형 대조군, 및 iv) 미치료 대조군을 적정하여 세포를 치료한다. 세포를 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하는데, 이 시점에 모든 세포는 (예를 들어 세포에 대한 결쟁 결합 연구에 의해 결정했을 때) MET에 특이적인 제1 대조군 항체 또는 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 중 하나와 상이한 에피토프를 갖는, MET에 특이적인 200 nM의 형광단-표지된 제2 대조군 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션한다. 30분 동안 이렇게 인큐베이션한 후, 당업자에게 공지된 방법(예를 들어 유세포 계측법)을 사용해 모든 세포의 평균 형광 강도(MFI)를 판독한다. 병행하여, 치료된 세포 표면 상에서 MET의 존재를 MFI의 함수로서 정량화하는 데 사용될 수 있는 정량적 표준 곡선을 상업적으로 이용 가능한 정량화 키트(예를 들어 BD Biosciences PE 피코에리트린 형광 정량화 키트, 카탈로그 #340495)를 사용해 생성하며; 정량적 표준 곡선은 제조사의 지침에 따라 생성한다. 세포 표면에서 MET의 절대 수를 결정하는 다른 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 방사성 동위원소 표지된 시약을 사용하는 것을 포함한다. 데이터 분석 후, 적어도 하나의 항체 농도에서, 이소형 대조군 및 미치료 대조군 모두에 비해 MET에 특이적인 대조군 항체로 치료한 세포는 표면에서 MET의 수준 감소를 겪는 반면, MET에 특이적인 pH-조작된 항체로 치료한 세포는 현저히 적은 감소를 겪거나 감소를 전혀 겪지 않는다는 것을 알 수 있다.

[0196] **실시예 3. MET에 특이적인 pH-조작된 항체 및 대조군 항체의 세포독성 약물에 대한 접합**

[0197] 발린-시트룰린(vc) 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 연결된 본원에 기술된 MET-결합 IgG(이하, MET-IgG)를 포함하는 항체 접합체(ADC)(이하 MET-IgG-DC)를 제조한다. vcMMAE와 항원 결합 단백질 작제물의 접합은 MET-IgG의 부분 환원 후 말레이미도카프로일-Val-Cit-PABC-MMAE(vcMMAE)와의 반응으로 시작된다. MET-IgG(20 mg/mL)를 TCEP(TCEP:mAb의 몰당량 2:1)의 첨가에 의해 부분적으로 환원시킨 후, 0℃에서 밤새 인큐베이션한다. 그런 다음, 환원 반응을 20℃로 가온한다. 모든 티올을 접합시키기 위해, vcMMAE를 1:15의 vcMMAE:환원 Cys의 최종 몰비로 첨가한다. 접합 반응은 10% v/v의 DMSO의 존재 하에 수행하고 20℃에서 60분 동안 진행시킨다.

[0198] 접합 반응 후, 과량의 유리 N(아세틸)-시스테인(2당량 대 vcMMAE 전하)을 첨가하여 반응하지 않은 vcMMAE를 퀀칭시켜 Cys-Val-Cit-MMAE 부가물을 생성한다. Cys 퀀칭 반응을 20℃에서 약 30분 동안 진행시킨다. Cys-퀀칭된 반응 혼합물을 하기와 같이 정제한다. 상기 접합 방법은 말레이미도카프로일 모노메틸아우리스타틴 F(mcMMAF)를 항원 결합 단백질 작제물에 접합하는 데 사용할 수도 있다.

[0199] MET-IgG-DC는 회분 정제 방법(batch purification method)을 사용하여 정제한다. 반응 혼합물을 적당량의 물로 세척한 Bu-HIC 수지(ToyoPearl; Tosoh Biosciences)로 처리한다. 즉, 7중량의 수지를 혼합물에 첨가한다. 수지/반응 혼합물을 적절한 시간 동안 교반하고, 약물 접합체 산물의 제거에 대해 분석 소수성 상호작용 크로마토그래피에 의해 모니터링하고, 거친 폴리프로필렌 필터를 통해 여과하고, 2상 부피의 완충액(0.28 M 염화나트륨, 7 mM 인산칼륨, pH 7)으로 세척한다. 합쳐진 여액과 헹굼액을 합치고 HIC HPLC에 의해 생성물 프로파일에 대해 분석한다. 합쳐진 여액과 헹굼액을 초여과/투석여과(UF/DF)에 의해 15 mM 히스티딘 pH 6에 대해 10 투석 부피의 15 nM 히스티딘 완충액으로 완충액 교환한다.

[0200] 유사한 프로토콜을 사용해 SG3249 및 SGD-1910과 같은 DNA 독소를 MET-IgG에 접합시킬 수 있다(Tiberghien AC 등의 문헌[(2016) Design and Synthesis of Tesirine, a Clinical Antibody*?*Drug Conjugate Pyrrolobenzodiazepine Dimer Payload, ACS Med Chem Lett 7:983*?*987] 참조). 요약하자면, SG3249의 경우, MET-IgG(15 mg, 100 나노몰)를 10 mM 붕산나트륨 pH 8.4, 2.5 mM EDTA 및 1.11 mg/mL의 최종 항체 농도를 함유하는 13.5 mL의 환원 완충액에 희석한다. 10 mM의 TCEP 용액(1.5 몰당량/항체, 150 나노몰, 15 마이크로리터)을 첨가하고, 환원 혼합물을 인큐베이터에서 +37℃에서 1.5시간 동안 가열한다. 실온까지 냉각시킨 후, SG3249를 DMSO 용액(5 몰당량/항체, 1.5 mL DMSO 중 500 나노몰)으로서 첨가한다. 용액을 실온에서 1.25시간 동안 혼합한 다음, N-아세틸 시스테인(1 마이크로몰, 10 mM의 100 마이크로리터)을 첨가하여 접합을 퀀칭시키고, Superdex 200 PG로 채워진 GE Healthcare HiLoad™ 26/600 컬럼을 사용하여 AKTA™ Pure FPLC에 주입하고, 멸균 여과된 인산염 완충 식염수(PBS)로 2.6 mL/분의 속도로 용리시킨다. MET-IgG-DC 단량체 피크에 상응하는 분획을 풀링하고, 15 mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO 스핀 필터를 사용하여 농축시키고, 분석하고, 멸균 여과한다. 물과 아세토니트릴의 구배로 용리하는 Phenomenex Aeris 3.6u XB-C18 150 x 2.1 mm 컬럼을 사용하는 Shimadzu Prominence System을 이용한 280 nm 및 330 nm의 (SG3249 특이적) MET-IgG-DC의 환원된 샘플에 대한 UHPLC 분석을 통해, 경쇄 및 중쇄의 혼합물이 SG3249의 여러 분자에 부착된 것을 볼 수 있는데, 이는 약물-항체 비율(DAR)인 항체 당 1 내지 4개의 SG3249 분자와 일치한다. 200 mM 인산칼륨 pH 6.95, 250 mM 염화칼륨 및 10% 이소프로판올(v/v)을 함유하는 멸균 여과된 SEC 완충액으로 용리하는 Phenomenex 3u SEC-3000 300 mm x 4.60 mm 컬럼을 사용하는 Shimadzu Prominence System을 이용한 280 nm에서 MET-IgG-DC의 샘플에 대한 UHPLC 분석을 통해 불순물이 검출되지 않는 90% 초과의 단량체 순도를 볼 수 있다. UHPLC SEC 분석을 통해 30%를 초과하는 최종 MET-IgG-DC 수율을 결정할 수 있다.

[0201] 대안적으로, 리신 잔기를 통해 독소를 항체에 접합시키는 방법이 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Catcott KC 등의 문헌[(2016) Microscale screening of antibody libraries as maytansinoid antibody-drug conjugates, MAbs 8:513-23] 참조). 또한, 상기와 유사한 방법을 사용하여 이황화 결합을 통해 약물과 독소를 비-IgG 포맷에 접합시킬 수 있다(예: Vh-Fc).

[0202] **실시예 4. MET에 특이적인 대조군 항체 ADC와 비교했을 때 MET+ 세포에서 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 ADC의 향상된 세포독성의 입증**

[0203] 본원에 기술된 방법을 사용해 선택된 (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은) 다양한 항원 밀도를 발현하는 MET+ 세포주 및 MET- 세포주(예를 들어 T-47D ATCC Cat#HTB-133), 및 임의로 유전자이식 MET를 발현하는 세포, 예를 들어 당업계에 알려진 방법(예를 들어 Expi293™ 발현 시스템 키트 ThermoFisher 카탈로그 번호: A14635)을 사용해 MET로 형질감염시킨 HEK293 세포를 이용해, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC(예를 들어 pH-조작된 MET-IgG-DC) 및 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC(예를 들어 대조군 항체 MET-IgG-DC) 둘 다의 세포독성 활성을 별도로 평가하였다. 검증을 목적으로, 사용 전에, 당업계에 알려진 방법, 예를 들어 qPCR, 유세포 계측법, mRNA RPKM, 및 당업계에 알려진 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은) 항-MET 항체를 사용하는 항체 염색을 사용해 모든 세포주를 MET의 발현에 대해 시험한 다음, 형광 현미경, 면역조직화학, 유세포 계측법, ELISA, 또는 당업계에 알려진 다른 방법을 사용해 염색을 시각화한다. 화합물의 세포독성을 평가하기 위해, 세포를 150 μL의 배양 배지에 웰 당 약 10~40,000개씩 시딩한 다음, 검정을 시작할 때 1 pM 내지 1 μM로 구분한 화합물의 투여량으로 4회 치료한다. 세포독성 검정은 시험 화합물을 첨가한 후 96시간 동안 수행된다. 인큐베이션 종료 전 4 내지 6시간 동안, 50 μL의 레자주린 염료(resazurin dye)를 각 웰에 첨가하여 배양 종료 시점에 생존 세포를 평가한다. 535 nm 및 590 nm의 여기 및 방출 파장을 각각 사용하여 형광 분광분석에 의해 염료 환원을 결정된다. 분석을 위해, 치료한 세포에 의한 레자주린 환원의 정도를 미치료 대조군 세포와 비교하고, 세포독성 백분율을 결정한다. 대안적으로, WST-8 키트를 제조사의 지침에 따라 사용하여 세포독성을 측정한다(예: Dojindo Molecular Technologies Catalog# CCK-8). 반치 최대 살해가 관찰되는 농도인 IC50은 당업계에 알려진 곡선 피팅 방법을 사용해 계산한다. 데이터 분석 후, MET에 특이적인 pH-조작된 항체 ADC 및 대조군 항체 ADC는 하나 이상의 MET+ 세포주에 대해 실질적으로 세포독성이지만, MET- 세포에 대해서는 독성이 덜한 것으로 결정할 수 있다. 또한, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC보다 하나 이상의 MET 세포주에 대해 더 세포독성인 것으로 결정될 수 있는데, 이는: a) 이들이 하나 이상의 농도에서 더 큰 살해 심도를 나타내거나, b) 이들이 더 낮은 IC50을 나타내거나, c) (본원에 기술된 것과 같은) 중성 pH에서 세포에 대한 해리 상수 KD를 동일한 세포에 대한 IC50으로 나눈 비율이 더 크게 나타나기 때문이다.

[0204] 또한, MET에 특이적인 항체의 세포독성 활성은 이차 ADC 검정에서 측정할 수 있다. 이차 ADC 검정은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어 Moradec Cat# αHFc-NC-MMAF 및 Cat# αHFc-CL-MMAE, 및 관련된 제조사의 지침).

요약하자면, MET에 특이적인 항체가 MET에 특이적인 ADC로 치환된 것을 제외하고 검정은 이전 단락에서와 같이 수행하며, 화합물의 세포독성을 평가하기 위해, 150 μL의 배양 배지에 웰 당 약 10~40,000개의 세포를 시딩한 다음, 검정을 시작할 때 MET에 특이적인 항체의 투여량을 1 pM 내지 1 μM(배양 배지 중 최종 농도 100 nM의 Moradec Cat# αHFc-NC-MMAF 이차 ADC 시약과 미리 혼합하고, 혼합물을 배양 배지에 첨가하기 전에 37℃에서 30분 동안 미리 인큐베이션한, 배양 배지 중 최종 농도)로 구분하여 4회 치료하였다

[0205] MET에 특이적인 pH-조작된 ADC 및 MET 접합체에 특이적인 대조군 항체 ADC뿐만 아니라 이차 ADC 검정에서 MET에 특이적인 항체의 세포독성 활성을 다음의 프로토콜 채택하는 세포 증식 검정에 의해 추가로 측정하였다(Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza 등의 문헌[Cancer Res. 62:5485-5488, 2002]):

[0206] 1. 약 104개의 세포(예를 들어, 본원에 기술된 것과 같은 MET+ 세포)를 배지에 함유하는 100 μL의 세포 배양물의 분취물을 불투명한 벽으로 막힌 96-웰 플레이트드이 각 웰에 넣는다.

[0207] 2. 세포 없이 배지만 함유하는 대조군 웰을 제조한다.

[0208] 3. MET에 특이적인 ADC를 1 pM~1 uM의 농도 범위로 실험 웰에 첨가하고 1~5일 동안 인큐베이션한다. 대안적으로, 이차 ADC 검정에서, 100 nM의 이차 ADC 시약(배양 배지 중 최종 농도, Moradec Cat# αHFc-NC-MMAF) 및 1 pM~1 uM(배양 배지 중 최종 농도)의 농도 범위의 MET에 특이적인 항체를 미리 혼합하고 37℃에서 30분 동안 인큐베이션 한 후, 이 혼합물을 배양 배지에 첨가하고 1~5일 동안 인큐베이션한다.

[0209] 4. 플레이트를 대략 30분 동안 실온으로 평형화시킨다.

[0210] 5 각 웰에 존재하는 세포 배양 배지의 부피와 동일한 부피의 CellTiter-Glo 시약을 첨가한다.

[0211] 6. 내용물을 궤도형 쉐이커 상에서 2분 동안 혼합하여 세포 용해를 유도한다.

[0212] 7. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 발광 신호를 안정화시킨다.

[0213] 8. 발광은 RLU(상대 발광 단위)로서 기록하고 그래프로 보고한다.

[0214] **실시예 5. MET+ 세포에서, MET에 특이적인 대조군 항체 ADC와 비교했을 때 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 ADC의 향상된 독소 유리의 입증**

[0215] MET에 특이적인 pH-조작된 ADC(예를 들어 pH-조작된 MET-IgG-DC)는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC(예를 들어 대조군 항체 MET-IgG-DC)와 비교했을 때, MET+ 세포에서 증가된 독소 유리를 입증할 수도 있다. 본원에 기술된 바와 같이 MET에 특이적인 pH-조작된 대조 항체 ADC로 MET+ 세포를 치료한 후, LC-MS/MS 방법을 사용해, 치료된 MET+ 세포 중 접합되지 않은 (즉, 유리된) MMAE를 정량화한다(Singh, A.P. 및 Shah, D.K.의 문헌[Drug Metabolism and Disposition 45.11 (2017): 1120-1132]). 전기분무 간기 및 삼중 사중극자 질량 분광계가 구비된 LC-MS/MS 시스템이 사용된다. MMAE의 검출을 위해, XBridge BEH 아미드 컬럼(Waters, Milford, MA)을 사용하되, 이동상 A는 물(5 mM 포름산 암모늄 및 0.1% 포름산 포함)이고 이동상 B는 95:5 아세토니트릴/물(0.1% 포름산 및 1 mM 포름산 암모늄 포함)이며, 40℃에서 0.25 mL/분의 유속의 구배를 사용한다. 크로마토그래피 실행의 총 지속 시간은 12분이며, 여기서 2개의 MRM 스캔(718.5/686.5 및 718.5/152.1 amu)이 모니터링된다. 중수소화된(d8) MMAE(MCE MedChem Express, Monmouth Junction, NJ)를 내부 표준으로서 사용한다. 먼저, 생물학적 샘플 중 접합되지 않은 MMAE를 정량화하기 위한 방정식은, 각 약물 표준에 대한 피크 면적을 내부 표준에 대해 얻은 피크 면적으로 나누어 도출한다. 그런 다음, 생성된 피크 면적 비율을 표준 농도의 함수로서 도표화하고, 선형 회귀를 사용하여 데이터 포인트를 곡선에 피팅한다. 3개의 QC 샘플을 표준 곡선의 하위, 중간, 및 상위 범위에 포함시켜, 생성된 표준 곡선의 예측 능력을 평가한다. 그런 다음, 수득된 표준 곡선을 사용하여 생물학적 샘플에서 관찰된 MMAE 농도를 추론한다. MMAE 농도의 측정을 위해, 치료한 세포 샘플을 펠릿화하고, 신선한 배지에서 25만개의 세포/100 μL의 최종 농도로 재구성한다. 샘플에 d8-MMAE(1 ng/mL)를 첨가한 후, 2배 부피의 얼음처럼 차가운 메탄올을 첨가하고 이어서 -20℃에서 45분의 동결-해동 사이클을 수행하여 세포를 용해시킨다. 샘플을 4℃에서 15분 동안 13,000 rpm으로 원심분리한 다음 상청액을 수집하여 최종 세포 용해물을 수득한다. 표준 및 QC 샘플의 제조를 위해, 신선한 세포 현탁액(25만개의 세포/100 μl)에 알려진 농도의 MMAE 및 내부 표준(d8-MMAE)을 첨가한 후, 상기 언급된 세포 용해와 유사한 절차를 수행한다. 그런 다음, 생성된 세포 용해물을 증발시키고 이동상 B에서 재구성한 후 LC-MS/MS에 주입한다. MET에 특이적인 pH-조작된 ADC로 치료한 MET+ 세포의 용해물 중 접합되지 않은 MMAE의 농도는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC로 치료한 MET+ 세포의 농도보다 더 큰 것으로 관찰된다.

[0216] 튜불린-억제 독소의 경우, 세포 생존력 및 세포 주기 단계를 모니터링하여 독소 유리도 평가한다. 약 2.0x10^5

개의 MET+ 세포를 바닥이 편평한 96-웰 플레이트에 도말하고, 본원에 기술된 바와 같이 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 ADC 및 대조군 항체 ADC로 치료한다. 치료 후, 세포를 96-웰 둥근 바닥 플레이트에 옮기고, 플레이트를 400 rcf에서 2분 동안 원심분리하여 상청액을 분리한다. 분리한 세포를 Live/Dead eFluor 660으로 염색한다. 그런 다음, 세포를 원심분리하고 FACS 완충액(2% FBS가 포함된 PBS)으로 세척한 후, BD Cycletest™ Plus DNA 키트(cat # 340242)로 세포 주기 분포를 분석한다. 요약하자면, 세포를 76 ul의 용액 A에 재현탁하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다. 그런 다음, 61 μL의 용액 B를 첨가하고, 세포를 실온에서 10분 동안 추가로 인큐베이션한다. 마지막으로, 61 μL의 차가운 용액 C를 첨가하고, 세포를 실온에서 10분 동안 다시 인큐베이션한다. 마지막 인큐베이션 단계 직후, 세포를 (세척하지 않고) 유세포 계측에 의해 10 μL/초의 유속으로 분석한다. MET에 특이적인 대조군 항체 ADC와 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC에 노출했을 때 증가된 G2/M-상 정지를 관찰할 수 있다.

[0217] DNA 손상 독소(예: 피롤로벤조디아제핀 또는 "PBD")의 경우, 인산화된 히스톤 H2AX(γH2AX)를 측정함으로써 DNA 손상을 평가한다. H2AX는 일반적으로 DNA의 이중 가닥 절단에 반응하여 인산화되지만; γH2AX의 수준 증가는 PBD 또는 시스플라틴과 같은 DNA-가교결합 독소로 치료한 결과로서 관찰될 수도 있다(Huang, X. 등의 문헌[2004, Cytometry Part A 58A, 99-110] 참조). 본원에 기술된 것과 같이 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 ADC 및 대조군 항체 ADC로 MET+ 세포를 치료한다. 치료 후, 세포를 PBS로 헹군 다음, 0℃의 PBS 중 1% 메탄올-무함유 포름알데히드(Polysciences, Warrington, PA)의 현탁액에서 15분 동안 고정시킨다. 세포를 -20℃에서 70% 에탄올에 적어도 2시간 동안 재현탁한다. 그런 다음, 세포를 PBS에서 2회 세척하고, PBS 중의 1%(w/v) BSA(Sigma) 용액 중 0.2% Triton X-100(Sigma)에 30분 동안 현탁하여 비특이적 Ab 결합을 억제한다. 세포를 다시 원심분리하고(200 g, 5분), 1:800으로 희석된 항-히스톤 γH2AX 다클론 Ab(Trevigen, Gaithersburg, MD)가 포함된 100 μL의 1% BSA에 세포 펠릿을 현탁한다. 그런 다음, 세포를 4℃에서 밤새 인큐베이션하고, PBS로 2회 세척하고, 1:30으로 희석한 돼지 항-토끼 면역글로불린(DAKO, Carpinteria, CA)의 FITC-접합 F(ab')2 단편 100 μL에 실온의 암소에서 30분 동안 재현탁한다. 그런 다음, 세포를 100 μg/mL의 DNase-무함유 RNase A(Sigma)가 포함된 PBS에 용해시킨 5 μg/mL의 PI(Molecular Probes, Eugene, OR)로 20분 동안 대조염색한다. FITC γH2AX 신호 및 PI 대조염색의 세포 형광은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 유세포 계측법을 사용하여 측정한다. (총 DNA 함량에 기초하여) 세포 주기의 동일한 단계 내에 있는 세포들을 비교할 때, 치료된 MET+ 세포는 미치료 MET+ 세포(베이스라인의 역할을 함)에 비해 증가된 FITC γH2AX 신호를 갖는 것으로 관찰될 수 있다. 또한, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC로 치료한 MET+ 세포는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC로 치료한 세포보다 베이스라인 대비 γH2AX 수준의 더 큰 증가를 갖는 것으로 관찰될 수 있다. γH2AX 검정에 추가하여, DNA 가교 결합은 Comet 검정으로 보다 직접적으로 평가될 수 있다(Chandna, S.의 문헌[(2004) Cytometry 61A, 127-133]).

[0218] 또한, 본원에 개시된 바와 같이, 일차 접합된 ADC를 사용하는 대신에 이차 ADC 검정을 수행함으로써, 본 실시예의 방법을 사용하여 pH-조작된 항체 및 대조군 항체를 직접 접합없이 검정할 수 있다.

[0219] **실시예 6. 종양 보유 동물에서, MET에 특이적인 대조군 항체와 비교했을 때 MET에 특이적인 pH-조작된 항체의 감소된 반감기의 입증**

[0220] 본 발명에 의해 기술된 MET에 특이적인 pH-조작된 항체의 놀라운 양태 중 하나는, 종양 보유 동물을 대상으로, 엔도솜 또는 리소좀 내의 MET로부터 항체의 해리를 증가시켜 MET에 특이적인 대조군 항체 또는 MET에 특이적이지 않은 항체에 대비 혈청 반감기를 감소시키는 것을 용이하게 하는 이들의 능력일 수 있다. 이러한 혈청 반감기의 감소는 MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 MET에 결합된 후, 이들의 세포 내재화가 종양 세포에 의해 향상되었고, 이로 인해 MET에 특이적인 pH-조작된 항체가 순환으로부터 제거되는 빈도가 향상되었기 때문인데, 이는 종양 보유 동물에서 MET에 특이적인 pH-조작된 미결합 항체의 혈청 농도가 시간 경과에 따라 감소하는 것을 통해 관찰할 수 있다. 이러한 특성을 입증하기 위해, 당업계에 알려진 방법을 사용해, MET에 특이적인 pH-조작된 항체 및 MET에 특이적인 대조군 항체를 사용하여 종양 보유 마우스를 대상으로 한 일련의 동물 연구를 수행한다(예를 들어, Gupta, P. 등의 문헌[(2016), mAbs, 8:5, 991-997] 참조). 요약하자면, 마우스 연구를 수행하기 위해, (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은) MET+ 세포주를 이종이식한 두 그룹의 NOD SCID 마우스(예: Jackson Labs NOD.CB17-Prkdcscid/J Stock No: 001303) 에게 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 또는 MET에 특이적인 대조군 항체 중 하나의 단일 볼루스(예: 5 mg/kg)를 꼬리 정맥을 통해 정맥내 투여한다. 이종이식 마우스는 시험관 내에서 1~5백만 개의 MET+ 세포를 성장시켜 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종함으로써 제조된다. 종양의 크기를 300 mm3에 맞춘다. 종양의 길이(L)와 폭(W)은 전자 캘리퍼를 통해 측정하고, 부피는 다음 식에 따라 계산한다: V=L×W^2/2. 혈액 샘플은 다음 시점 각각에 각 그룹으로부터 안와 후 출혈을 통해 채취한다:

15분차, 30분차, 1시간차, 8시간차, 24시간차, 및 3일차, 7일차, 10일차, 14일차, 17일차, 21일차, 및 28일차. 샘플을 가공하여 혈청을 수집하고, ELISA 또는 당업계에 알려진 다른 방법(예를 들어, 항-인간 IgG 항체 Jackson ImmunoResearch Labs, Cat# 109-006-006을 사용하는 PAC 검정 또는 MAC 검정; Fischer, S.K. 등의 문헌[(2012), mAbs, 4:5, 623-631])을 사용해 항체 농도를 정량화한다. MET에 특이적인 pH-조작된 항체 및 MET에 특이적인 대조군 항체의 항체 농도를 시간의 함수로서 도표화한다. 데이터 분석 후, MET에 특이적인 pH-조작된 항체는 MET에 특이적인 대조군 항체에 비해 상당히 짧은 혈청 반감기를 가지므로, 동일한 항원에 결합하지만 pH 의존성이 상이한 다른 유사한 결합제(예를 들어 MET에 특이적인 대조군 항체)에 비해 MET의 pH 의존성에 특이적인 pH-조작된 항체가 엔도솜 또는 리소좀 내에서 해리 강화를 촉진하는 능력을 나타낸다는 것을 관찰할 수 있다.

[0221] 또한, MET에 특이적인 pH-조작된 항체 ADC 및 대조군 항체 ADC의 반감기는, MET에 특이적인 pH-조작된 항체 ADC 및 대조군 항체 ADC를 MET에 특이적인 pH-조작된 항체 및 대조군 항체로 교체함으로써(즉, 본원에 기술된 바와 같이, 약물 또는 독소에 항체를 접합시킨 후 항체를 연구함으로써) 상기 방법을 사용하여 평가할 수 있다.

[0222] **실시예 7. 마우스 이종이식 모델에서 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC 대비 MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 효능 증가**

[0223] MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 MET+ 종양에 대한 항종양 활성 강화는 MET+ 세포의 피하 이종이식 모델에서 입증될 수 있다. 실험을 위해, 마우스 한 마리당 1~5백만 개의 MET+ 세포를 시험관 내에서 성장시키고, 암컷 면역결핍(예: SCID-Beige 또는 NOD scid) 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종한다. 종양의 크기를 100~200 mm3에 맞추고, 복강내(IP) 투여한다(약 4~7일마다 1회 투여하여 총 약 2~6회 투여). 종양의 길이(L)와 폭(W)은 전자 캘리퍼를 통해 측정하고, 부피는 다음 식에 따라 계산한다: V=L×W^2/2. MET에 특이적인 pH-조작된 ADC 또는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC의 볼루스(예: 5 mg/kg)를 꼬리 정맥을 통해 투여한다. 종양 성장 억제(TGI)와 종양 성장 지연(TGD) 및 생존은 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC를 동일한 요법으로 투여한 것과 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC를 투여한 경우에 상당히 개선된다.

[0224] 임의로, 다양한 조직 내로 확산된 종양 세포는 희생시킨 동물에서 결정한다. 전이는 Schneider, T. 등의 문헌[Clin. Exp. Metas. 19 (2002) 571-582]에 따라 측정한다. 요약하자면, 조직을 채취하고, 실시간 PCR에 의해 인간 Alu 서열을 정량화한다. 실시간 PCR에 의해 정량화된 더 높은 인간 DNA 수준은 더 높은 수준의 전이에 상응한다. 인간 Alu 서열의 수준(종양 세포가 이차 조직 내로의 침윤한 것과 상관이 있음)은, MET에 특이적인 대조군 항체 ADC로 치료한 마우스와 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC로 치료한 동물에서 상당히 낮은데, 이는 전이 감소에 상응한다. 대안적으로, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 강화된 항종양 활성은 MET+ 환자 유래 이종이식 모델(예: Jackson Laboratory로부터 구입할 수 있음)에서 나타날 수 있다.

[0225] **실시예 8. pH-조작된 이중 특이적 MET 이중 특이적 항체의 생성, 및 대조군 이중 특이적 항체와 비교하여 예시적인 특성의 입증**

[0226] 변형된 독성 및 내재화 특성을 가진, MET에 특이적인 pH-조작된 항체를 생성하기 위해 MET 상에서 2개의 상이한 에피토프에 결합하는 이중특이적 항체를 작제한다. 이중 파라토프 항체(biparatopic antibody)가 증가된 항원 의존적 내재화를 나타낼 수 있고, 따라서 항체-약물 접합체와 같은 응용예에 유용하다는 것은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Li 등의 문헌[(2016) A Biparatopic HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate Induces Tumor Regression in Primary Models Refractory to or Ineligible for HER2-Targeted Therapy, Cancer Cell 29:117-29] 참조). 요약하자면, MET에 특이적인 pH-조작된 MET x MET 이중특이적 이중 파라토프 항체를, MET에 특이적인 2개의 상이한 pH-조작된 항체로부터의 경쇄/중쇄 쌍을 사용하여 조립하며, 여기서 2개의 상이한 pH-조작된 항체의 각각은 MET 상에서 다른 에피토프와 중첩되지 않는 구별되는 에피토프에 결합한다. 비중첩 에피토프에 결합하는 MET에 특이적인 일단의 pH-조작된 항체는, 예를 들어, 본원에 기술된 방법, 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 사용하여 발견된다. 요약하자면, 예를 들어, Abdiche YN 등의 문헌[(2009) Exploring blocking assays using Octet, ProteOn, and Biacore biosensors, Anal Biochem 386:172-80]에서와 같은 결합 경쟁 검정에 의해 결정했을 때, 결합제들이 MET 상에서 실질적으로 상이한 에피토프에 결합한다는 것을 기준으로 2개의 결합제를 선택한다. 대안적으로, 본원에 기술된 바와 같이, MET에 특이적인 제1 항체로 형질감염된 세포의 세포 배양 상청액을 50 μg/mL의 항체 발현 수준에 대해 정규화하고, 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획한다. 1X 동역학 완충액(Forte Bio)을 사용해 베이스라인을 확립하고, 센서를 pH 7.4의 1X PBS 중 50 nM의 MET와 300초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성한다(여기서, 50 nM의 MET는 MET 형질 감염 상청액에 특이적인 제2 항체 또는 MET 형질감염 상청액에 특이적인 제1 항체와 혼합하여 37℃에서 30분 동안 미리 인큐베이션한

것이며, 제2 항체 및 제1 항체는 모두 50 ug/mL로 정규화한 것임). (기기 소프트웨어로 계산했을 때, 또는 시간 경과에 따라 결합 수준의 증가로 확인했을 때) MET에 특이적인 제2 항체가 존재할 때의 결합 속도가 MET에 특이적인 제1 항체가 존재할 때의 결합 속도보다 유의하게 더 빠른 경우, MET에 특이적인 제2 항체는 MET의 비중첩 에피토프에 결합하는 것으로 간주된다. 임의로, MET를 발현하는 세포 상의 에피토프에 항체가 결합할 때 항체의 내재화 특성에 대해 각각의 항체를 스크리닝하고, 잘 내재화되는 항체를 선택한다. 세포의 표면 상에 존재하는 분자의 내재화 속도를 결정하기 위한 검정은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Wiley 등의 문헌[(1991) J. Biol. Chem. 266: 11083-11094]; 및 Sorkin 및 Duex의 문헌[(2010) Curr. Protoc. Cell Biol. Chapter, Unit-15.14]; Vainshtein 등의 문헌[(2015) Pharm Res. 32: 286-299. 선택 후, 중쇄 및 경쇄 페어링을 위한 조작된 돌연변이를 갖는 중쇄 및 경쇄 작제물(Spies 등의 문헌[Alternative molecular formats and therapeutic applications of bispecific antibodies, 2015])을 양쪽 아암 모두에 대해 합성한다. MET에 특이적인 이중특이적 항체는, 예를 들어 Expi293 세포에서 상응하는 중쇄 및 경쇄 플라스미드를 공동 발현시켜 생산한다. 세포 배양 상청액을 수확하고 단백질 A 정제를 수행한다. MET에 특이적인 이종이량체 항체는 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 및 혼합 모드 크로마토그래피와 같은 추가적인 정제 단계를 통해 동종이량체 종으로부터 분리한다. MET에 특이적인 정제된 pH-조작된 MET x MET 이중특이적 이중 파라토프 항체의 특성을 질량 분광분석을 통해 분석하여, 순도 및 동종이량체 종의 부재를 확인하고, 크기 배제 크로마토그래피를 통해 동종이량체 항원 결합 단백질 작제물 종의 존재를 확인한다. 생성물 항체의 경우, MET에 대한 결합은 Biacore 분석을 통해 확인한다. 이중특이적 항체를 생산하는 다른 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 당업자에게 명백한 것과 같이 이를 사용해 이중특이적 항체, 예를 들어 본원에 기술된 MET에 특이적인 MET x MET 이중특이적 이중 파라토프 항체를 생성할 수도 있다(예를 들어 Labrijn 등의 문헌[(2014) “Controlled Fab-arm exchange for the generation of stable bispecific IgG1” Nature Protcols 9:2450-2463], 액세스 링크 http://www.nature.com/nprot/journal/v9/n10/abs/nprot.2014.169.html). 대안적으로, MET에 특이적인 MET x MET 항체 대신에, 당업자에게 명백한 유사한 방법을 사용해 MET에 특이적인 pH-조작된 MET x BINDER 항체를 작제할 수 있는데, 여기서 BINDER는 당업계에 공개되었거나 본원의 방법과 유사한 방법 또는 당업계에 알려진 방법(예를 들어, 디스플레이 기반 또는 면역화 기반 방법)을 사용해 발견한 임의의 항체이다.

[0227] 다음으로, MET에 특이적인 pH-조작된 MET x MET 항체의 예시적인 특성은, 적절한 대조군(MET에 특이적인 대조군 항체 단일특이적 또는 이중특이적 APBC)을 사용하여 본원에 기술된 방법을 사용해 입증할 수 있다. 요약하자면, 대조군과 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 MET x MET 항체는: a) pH 의존적 방식으로 세포에 결합하고, 예를 들어 중성 pH에서 결합하고 산성 pH에서는 결합하지 않고; b) pH 의존적 방식으로 세포로부터 방출되고, 예를 들어 중성 pH에서 결합하고 산성 pH에서 방출되고; c) MET+ 세포에서 강화된 엔도리소좀 축적을 나타내고; d) MET+ 세포에 노출된 후, 증가된 MET 항원 밀도를 나타내고; e) 독소에 접합된 경우, MET+ 세포에 대해 증가된 세포독성을 나타내고; f) 독소에 접합된 경우, MET+ 세포와 함께 인큐베이션할 때 증가된 독소 유리를 나타내고; g) MET 항원에 노출된 경우, 관련 동물 모델에서 감소된 반감기를 나타내며; h) 독소에 접합된 경우, MET+ 세포의 마우스 이종이식 모델에서 증가된 효능을 나타낸다는 것을 알 수 있다. 유사하게, MET에 특이적인 pH-조작된 MET x BINDER 항체의 예시적인 특성은, 적절한 대조군(MET에 특이적인 대조군 APBC MET x BINDER 이중특이적 항체)을 사용하여 본원에 기술된 방법을 사용해 입증할 수 있다.

[0228] **실시예 9. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0229] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캐닝을 통해, pH 조작을 위한 MET-결합 단클론 항체로서 텔리소투주맙(중쇄 서열번호 159, 경쇄 서열번호 160)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 384 기기를 이용해 바이오층

간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, 15 μL의 세포 배양 상청액을 185 μL의 1x PBST pH 7.4로 희석하여 센서 팁 상에 로딩하였다. 그 결과 41.1 μg/mL의 고농도, 13.7 μg/mL의 저농도, 및 26.5 μg/mL의 평균 농도가 생성되었다. 그런 다음, 이렇게 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H, 로트 번호 LC11SE2008)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 변이체를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합을 제거한 반면, 다른 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다.

[0230] 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체로 유도할 수 있는 중쇄 내 위치로서 (명칭은 달리 명백하지 않음) 주목하였다.

[0231] **실시예 10. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0232] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캐닝을 통해, pH 조작을 위한 MET-결합 단클론 항체로서 텔리소투주맙(중쇄 서열 번호 159, 경쇄 서열번호 160)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 변이체(예: MYT2040)를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다. 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위

한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체를 유도할 수 있는 경쇄 내 위치로서 주목하였다(명칭은 달리 명백하지 않음).

[0233] **실시예 11. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0234] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캐닝을 통해, pH 조작을 위한 MET-결합 단클론 항체로서 텔리소투주맙(중쇄 서열번호 159, 경쇄 서열번호 160)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 9에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다.

[0235] **실시예 12. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0236] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캐닝을 통해, pH 조작을 위한 MET-결합 단클론 항체로서 텔리소투주맙(중쇄 서열번호 159, 경쇄 서열번호 160)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 10에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이

체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다.

[0237] **실시예 13. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0238] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캐닝을 통해, pH 조작을 위한 MET-결합 단클론 항체로서 텔리소투주맙(중쇄 서열번호 159, 경쇄 서열번호 160)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 및 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 9~12에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 및 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체 또는 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 하나의 중쇄 서열 변이체 또는 중쇄 조합 서열 변이체로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (시작 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 페어링된 중쇄 및 경쇄 변이체를 선택하였다(MYT3463, MYT3477, MYT3491, MYT3603, MYT3604, MYT3606, MYT3607, MYT3608, MYT3609, MYT3610, MYT3611, MYT3612, MYT3614, MYT3615, MYT4211, MYT4212, MYT4214, MYT4217, 및 MYT4220).

[0239] **실시예 14. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0240] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-

Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캐닝을 통해, pH 조작을 위한 MET-결합 단클론 항체로서 텔리소투주맙(중쇄 서열 번호 159, 경쇄 서열번호 160)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 9에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR 내에 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293을: a) Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]) 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 각각 기술된 삼중 힌지(TH) 또는 YTE 돌연변이를 함유하는 하나의 중쇄 조합 서열 변이체; 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 단백질 A 자성 비드(Genscript L00273)를 사용해 정제하고, Detroit 562 세포(ATCC CCL-138) 상에서 엔도리소좀 전달에 대해 평가하였다. Detroit 562 세포(ATCC; CCL-138)를 수집하고 EMEM 배지(ATCC; 30-2003) + 10% GenClone 열 불활성화 소 태아 혈청(HI FBS)(Genesee Scientific; 25-514H)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 100,000개의 세포/mL로 희석하고, 100 ul을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃ 5% CO2에서 밤새 부착시켰다. 그런 다음, 1차 항체를 천연 배양 배지에서 20 nM로 희석한 다음, 60 nM Incucyte 인간 FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약(Sartorius; 4722)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 즉시 Incucyte S3 Live-Cell 분석 시스템에 배치하여 이미지를 획득하고 분석하였다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 엔도리소좀 전달을 조사하여, 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 강화된 엔도리소좀 전달을 알아냈다. 추가 분석을 위해, 예를 들어 도 1에 도시된 바와 같이, (출발 항체와 비교했을 때) 향상된 엔도리소좀 전달을 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다. 선택된 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)를 사용하여 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4 또는 pH 5.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 pH 5.4 및 pH 7.4에서의 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, 예를 들어 도 2에 도시된 바와 같이, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다.

[0241] **실시예 15. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0242] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캐닝을 통해, pH 조작을 위한 MET-결합 단클론 항체로서 텔리소투주맙(중쇄 서열 번호 159, 경쇄 서열번호 160)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된

방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 10에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR 내에 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293을: a) 하나의 경쇄 조합 서열 변이체; 및 b) Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]) 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 각각 기술된 삼중 힌지(TH) 또는 YTE 돌연변이를 함유하는 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 단백질 A 자성 비드(Genscript L00273)를 사용해 정제하고, Detroit 562 세포(ATCC CCL-138) 상에서 엔도리소좀 전달에 대해 평가하였다. Detroit 562 세포(ATCC; CCL-138)를 수집하고 EMEM 배지(ATCC; 30-2003) + 10% GenClone 열 불활성화 소 태아 혈청(HI FBS)(Genesee Scientific; 25-514H)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 100,000개의 세포/mL로 희석하고, 100 ul을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃ 5% CO2에서 밤새 부착시켰다. 그런 다음, 1차 항체를 천연 배양 배지에서 20 nM로 희석한 다음, 60 nM Incucyte 인간 FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약(Sartorius; 4722)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 즉시 Incucyte S3 Live-Cell 분석 시스템에 배치하여 이미지를 획득하고 분석하였다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 엔도리소좀 전달을 조사하여, 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 향상된 엔도리소좀 전달을 알아냈다.

[0243] **실시예 16. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0244] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Feng Y 등의 문헌[“MET Antibody Drug Conjugate” US Patent Application US 2020/0061204 A1 (2020)]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 에미베투주맙(중쇄 서열번호 161, 경쇄 서열번호 162)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 이렇게 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출

발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 변이체(예: MYT2319)를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합을 제거한 반면(예: MYT2341), 다른 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다.

[0245] 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체로 유도할 수 있는 중쇄 내 위치로서 (명칭은 달리 명백하지 않음) 주목하였다.

[0246] **실시예 17. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0247] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Feng Y 등의 문헌[“MET Antibody Drug Conjugate” US Patent Application US 2020/0061204 A1 (2020)]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 에미베투주맙(중쇄 서열번호 161, 경쇄 서열번호 162)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 ABPC 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 ABPC(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 ABPC(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 변이체(예: MYT3978)를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다. 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체를 유도할 수 있는 경쇄 내 위치로서 주목하였다(명칭은 달리 명백하지 않음).

[0248] **실시예 18. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0249] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Feng Y 등의 문헌[“MET Antibody Drug Conjugate” US Patent Application US 2020/0061204 A1 (2020)]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 에미베투주맙(중쇄 서열번호 161, 경쇄 서열번호 162)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시

예 16에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다(예: MYT2850, MYT2861).

[0250] **실시예 19. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0251] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Feng Y 등의 문헌[“MET Antibody Drug Conjugate” US Patent Application US 2020/0061204 A1 (2020)]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 에미베투주맙(중쇄 서열번호 161, 경쇄 서열번호 162)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 17에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다(예: MYT4326).

[0252] **실시예 20. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0253] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Feng Y 등의 문헌[“MET Antibody Drug Conjugate” US Patent Application US 2020/0061204 A1 (2020)]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 에미베투주맙(중쇄 서열번호 161, 경쇄 서열번호 162)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 및 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 16~19에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 및 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체 또는 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 하나의 중쇄 서열 변이체 또는 중쇄 조합 서열 변이체로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 페어링된 중쇄 및 경쇄 변이체를 선택하였다(예: MYT3999, MYT4001, MYT4007, MYT4010, MYT4011, MYT4012, MYT4013, MYT4014, MYT4015, MYT4016, MYT4017, MYT4018, MYT4019, MYT4023, MYT4032, MYT4034, MYT4040).

[0254] **실시예 21. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0255] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Feng Y 등의 문헌[“MET Antibody Drug Conjugate” US Patent Application US 2020/0061204 A1 (2020)]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 에미베투주맙(중쇄 서열번호 161, 경쇄 서열번호 162)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 16에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR 내에 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293을: a) Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]) 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 각각 기술된 삼중 힌지(TH) 또는 YTE 돌연변이를 함유하는 하나의 중쇄 조합 서열 변이체; 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하

였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 단백질 A 자성 비드(Genscript L00273)를 사용해 정제하고, Detroit 562 세포(ATCC CCL-138) 상에서 엔도리소좀 전달에 대해 평가하였다. Detroit 562 세포(ATCC; CCL-138)를 수집하고 EMEM 배지(ATCC; 30-2003) + 10% GenClone 열 불활성화 소 태아 혈청(HI FBS)(Genesee Scientific; 25-514H)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 100,000개의 세포/mL로 희석하고, 100 ul을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃ 5% CO2에서 밤새 부착시켰다. 그런 다음, 1차 항체를 천연 배양 배지에서 20 nM로 희석한 다음, 60 nM Incucyte 인간 FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약(Sartorius; 4722)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 즉시 Incucyte S3 Live-Cell 분석 시스템에 배치하여 이미지를 획득하고 분석하였다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 엔도리소좀 전달을 조사하여, 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 향상된 엔도리소좀 전달을 알아냈다.

[0256] **실시예 22. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0257] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Hicks, SW 및 Lai, K의 "MET Antibodies and Immunoconjugates and uses thereof" 국제 특허 출원 WO 2020/014306 A1 (2020)). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 hucMET27Gv1.3(중쇄 서열번호 225, 경쇄 서열번호 235)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 변이체를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합을 제거한 반면, 다른 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다.

[0258] 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체로 유도할 수 있는 중쇄 내 위치로서 (명칭은 달리 명백하지 않음) 주목하였다.

[0259] **실시예 23. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0260] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Hicks, SW 및 Lai, K의 "MET Antibodies and Immunoconjugates and uses thereof" 국제 특허 출원

WO 2020/014306 A1 (2020)). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 hucMET27Gv1.3(중쇄 서열번호 225, 경쇄 서열번호 235)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 변이체를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다. 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체를 유도할 수 있는 경쇄 내 위치로서 주목하였다(명칭은 달리 명백하지 않음).

[0261] **실시예 24. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0262] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Hicks, SW 및 Lai, K의 “MET Antibodies and Immunoconjugates and uses thereof” 국제 특허 출원 WO 2020/014306 A1 (2020)). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 hucMET27Gv1.3(중쇄 서열번호 225, 경쇄 서열번호 235)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 22에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산

칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다.

[0263] **실시예 25. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0264] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Hicks, SW 및 Lai, K의 "MET Antibodies and Immunoconjugates and uses thereof" 국제 특허 출원 WO 2020/014306 A1 (2020)). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 hucMET27Gv1.3(중쇄 서열번호 225, 경쇄 서열번호 235)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 23에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산 칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다(예: MYT4230).

[0265] **실시예 26. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0266] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Hicks, SW 및 Lai, K의 "MET Antibodies and Immunoconjugates and uses thereof" 국제 특허 출원 WO 2020/014306 A1 (2020)). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 hucMET27Gv1.3(중쇄 서열번호 225, 경쇄 서열번호 235)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였

다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 22에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR 내에 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293을: a) Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]) 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 각각 기술된 삼중 힌지(TH) 또는 YTE 돌연변이를 함유하는 하나의 중쇄 조합 서열 변이체; 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 단백질 A 자성 비드(Genscript L00273)를 사용해 정제하고, Detroit 562 세포(ATCC CCL-138) 상에서 엔도리소좀 전달에 대해 평가하였다. Detroit 562 세포(ATCC; CCL-138)를 수집하고 EMEM 배지(ATCC; 30-2003) + 10% GenClone 열 불활성화 소 태아 혈청(HI FBS)(Genesee Scientific; 25-514H)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 100,000개의 세포/mL로 희석하고, 100 ul을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃ 5% CO2에서 밤새 부착시켰다. 그런 다음, 1차 항체를 천연 배양 배지에서 20 nM로 희석한 다음, 60 nM Incucyte 인간 FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약(Sartorius; 4722)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 즉시 Incucyte S3 Live-Cell 분석 시스템에 배치하여 이미지를 획득하고 분석하였다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 엔도리소좀 전달을 조사하여, 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 향상된 엔도리소좀 전달을 알아냈다.

[0267] **실시예 27. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0268] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있으며, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용할 수 있다(Hicks, SW 및 Lai, K의 “MET Antibodies and Immunoconjugates and uses thereof” 국제 특허 출원 WO 2020/014306 A1 (2020)). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 hucMET27Gv1.3(중쇄 서열번호 225, 경쇄 서열번호 235)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 23에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR 내에 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293을: a) 하나의 경쇄 조합 서열 변이체; 및 b) Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]) 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 각각 기술된 삼중 힌지(TH) 또는 YTE 돌연변이를 함유하는 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 단백질 A 자성 비드(Genscript L00273)를 사용해 정제하고, Detroit 562 세포(ATCC CCL-138) 상에서 엔도리소좀 전달에 대해 평가하였다. Detroit 562 세포(ATCC; CCL-138)를 수집하고 EMEM 배지(ATCC; 30-2003) + 10% GenClone 열 불활성화 소 태아 혈청(HI FBS)(Genesee Scientific; 25-514H)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 100,000개의 세포/mL로 희석하고, 100 ul을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃ 5% CO2에서 밤새 부착시켰다. 그런 다음, 1차 항체를 천연 배양 배지에서 20 nM로 희석한 다음, 60 nM Incucyte 인간 FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약(Sartorius; 4722)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 즉시 Incucyte S3 Live-Cell 분석 시스템에 배치하여 이미지를 획득하고 분석하였다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 엔도리소좀 전달을 조사하여, 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 향상된 엔도리소좀 전달을 알아냈다. 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) 향상된 엔도리소좀 전달을 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다. 선

택된 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)를 사용하여 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4 또는 pH 5.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 pH 5.4 및 pH 7.4에서의 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다.

[0269] **실시예 28. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0270] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Fujita, R 등의 문헌[(2020) A Novel Non-Agonist c-Met Antibody Drug Conjugate with Superior Potency Over a c-Met Tyrosine Kinase Inhibitor in c-Met Amplified and Non-Amplified Cancers, Cancer Biology and Therapy, 21(6):549-559]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 P3D12(중쇄 서열번호 163, 경쇄 서열번호 164)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 이렇게 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 변이체(예: MYT3698 및 MYT3701)를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다.

[0271] 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체로 유도할 수 있는 중쇄 내 위치로서 (명칭은

달리 명백하지 않음) 주목하였다.

[0272] **실시예 29. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0273] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Fujita, R 등의 문헌[(2020) A Novel Non-Agonist c-Met Antibody Drug Conjugate with Superior Potency Over a c-Met Tyrosine Kinase Inhibitor in c-Met Amplified and Non-Amplified Cancers, Cancer Biology and Therapy, 21(6):549-559]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 P3D12(중쇄 서열번호 163, 경쇄 서열번호 164)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 잔기를 히스티딘으로 한 번에 하나씩 체계적으로 치환하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 단 하나의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 변이체(예: MYT3735 및 MYT3740)를 선택하였다. 또한, 일부 히스티딘 및 알라닌 돌연변이는 MET 결합 동역학에 있어서 변화가 거의 없거나(예를 들어 해리 상수 KD 또는 해리 속도에 있어서 1배 미만의 변화) 전혀 없이 견뎠음에 주목하였다. 특히, 히스티딘은 크고 양으로 하전된 아미노산이기 때문에, 변화가 없는 이들 변이체는 광범위한 돌연변이를 견딜 수 있고, 서열은 상이하지만 유사한 결합 특성을 갖는 항체를 유도할 수 있는 경쇄 내 위치로서 주목하였다(명칭은 달리 명백하지 않음).

[0274] **실시예 30. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0275] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Fujita, R 등의 문헌[(2020) A Novel Non-Agonist c-Met Antibody Drug Conjugate with Superior Potency Over a c-Met Tyrosine Kinase Inhibitor in c-Met Amplified and Non-Amplified Cancers, Cancer Biology and Therapy, 21(6):549-559]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 P3D12(중쇄 서열번호 163, 경쇄 서열번호 164)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 28에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 중쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 경쇄로 공동 형질감염

시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(즉, koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(즉, koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, 예를 들어 도 3a~3c에 도시된 바와 같이, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다(예: MYT4313).

[0276] **실시예 31. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0277] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Fujita, R 등의 문헌[(2020) A Novel Non-Agonist c-Met Antibody Drug Conjugate with Superior Potency Over a c-Met Tyrosine Kinase Inhibitor in c-Met Amplified and Non-Amplified Cancers, Cancer Biology and Therapy, 21(6):549-559]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 P3D12(중쇄 서열번호 163, 경쇄 서열번호 164)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 29에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR에서 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다(예: MYT4247).

[0278] **실시예 32. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0279] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Fujita, R 등의 문헌[(2020) A Novel Non-Agonist c-Met Antibody Drug Conjugate with Superior Potency Over a c-Met Tyrosine Kinase Inhibitor in c-Met Amplified and Non-Amplified Cancers, Cancer Biology and Therapy, 21(6):549-559]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 P3D12(중쇄 서열번호 163, 경쇄 서열번호 164)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 및 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 28~31에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 및 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체 또는 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 하나의 중쇄 서열 변이체 또는 중쇄 조합 서열 변이체로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4 또는 pH 5.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, 예를 들어 도 4a~4d에 도시된 바와 같이, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타내는 페어링된 중쇄 및 경쇄 변이체를 선택하였다(예: MYT5342, MYT5343, MYT5344, MYT5345, MYT5346, MYT5350, MYT5351, MYT5352, MYT5353, MYT5354, MYT5355, MYT5356, MYT5357, MYT5359, MYT5360, MYT5366, MYT5367, MYT5369, MYT5370, MYT5372, MYT5373, MYT5375, MYT5376, 및 YT5381).

[0280] **실시예 33. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0281] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Fujita, R 등의 문헌[(2020) A Novel Non-Agonist c-Met Antibody Drug Conjugate with Superior Potency Over a c-Met Tyrosine Kinase Inhibitor in c-Met Amplified and Non-Amplified Cancers, Cancer Biology and Therapy, 21(6):549-559]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 P3D12(중쇄 서열번호 163, 경쇄 서열번호 164)을 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 28에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 중쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 중쇄 CDR 내에 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293을: a) Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]) 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 각각 기술된 삼중 힌지(TH) 또는 YTE 돌연변이를 함유하는 하나의 중쇄 조합 서열 변이체; 및 b) 상응하는 출발

항체 경쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 단백질 A 자성 비드(Genscript L00273)를 사용해 정제하고, Detroit 562 세포(ATCC CCL-138) 상에서 엔도리소좀 전달에 대해 평가하였다. 요약하자면, Detroit 562 세포(ATCC; CCL-138)를 수집하고 EMEM 배지(ATCC; 30-2003) + 10% GenClone 열 불활성화 소 태아 혈청(HI FBS)(Genesee Scientific; 25-514H)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 100,000개의 세포/mL로 희석하고, 100 ul을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃ 5% CO2에서 밤새 부착시켰다. 그런 다음, 1차 항체를 천연 배양 배지에서 20 nM로 희석한 다음, 60 nM Incucyte 인간 FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약(Sartorius; 4722)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 즉시 Incucyte S3 Live-Cell 분석 시스템에 배치하여 이미지를 획득하고 분석하였다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 엔도리소좀 전달을 조사하여, 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 향상된 엔도리소좀 전달을 알아냈다. 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) 향상된 엔도리소좀 전달을 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다. 선택된 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)를 사용하여 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4 또는 pH 5.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 pH 5.4 및 pH 7.4에서의 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 중쇄 조합 변이체를 선택하였다.

[0282] **실시예 34. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0283] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Fujita, R 등의 문헌[(2020) A Novel Non-Agonist c-Met Antibody Drug Conjugate with Superior Potency Over a c-Met Tyrosine Kinase Inhibitor in c-Met Amplified and Non-Amplified Cancers, Cancer Biology and Therapy, 21(6):549-559]). 히스티딘 스캐닝을 통한 pH 조작을 위해, MET-결합 단클론 항체로서 P3D12(중쇄 서열번호 163, 경쇄 서열번호 164)을 선택하였다. 요약하자면, 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. pH-의존적 서열 변이체를 생성하기 위해, 실시예 29에서 추가 분석을 위해 이전에 선택한 경쇄 CDR 내의 개별 아미노산 돌연변이를 한 번에 2개 이상씩 체계적으로 조합하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 경쇄 CDR 내에 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293을: a) 하나의 경쇄 조합 서열 변이체; 및 b) Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]) 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 각각 기술된 삼중 힌지(TH) 또는 YTE 돌연변이를 함유하는 상응하는 출발 항체 중쇄로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 단백질 A 자성 비드(Genscript L00273)를 사용해 정제하고, Detroit 562 세포(ATCC CCL-138) 상에서 엔도리소좀 전달에 대해 평가하였다. 요약하자면, Detroit 562 세포(ATCC; CCL-138)를 수집하고 EMEM 배지(ATCC; 30-2003) + 10% GenClone 열 불활성화 소 태아 혈청(HI FBS)(Genesee

Scientific; 25-514H)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 100,000개의 세포/mL로 희석하고, 100 ul을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37℃ 5% CO2에서 밤새 부착시켰다. 그런 다음, 1차 항체를 천연 배양 배지에서 20 nM로 희석한 다음, 60 nM Incucyte 인간 FabFluor-pH 적색 항체 표지 시약(Sartorius; 4722)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 플레이트를 즉시 Incucyte S3 Live-Cell 분석 시스템에 배치하여 이미지를 획득하고 분석하였다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대해 엔도리소좀 전달을 조사하여, 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라닌 치환으로 인해 향상된 엔도리소좀 전달을 알아냈다. 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) 향상된 엔도리소좀 전달을 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다. 선택된 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)를 사용하여 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4 또는 pH 5.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 pH 5.4 및 pH 7.4에서의 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음). 추가 분석을 위해, (출발 항체와 비교했을 때) pH 5.4에서 향상된 해리를 나타내거나 pH 7.4에서 감소된 해리를 나타내거나 둘 다를 나타낸 경쇄 조합 변이체를 선택하였다.

[0284] **실시예 35. 항-MET 항체의 재포매팅**

[0285] Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]에 기술된 것과 같은 삼중 힌지 (TH) 돌연변이 및 Dall, WF 등의 문헌[“Increasing the Affinity of a Human IgG1 for the Neonatal Fc Receptor: Biological Consequences” The Journal of Immunology (2002); 169:5171-5180]에 기술된 것과 같은 YTE 돌연변이가 있거나 없는 인간 IgG1 Fc에 유전적으로 융합된 중쇄 가변 영역을 암호화하는 플라스미드로 Expi293 세포를 형질감염시켜, 선택된 pH-조작된 항-MET 변이체를 야생형 IgG1 분자로서 (예를 들어 실시예 9~13, 16~20, 22~25, 및 28~32에서) 생성하고 TH 돌연변이와 YTE 돌연변이를 함유하는 IgG1 분자로서 생성하였다. 당업계에 공지된 방법을 사용하여 a) 야생형 인간 IgG1 이소형 서열, 또는 TH 및 YTE 돌연변이를 제외하고는 이와 동일한 서열에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 불변 영역으로 이루어진 하나의 중쇄 서열, 및 b) 하나의 경쇄 서열로 Expi293 세포를 공동 형질감염시켰다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중에서 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원 복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 pH 5.4 및 pH 7.4에서의 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여, 3가지 기준을 알아냈다: a) 상응하는 출발 항체와 비교했을 때, pH 5.4에서 해리가 향상됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); b) 항체 변이체 자체에서, pH 5.4와 비교했을 때 pH 7.4에서의 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 던 낮음); 및 c) 야생형 인간 IgG1 항체와 이들의 TH 및 YTE 함유 변이체의 비교. 야생형 인간 IgG1 및 TH 및 YTE 돌연변이를 함유하는 재포맷팅한 인간 IgG1 항체는 광범위하게 유사한 결합 및 해리 곡선을

나타냈다. 이러한 데이터로부터, pH 의존성 및 엔도리소좀 전달을 포함하지만 이에 한정되지 않는 이러한 변이체 가변 도메인 서열의 바람직한 특성은 IgG1 포맷이거나 TH 및 YTE 돌연변이를 갖는 IgG1 포맷인지 여부와 무관하게 유지되는 것으로 결론 내린다.

[0286] **실시예 36. pH 조작된 항-MET 항체의 세포 내재화 및 엔도리소좀 전달의 특성 분석**

[0287] 실시예 9~13, 16~20, 22~25, 및 28~31로부터 선택된 항-MET pH 조작된 항체 변이체를 U-87 MG 세포(MET+), SNU-5 세포(MET+), NCI-H1373 세포(MET+), NCI-H1573 세포(MET+), 및/또는 Detroit 562 세포(MET+)에서 내재화 및 엔도리소좀 전달에 대해 분석하였다. U-87 MG 세포(ATCC HTB-14), Detroit 562 세포(ATCC CCL-138), NCI-H1373 세포(ATCC CRL-5866), NCI-H1573 세포(ATCC CRL-5877), 또는 SNU-5 세포(ATCC CRL-5973)를 수집하고 EMEM 배지(U-87 MG 및 Detroit 562, ATCC; 30-2003), IMDM 배지(SNU-5, ATCC; 30-2005), 또는 RPMI 배지(NCI-H1373 및 NCI-H1573, ATCC 30-2001) 외에 GenClone 열 비활성화 소 태아 혈청(HI FBS) (Genesee Scientific; 25-514H)이 5% 포함된 RPMI 배지(NCI-H1573), 10% 포함된 RPMI 배지(U-87 MG, Detroit 562, NCI-H1373), 또는 20% 포함된 RPMI 배지(SNU-5)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 2,000,000개의 세포/mL로 희석하고, 50 μl/웰을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트(Genesee Scientific; 25-109)에 시딩하였다. 항-MET pH 조작된 항체 변이체, 출발 항체, 대조군 IgG1 이소형 대조군(BP0297, Bioxcell), 및 비히클 대조군을 고유 배양 배지에서 희석한 다음, 3x 몰비의 Zenon pHrodo iFL 인간 IgG 표지 시약(ThermoFisher; Z25611)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포를 1:1로 첨가하여 100 μL의 최종 부피를 만들었다. 세포, 항-MET 항체 변이체, 및 Zenon pHrodo iFL 인간 IgG 표지 시약의 혼합물을 37℃, 5% CO2에서 1~24시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 100 μL의 얼음처럼 차가운 유세포계측 (FC) 완충액(인산염 완충 식염수(PBS), pH 7.4 + 2mM 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) + 2%(v/v) HI FBS)을 각 웰에 첨가한다. 그런 다음, 세포를 4℃에서 2분 동안 2000 rpm으로 회전시키고, 200 μL의 얼음처럼 차가운 FC 완충액으로 세척하고, 100 μL의 얼음처럼 차가운 FC 완충액에 재현탁하였다. BD Accuri C6 유세포 계측기를 사용해 평균 녹색 형광 강도를 검출하였다. 데이터는 Flowjo 분석 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. pHrodo 그린은 엔도솜 및 리소좀의 낮은 pH 환경에서 형광을 발하는 pH 민감성 염료이므로, 항체 내재화 및 엔도리소좀 전달을 정량화하는 데 사용될 수 있다. U-87 MG (MET+), Detroit 562 (MET+), SNU-5 (MET+), NCI-H1573 (MET+), 또는 NCI-H1373 (MET+) 세포에서, 여러 농도의 항-MET 출발 항체 및 변이체의 내재화 및 엔도리소좀 전달을 pHrodo 그린 평균 형광 강도에 의해 측정하였다. 여러가지 pH 조작된 항-MET 항체 변이체는 이들의 상응하는 출발 항체에 비해 증가된 평균 형광 강도는 나타냈는데, 이는 IgG1 이소형 대조군과 비교했을 때 증가된 형광 또는 증가된 형광에 의해 나타난 것과 같이, 낮은 pH에서 증가된 해리가 세포 내부에서 향상된 내재화 및 엔도리소좀 전달로 이어진다는 것을 입증한다. 각 막대의 상단에 표시된 각각의 pH 조작된 항-MET 항체 변이체별로, 증가된 엔도리소좀 전달은 변이체의 평균 형광 강도에서 IgG 대조군의 평균 형광 강도를 차감한 값을 변이체의 상응하는 출발 항체의 평균 형광 강도에서 IgG 대조군의 평균 형광 강도를 뺀 값으로 나눈 비율로서 정량화되어 있다. 예를 들어, 텔리소투주맙의 항체 변이체인 MYT2040, MYT3609, MYT3611, 및 MYT3615는 텔리소투주맙(MYT0886)에 비해 증가된 내재화 및 엔도리소좀 전달을 나타낸다. 예를 들어, 에미베투주맙의 항체 변이체인 MYT2319, MYT2850, MYT2861, 및 MYT4326은 에미베투주맙에 비해 증가된 내재화 및 엔도리소좀 전달을 나타낸다. 예를 들어, P3D12의 항체 변이체인 MYT3698, MYT3735, MYT3740, MYT4247, 및 MYT4325는 P3D12에 비해 증가된 내재화 및 엔도리소좀 전달을 나타낸다. 추가 분석을 위해, 출발 항체에 비해 평균 형광 강도가 증가된 이러한 pH 조작된 항-MET 항체 변이체를 선택하였다.

[0288] **실시예 37. 항-MET mAb의 열 안정성**

[0289] 단백질 용융 온도(Tm)는 시차주사 형광측정(DSF)을 사용하여 측정하였다. DSF는 단백질이 열에 의해 전개될 때 Sypro Orange(Thermo Scientific 카탈로그 번호 S6650)으로부터 형광 신호를 측정함으로써 단백질 전개(protein unfolding)를 시각화한다. 단백질이 전개됨에 따라 더 많은 친수성 영역이 Sypro Orange 염료에 노출되고, 궁극적으로 염료가 이들 친수성 영역에 결합함으로써 신호를 증가시킨다. 단백질에 대한 Tm은 전개 전이의 반치 최대값으로서 계산되며, 이는 Sypro Orange 신호의 제1 유도체를 도표화하고 이 유도체 플롯의 국소 최대값을 찾음으로써 시각화될 수 있다. 1xPBS, pH 7.4 중 20 μL의 단백질 샘플을 5 μL의 25X Sypro Orange 마스터 혼합물과 혼합하여, 5x Sypro Orange의 최종 농도를 얻었다. 샘플을 96-웰 PCR 플레이트(Thermo Scientific 카달로그 번호 AB-2400/W)에 첨가하고 광학 커버(Thermo Scientific 카달로그 번호 4360954)로 시일하였다. PCR 플레이트를 실시간 PCR 기계(Thermo Scientific Quant Studio 3)에 삽입하고, 플레이트 온도를 25℃에서 3분 동안 안정화시킨 후 0.2℃ 증분으로 95℃까지 상승시키고, 1초 동안 안정화시킨 후 Sypro Orange

신호를 측정하였다. 항-MET 출발 항체 및 변이체에 대한 용융 온도(Tm) 값을 결정하였다. 여러 가지 변이체가 이들의 출발 항체와 유사한 용융 온도 값을 나타내는데, 이는 pH 조작을 통해 생성된 변이체가 이들의 상응하는 출발 항체(예를 들어 에미베투주맙, hucMET27Gv1.3, 또는 P3D12)와 비교하여 기능적으로 적절한 열 안정성을 유지할 수 있음을 확인할 수 있게 한다. 시험된 모든 변이체의 용융 온도가 이들의 상응하는 출발 항체(예를 들어 미르베툭시맙(mirvetuximab))의 용융 온도에서 10℃를 뺀 것과 같거나 더 높았으므로, 추가 분석을 위해 선택하였다.

[0290] 본원에서의 발견은, 표적 당 다수의 변이체가 낮은 pH에서 강화된 해리를 나타낸 다른 항원(예컨대 CLEC12a 및 2개의 다른 표적)에 대한 조작과 대조적이지만, (CLEC12a 및 2개의 다른 표적에 특이적으로 결합한) 이들 변이체의 유리한 pH-의존적 결합 특성에도 불구하고, 이들 변이체는 상응하는 출발 항체(예: 출발 항체)와 비교했을 때 세포 내재화 및 엔도리소좀 전달을 10% 미만으로 증가시켰다. (CLEC12a 및 2개의 다른 표적에 특이적으로 결합하는) 이들 변이체는 또한 상응하는 출발 항체(예: 출발 항체)와 유사한 생물물리학적 특성(예를 들어 항체 발현, 열 안정성, pH 7.4에서의 친화도 등)을 가졌는데, 이는 시험된 변이체의 생물물리학적 특성에 특이적이지 않았음을 (즉, 생물물리학적 특성이 pH 5.4에서의 강화된 해리와 무관함을) 확인하게 해 준다.

[0291] **실시예 38. MYT5351 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0292] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0293] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0294] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: “3중 힌지” 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0295] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0296] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 “LS” 치환).

[0297] 따라서, MYT5351은 서열번호 5를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 6을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 5, 서열번호 6 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 35의 중쇄와 서열번호 41의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 36의 중쇄와 서열번호 41의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 37의 중쇄와 서열번호 41의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 35의 중쇄와 서열번호 42의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 36의 중쇄와 서열번호 42의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 37의 중쇄와 서열번호 42의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 38의 중쇄와 서열번호 41의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 39의 중쇄와 서열번호 41의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및

A118C 치환(서열번호 40의 중쇄와 서열번호 41의 경쇄).

[0298] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0299] **실시예 39. MYT4313 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0300] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0301] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0302] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: “3중 힌지” 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0303] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0304] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 “LS” 치환).

[0305] 따라서, MYT4313은 서열번호 7을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 8을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 7, 서열번호 8 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 43의 중쇄와 서열번호 49의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 44의 중쇄와 서열번호 49의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 45의 중쇄와 서열번호 49의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 43의 중쇄와 서열번호 50의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 44의 중쇄와 서열번호 50의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 45의 중쇄와 서열번호 50의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 46의 중쇄와 서열번호 49의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 47의 중쇄와 서열번호 49의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 48의 중쇄와 서열번호 49의 경쇄).

[0306] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0307] **실시예 40. MYT4325 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0308] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0309] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자

연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0310] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0311] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0312] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0313] 따라서, MYT4325는 서열번호 9를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 10을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 9, 서열번호 10 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 51의 중쇄와 서열번호 57의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 51의 중쇄와 서열번호 57의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 51의 중쇄와 서열번호 57의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 51의 중쇄와 서열번호 58의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 52의 중쇄와 서열번호 58의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 53의 중쇄와 서열번호 58의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 54의 중쇄와 서열번호 57의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 55의 중쇄와 서열번호 57의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 56의 중쇄와 서열번호 57의 경쇄).

[0314] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0315] **실시예 41. MYT4826 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0316] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0317] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0318] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0319] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0320] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0321] 따라서, MYT4826은 서열번호 11를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 12를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 11, 서열번호 12 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 59의 중쇄와 서열번호 65의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 60의 중쇄와 서열번호 65의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 61의 중쇄와 서열번호 65의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 59의 중쇄와 서열번호 66의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 60의 중쇄와 서열번호 66의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 61의 중쇄와 서열번호 66의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 62의 중쇄와 서열번호 65의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 63의 중쇄와 서열번호 65의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 64의 중쇄와 서열번호 65의 경쇄).

[0322] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0323] **실시예 42. MYT4837 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0324] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0325] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0326] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0327] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0328] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0329] 따라서, MYT4837은 서열번호 13을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 14를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 13, 서열번호 14 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 67의 중쇄와 서열번호 73의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환

(서열번호 68의 중쇄와 서열번호 73의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 69의 중쇄와 서열번호 73의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 67의 중쇄와 서열번호 74의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 68의 중쇄와 서열번호 74의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 69의 중쇄와 서열번호 74의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 70의 중쇄와 서열번호 73의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 71의 중쇄와 서열번호 73의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 72의 중쇄와 서열번호 73의 경쇄).

[0330] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0331] **실시예 43. MYT4849 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0332] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0333] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0334] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: “3중 힌지” 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0335] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0336] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 “LS” 치환).

[0337] 따라서, MYT4849는 서열번호 15를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 16을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 15, 서열번호 16 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 75의 중쇄와 서열번호 81의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 76의 중쇄와 서열번호 81의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 77의 중쇄와 서열번호 81의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 75의 중쇄와 서열번호 82의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 76의 중쇄와 서열번호 82의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 77의 중쇄와 서열번호 82의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 78의 중쇄와 서열번호 11의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 79의 중쇄와 서열번호 81의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 80의 중쇄와 서열번호 81의 경쇄).

[0338] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0339] **실시예 44. MYT4942 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0340] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된

방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0341] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0342] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0343] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0344] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0345] 따라서, MYT4942는 서열번호 17을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 18을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 17, 서열번호 18 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 83의 중쇄와 서열번호 89의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 84의 중쇄와 서열번호 89의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 85의 중쇄와 서열번호 89의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 83의 중쇄와 서열번호 90의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 84의 중쇄와 서열번호 90의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 85의 중쇄와 서열번호 90의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 86의 중쇄와 서열번호 89의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 87의 중쇄와 서열번호 89의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 88의 중쇄와 서열번호 89의 경쇄).

[0346] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0347] **실시예 45. MYT5309 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0348] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0349] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0350] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의

치환).

[0351] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0352] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 “LS” 치환).

[0353] 따라서, MYT5309는 서열번호 19를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 20을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 19, 서열번호 20 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 91의 중쇄와 서열번호 97의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 92의 중쇄와 서열번호 97의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 93의 중쇄와 서열번호 97의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 91의 중쇄와 서열번호 98의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 92의 중쇄와 서열번호 98의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 93의 중쇄와 서열번호 98의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 94의 중쇄와 서열번호 97의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 95의 중쇄와 서열번호 97의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 96의 중쇄와 서열번호 97의 경쇄).

[0354] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0355] **실시예 46. MYT5344 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0356] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0357] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0358] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: “3중 힌지” 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0359] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0360] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서

류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0361] 따라서, MYT5344는 서열번호 21을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 22를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 21, 서열번호 22 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 99의 중쇄와 서열번호 105의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 100의 중쇄와 서열번호 105의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 101의 중쇄와 서열번호 105의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 99의 중쇄와 서열번호 106의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 100의 중쇄와 서열번호 106의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 101의 중쇄와 서열번호 106의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 102의 중쇄와 서열번호 105의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 103의 중쇄와 서열번호 105의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 104의 중쇄와 서열번호 105의 경쇄).

[0362] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0363] **실시예 47. MYT5367 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0364] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0365] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0366] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0367] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0368] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0369] 따라서, MYT5367은 서열번호 23을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 24를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 23, 서열번호 24 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 107의 중쇄와 서열번호 113의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 108의 중쇄와 서열번호 113의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 109의 중쇄와 서열번호 113의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 107의 중쇄와 서열번호 114의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 108의 중쇄와 서열번호 114의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 109의 중쇄와 서열번호 114의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 110의 중쇄와 서열번호 113의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 111의 중쇄와 서열번호 113의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 112의 중쇄와 서열번호 113의 경쇄).

[0370] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0371] **실시예 48. MYT4827 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0372] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0373] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0374] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: “3중 힌지” 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0375] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0376] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 “LS” 치환).

[0377] 따라서, MYT4827은 서열번호 25를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 26을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 25, 서열번호 26 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 115의 중쇄와 서열번호 121의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 116의 중쇄와 서열번호 121의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 117의 중쇄와 서열번호 121의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 115의 중쇄와 서열번호 122의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 116의 중쇄와 서열번호 122의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 117의 중쇄와 서열번호 122의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 118의 중쇄와 서열번호 121의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 119의 중쇄와 서열번호 121의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 120의 중쇄와 서열번호 121의 경쇄).

[0378] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0379] **실시예 49. MYT4312 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0380] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0381] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바

와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0382] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0383] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0384] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0385] 따라서, MYT4312는 서열번호 27을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 28을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 27, 서열번호 28 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 123의 중쇄와 서열번호 129의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 124의 중쇄와 서열번호 129의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 125의 중쇄와 서열번호 129의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 123의 중쇄와 서열번호 130의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 124의 중쇄와 서열번호 130의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 125의 중쇄와 서열번호 130의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 126의 중쇄와 서열번호 129의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 127의 중쇄와 서열번호 129의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 128의 중쇄와 서열번호 129의 경쇄).

[0386] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0387] **실시예 50. MYT4953 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0388] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0389] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0390] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0391] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0392] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입,

및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0393] 따라서, MYT4953는 서열번호 29를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 30을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 29, 서열번호 30 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 131의 중쇄와 서열번호 137의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 132의 중쇄와 서열번호 137의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 133의 중쇄와 서열번호 137의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 131의 중쇄와 서열번호 138의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 132의 중쇄와 서열번호 138의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 133의 중쇄와 서열번호 138의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 134의 중쇄와 서열번호 137의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 135의 중쇄와 서열번호 137의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 136의 중쇄와 서열번호 137의 경쇄).

[0394] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0395] **실시예 51. MYT4940 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0396] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0397] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0398] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0399] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0400] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0401] 따라서, MYT4940은 서열번호 31을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 32를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 31, 서열번호 32 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 139의 중쇄와 서열번호 145의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 140의 중쇄와 서열번호 145의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 141의 중쇄와 서열번호

145의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 139의 중쇄와 서열번호 146의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 140의 중쇄와 서열번호 146의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 141의 중쇄와 서열번호 146의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 142의 중쇄와 서열번호 145의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 143의 중쇄와 서열번호 145의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 144의 중쇄와 서열번호 145의 경쇄).

[0402] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0403] **실시예 52. MYT4888 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0404] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0405] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0406] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: “3중 힌지” 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0407] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0408] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 “LS” 치환).

[0409] 따라서, MYT4888은 서열번호 33을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 34를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 33, 서열번호 34 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 147의 중쇄와 서열번호 153의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 148의 중쇄와 서열번호 153의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 149의 중쇄와 서열번호 153의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 147의 중쇄와 서열번호 154의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 148의 중쇄와 서열번호 154의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 149의 중쇄와 서열번호 154의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 150의 중쇄와 서열번호 153의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 151의 중쇄와 서열번호 153의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 152의 중쇄와 서열번호 153의 경쇄).

[0410] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0411] **실시예 53. 텔리소투주맙 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0412] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-

like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0413] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0414] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0415] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0416] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 "YTE" 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0417] 불변 도메인 치환을 포함하는 텔리소투주맙 변이는 서열번호 159를 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 160을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 159, 서열번호 160 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 165의 중쇄와 서열번호 171의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 166의 중쇄와 서열번호 171의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 167의 중쇄와 서열번호 171의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 165의 중쇄와 서열번호 172의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 166의 중쇄와 서열번호 172의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 167의 중쇄와 서열번호 172의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 168의 중쇄와 서열번호 171의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 169의 중쇄와 서열번호 171의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 170의 중쇄와 서열번호 171의 경쇄).

[0418] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0419] **실시예 54. 에미베투주맙 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0420] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0421] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0422] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: "3중 힌지" 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의

치환).

[0423] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0424] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서 류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 “LS” 치환).

[0425] 불변 도메인 치환을 포함하는 에미베투주맙 변이는 서열번호 161을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 162를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 161, 서열번호 162 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 173의 중쇄와 서열번호 179의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 174의 중쇄와 서열번호 179의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 175의 중쇄와 서열번호 179의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 173의 중쇄와 서열번호 180의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 174의 중쇄와 서열번호 180의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 175의 중쇄와 서열번호 180의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 176의 중쇄와 서열번호 179의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 177의 중쇄와 서열번호 179의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 178의 중쇄와 서열번호 179의 경쇄).

[0426] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0427] **실시예 55. P3D12 항-cMET 불변 도메인 치환의 특성 분석**

[0428] 전술한 것과 같이 히스티딘 스캐닝을 수행하였는데, 여기서 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 추가 실험을 위해 소정의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 선택하였다.

[0429] 또한, 세포독성제 또는 세포증식 억제제를 항체에 접합하는 다양한 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 접합은 자연 발생 아미노산 위치 및/또는 도입된 (예를 들어, 조작된 아미노산) 위치에서 가능하다. 본원에서 논의된 바와 같이, 접합 부위를 항체 내로 도입하는 다양한 방법이 공지되어 있다.

[0430] 조작된 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: “3중 힌지” 접합 부위를 생성하기 위한 치환(예를 들어 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 105에서 리신에서 시스테인으로의 치환 및 아미노산 위치 106 및 108에서 트레오닌의 결실; 서열번호 155 또는 서열번호 189의 아미노산 위치 1에서 알라닌에서 시스테인으로의 치환; 및/또는 서열번호 157의 아미노산 위치 98에서 발린에서 시스테인으로의 치환).

[0431] 자연 발생 아미노산 접합 부위의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 서열번호 157의 아미노산 위치 103의 시스테인, 아미노산 위치 105에서 시스테인에서 리신으로의 치환, (iii) 아미노산 위치 109의 시스테인, 및/또는 아미노산 위치 112의 시스테인 및/또는 아미노산 위치 107의 시스테인.

[0432] 본원에서 제공된 항체는 변형된 불변 영역을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실은 본원에 제공된 항체 중 어느 하나의 불변 도메인(예: 불변 중쇄 및/또는 불변 경쇄) 내로 도입(예를 들어 조작)될 수 있다. 불변 영역에서의 아미노산 치환은, 예를 들어 항체의 반감기 연장을 포함하여, 항체에 대해 다양한 효과를 미칠 수 있다. 이러한 치환의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 아미노산 위치 135에서 메티오닌에서 티로신으로의 치환, 아미노산 위치 137에서 세린에서 트레오닌으로의 치환, 및 아미노산 위치 139에서 트레오닌에서 글루탐산으로의 치환(예를 들어 “YTE” 치환) 및 아미노산 위치 311에서 메티오닌에서

류신으로의 치환, 및 아미노산 위치 317에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환(예를 들어 "LS" 치환).

[0433] 불변 도메인 치환을 포함하는 P3D12 항-cMET 변이는 서열번호 163을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 164를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 다양한 변형된 불변 영역(예를 들어 변형된 중쇄 불변 영역, 변형된 경쇄 불변 영역)은 본원에 기술된 가변 사슬(예를 들어 서열번호 163, 서열번호 164 각각)과 조합될 수 있다. 다음은 이러한 중쇄 및 경쇄 조합을 나타낸다: 삼중 힌지 접합 단독(서열번호 181의 중쇄와 서열번호 187의 경쇄); 삼중 경첩 접합 및 LS 치환(서열번호 182의 중쇄와 서열번호 187의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환(서열번호 183의 중쇄와 서열번호 187의 경쇄); 삼중 힌지 접합 및 V205 치환(서열번호 181의 중쇄와 서열번호 188의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 V205 치환(서열번호 182의 중쇄와 서열번호 188의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 V205C 치환(서열번호 183의 중쇄와 서열번호 188의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 A118C 치환(서열번호 184의 중쇄와 서열번호 187의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 LS 치환 및 A118C 치환(서열번호 185의 중쇄와 서열번호 187의 경쇄); 삼중 힌지 치환 및 YTE 치환 및 A118C 치환(서열번호 186의 중쇄와 서열번호 187의 경쇄).

[0434] 상기 조합은 상기 실시예들에 기술된 검정 중 어느 하나에 의해 평가될 수 있다.

[0435] **실시예 56. pH 조작된 항체의 선택적 결합 친화도의 개선**

[0436] MET에 특이적인 pH-조작된 항체의 친화도 측정은 다양한 cMET 발현 범위를 갖는 세포주; Detroit-562 세포(ATCC; CCL-138), NCI-H1975(ATCC CRL-5908), 및 HUVEC(C2519A, Lonza) 상에서 FACS 분석에 의해 수행하였다. 본 연구를 위해 선택한 세포주를 상업적 공급원으로부터 입수하고 제조사 권장 조건을 사용하여 배양하였다. 친화도 실험에 사용하기 위한 모든 세포주는 입수 후 배양하고, 증식시키고, 계대 수가 비슷한 것끼리 동결보존하였다. 요약하자면, MET를 발현하는 세포를 100 μL 배지 중 96-웰 플레이트에 $1.0x10^5$개의 세포/웰로 도말하였다. pH 7.4의 200 μL의 FACS 완충액(3% 소 태아 혈청을 함유하는 1x PBS)으로 세포를 2회 세척한다. 정제된 단백질 샘플을 100 nM 내지 1 pM으로 적정하기 위해 pH 7.4의 FACS 완충액으로 희석하여, 세포에 첨가하고, 얼음 위에서 2시간 동안 결합시킨다. 1차 항체와 함께 인큐베이션한 후, 세포를 이전과 같이 2회 세척한 다음, 1:200으로 희석한 100 μl의 2차 염소 항-인간 AF488(IgG 교차 흡착된 다클론 2차 항체)을 pH 7.4의 FACS 완충액에 첨가하고, 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 2회 세척하고, 유세포 계측기(Accuri C6, BD Biosciences)를 이용해 결합을 판독한다. 결합은 2차 단독 대비 (평균 형광 강도로서의) FL1 신호의 이동으로서 관찰된다.

[0437] 높은 수준의 MET를 발현하는 Detroit-562 세포 및 낮은 수준의 MET를 발현하는 HUVEC 세포에 결합하는 부모 항체는 유사한 친화도를 나타냈다. 예상과 달리, MET에 특이적인 선택 pH-조작된 항체는 MET 발현 수준이 더 낮은 표적 세포인 HUVEC 세포보다 MET 발현 수준이 더 높은 표적 세포인 Detroit-562에 더 강력하게 결합한다. 여러 세포주에 대한 일련의 시험 물질에 대한 친화도는 표 1에 제시되어 있다. 따라서, pH 조작된 항체 작제물은 이들의 결합능에 있어서 부모 화합물과 구별되는데, 이들은 cMET 과발현 악성 종양을 치료함에 있어서, 선택된 항체에 대한 정상 간세포에 대해서는 결합이 감소하면서, 고발현 표적 세포에 대해서는 증가된 선택도로 번역될 것으로 예상할 수 있다.

표 1

[0438]

	pH 7.4에서의 친화도 (nM)			
가상 코드 #	**부모**	**Detroit-562 (125K/세포)**	**HUVEC (8K/세포)**	**배수 결합능**
MYT4305 (P3D12)	n/a	0.2925	0.2	0.7
MYT4813 (에미베투주맙)	n/a	0.5267	0.2	0.4
MYT4325	P3D12	0.9031	>200	>220
MYT5351	P3D12	0.4864	>100	>200
MYT5309	에미베투주맙	1.343	>200	>50
MYT4837	에미베투주맙	1.021	>100	>100

[0439] **실시예 57. MET에 특이적인 대조군 ADC와 비교했을 때 MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 증가된 반감기의 입증**

[0440] 본 발명에 의해 기술된, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 또 다른 양태는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC에 비해 혈청 반감기를 용이하게 증가시키는 이들의 능력일 수 있다. 이러한 특성을 입증하기 위해, 당업계에 알려진

방법을 사용해 MET에 특이적인 pH-조작된 ADC 및 MET에 특이적인 대조군 ADC를 사용하여 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 일련의 동물 연구를 수행한다(예를 들어 Gupta, P. 등의 문헌[(2016), mAbs, 8:5, 991-997]). 암컷 원숭이(시험 물질당 3마리)에게 MET에 특이적인 pH-조작된 ADC 또는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC의 볼루스를 2.7 mg/kg의 투여량으로 복재 정맥 주사를 통해 투여한다. 대안적으로, MET-결합 단백질의 여러 상이한 투여량을 여러 마리의 원숭이로 이루어진 군 전체에게 투여한다. 혈액 샘플은 투여 전, 투여 후 15분, 12시간, 2일, 3일, 4일, 7일, 10일, 14일, 17일, 21일, 및 28일차 시점에 말초 정맥 또는 대퇴 정맥을 통해 채취한다. 혈액 샘플을 당업계에 알려진 방법(예: ELISA)을 사용하여 MET에 특이적인 pH-조작된 ADC 또는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC의 존재에 대해 분석한다.

[0441] MET에 특이적인 pH-조작된 ADC 및 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC의 항체 농도를 시간의 함수로서 도표화한다. 데이터 분석 후, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC는 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC에 비해 상당히 긴 혈청 반감기를 갖는다는 것이 관찰될 수 있는데, 이에 의해 개선된 혈청 안정성 및 노출 프로파일을 입증할 수 있다.

[0442] **실시예 58. 마우스 이종이식 모델에서 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC 대비 MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 효능 증가**

[0443] MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 MET+ 종양에 대한 항종양 활성 강화는 MET+ 세포의 피하 이종이식 모델에서 입증될 수 있다. 실험을 위해, 5백만 개의 H1375 인간 폐 선암종 세포(파트##) 또는 H1975 인간 폐 선암종 세포(파트#)를 시험관 내에서 성장시키고, 암컷 면역결핍(예: CB.17 SCID Jax vs Charles liver part#) 마우스의 우측 옆구리에 마우스마다 피하 접종하였다. 추가로, 1천만 개의 Detroit 562 인간 인두 암종 세포(파트##)를 시험관 내에서 성장시키고, 암컷 무흉선 누드 마우스(NCr nu/nu, Jax/vs charles liver part#)의 우측 옆구리에 마우스마다 피하 접종하였다. 종양 크기는 H1375 및 H1975 이종이식편의 경우 100~150 mm^3로 일치하였고, Detroit-562 이종이식편의 경우 125~175 mm^3로 일치하였다. 종양의 길이(L)와 폭(W)은 전자 캘리퍼를 통해 측정하고, 부피는 다음 식에 따라 계산한다: V=L×W^2/2. MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 볼루스(4 mg/kg) 또는 MET에 특이적인 2 또는 4 mg의 대조군 항체 ADC를 꼬리 정맥을 통해 투여한다. 종양 성장 억제(TGI)와 종양 성장 지연(TGD) 및 생존은 MET에 특이적인 대조군 항체 ADC를 동일한 요법으로 투여한 것과 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC를 투여한 경우에 상당히 개선된다.

[0444] 임의로, 혈액 샘플은 2일차, 7일차, 14일차의 시점 각각에 각 군으로부터 하악 출혈을 통해 채취한다. 샘플을 가공하여 혈청을 수집하고, ELISA 또는 당업계에 알려진 다른 방법(예를 들어, 항-인간 IgG 항체 Jackson ImmunoResearch Labs, Cat# 109-006-006을 사용하는 PAC 검정 또는 MAC 검정; Fischer, S.K. 등의 문헌[(2012), mAbs, 4:5, 623-631])을 사용해 항체 농도를 정량화한다. MET에 특이적인 pH-조작된 항체 및 MET에 특이적인 대조군 항체의 항체 농도를 시간의 함수로서 도표화한다.

[0445] 임의로, 다양한 조직 내로 확산된 종양 세포는 희생시킨 동물에서 결정한다. 전이는 Schneider, T. 등의 문헌[Clin. Exp. Metas. 19 (2002) 571-582]에 따라 측정한다. 요약하자면, 조직을 채취하고, 실시간 PCR에 의해 인간 Alu 서열을 정량화한다. 실시간 PCR에 의해 정량화된 더 높은 인간 DNA 수준은 더 높은 수준의 전이에 상응한다. 인간 Alu 서열의 수준(종양 세포가 이차 조직 내로의 침윤한 것과 상관이 있음)은, MET에 특이적인 대조군 항체 ADC로 치료한 마우스와 비교했을 때, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC로 치료한 동물에서 상당히 낮은데, 이는 전이 감소에 상응한다. 대안적으로, MET에 특이적인 pH-조작된 ADC의 강화된 항종양 활성은 MET+ 환자 유래 이종이식 모델(예: Jackson Laboratory로부터 구입할 수 있음)에서 나타날 수 있다.

[0446] **실시예 59. pH 조작된 항-MET 항체의 세포 내재화 및 엔도리소좀 전달의 특성 분석**

[0447] 선택된 항-MET pH 조작된 항체 변이체를 U-87 MG 세포(MET+), SNU-5 세포(MET+), NCI-H1373 세포(MET+), NCI-H1573 세포(MET+), 및/또는 Detroit 562 세포(MET+)에서 내재화 및 엔도리소좀 전달에 대해 분석하였다. U-87 MG 세포(ATCC HTB-14), Detroit 562 세포(ATCC CCL-138), NCI-H1373 세포(ATCC CRL-5866), NCI-H1573 세포(ATCC CRL-5877), 또는 SNU-5 세포(ATCC CRL-5973)를 수집하고 EMEM 배지(U-87 MG 및 Detroit 562, ATCC; 30-2003), IMDM 배지(SNU-5, ATCC; 30-2005), 또는 RPMI 배지(NCI-H1373 및 NCI-H1573, ATCC 30-2001) 외에 GenClone 열 비활성화 소 태아 혈청(HI FBS) (Genesee Scientific; 25-514H)이 5% 포함된 RPMI 배지(NCI-H1573), 10% 포함된 RPMI 배지(U-87 MG, Detroit 562, NCI-H1373), 또는 20% 포함된 RPMI 배지(SNU-5)에 재현탁하였다. 트리판 블루 염색 및 Countess II FL 자동화 세포 계수기(Thermofisher; AMQAF1000)를 사용하여 세포 계수를 결정하였다. 그런 다음, 세포를 2,000,000개의 세포/mL로 희석하고, 50 μl/웰을 바닥이 편평한 96-웰 세포 배양 플레이트(Genesee Scientific; 25-109)에 시딩하였다. 항-MET pH 조작된 항체 변이체, 출발

항체, 대조군 IgG1 이소형 대조군(BP0297, Bioxcell), 및 비히클 대조군을 고유 배양 배지에서 희석한 다음, 3x 몰비의 Zenon pHrodo iFL 인간 IgG 표지 시약(ThermoFisher; Z25611)과 1:1로 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 세포를 1:1로 첨가하여 100 μL의 최종 부피를 만들었다. 세포, 항-MET 항체 변이체, 및 Zenon pHrodo iFL 인간 IgG 표지 시약의 혼합물을 37℃, 5% CO2에서 1~24시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 100 μL의 얼음처럼 차가운 유세포 계측(FC) 완충액(인산염 완충 식염수(PBS), pH 7.4 + 2 mM 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) + 2%(v/v) HI FBS)을 각 웰에 첨가한다. 그런 다음, 세포를 2000 rpm으로 4℃에서 2분 동안 회전시키고, 200 μL의 얼음처럼 차가운 FC 완충액으로 세척하고, 100 μL의 얼음처럼 차가운 FC 완충액에 재현탁하였다. BD Accuri C6 유세포 계측기를 사용해 평균 녹색 형광 강도를 검출하였다. 데이터는 Flowjo 분석 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. pHrodo 그린은 엔도솜 및 리소좀의 낮은 pH 환경에서 형광을 발하는 pH 민감성 염료이므로, 항체 내재화 및 엔도리소좀 전달을 정량화하는 데 사용할 수 있다. U-87 MG (MET+), Detroit 562 (MET+), SNU-5 (MET+), NCI-H1573 (MET+), 또는 NCI-H1373 (MET+) 세포에서, 여러 농도의 항-MET 출발 항체 및 변이체의 내재화 및 엔도리소좀 전달을 pHrodo 그린 평균 형광 강도에 의해 측정하였다. 여러 가지 pH 조작된 항-MET 항체 변이체는 이들의 상응하는 출발 항체 항체에 비해 증가된 평균 형광 강도를 나타냈는데, 이는 증가된 형광 또는 IgG1 이소형 대조군에 비해 증가된 형광에 의해 나타난 바와 같이, 낮은 pH에서의 증가된 해리가 내재화 및 세포 내부의 엔도리소좀 전달의 강화로 이어진다는 것을 입증한다. 각 막대의 상단에는, 각각의 pH 조작된 항-MET 항체 변이체별로 증가된 엔도리소좀 전달은, 변이체의 평균 형광 강도에서 IgG 대조군의 평균 형광 강도를 차감한 다음, 이를 변이체의 상응하는 출발 항체의 평균 형광 강도에서 IgG 대조군의 평균 형광 강도를 뺀 값으로 나눈 비율로서 정량화되어 있다.

[0448] MYT4826, MYT4827, MYT4837, MYT4325, MYT5351, MYT4312, MYT5309, MYT4849, MYTH4888, MYT5344, MYT4313, MYT5367, MYT4942, MYT4953, 및 MYT4940은 이들 각각의 대조군 항체에 비해 증가된 내재화 및 엔도리소좀 전달을 나타낸다.

[0449] 예를 들어, 텔리소투주맙의 항체 변이체인 MYT2040, MYT3609, MYT3611, 및 MYT3615는 텔리소투주맙(MYT0886)에 비해 증가된 내재화 및 엔도리소좀 전달을 나타낸다. 예를 들어, 에미베투주맙의 항체 변이체인 MYT2319, MYT2850, MYT2861, 및 MYT4326은 에미베투주맙에 비해 증가된 내재화 및 엔도리소좀 전달을 나타낸다. 예를 들어, P3D12의 항체 변이체인 MYT3698, MYT3735, MYT3740, MYT4247, 및 MYT4325는 P3D12에 비해 증가된 내재화 및 엔도리소좀 전달을 나타낸다. 추가 분석을 위해, 출발 항체에 비해 평균 형광 강도가 증가된 이러한 pH 조작된 항-MET 항체 변이체를 선택하였다.

[0450] **실시예 60. pH-조작된 MET 항체의 작제 및 스크리닝**

[0451] 다수의 MET-결합 단클론 항체가 문헌에 기술되어 있고, pH-의존적 결합을 조작하기 위한 템플릿으로서 사용될 수 있다(Wang J 등의 문헌[(2017) ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence, Clin Cancer Res, 23:992-1000]). 히스티딘 스캔을 통해 pH를 조작하기 위해 MYT4940, MYT4942, MYT4888, MYT4827, MYT4837, MYT4849, 및 MYT5309 MET-결합 단클론 항체를 선택하였다. 요약하자면, 중쇄 및 경쇄 내 CDR은 Kabat 등에 의해 기술된 방법(Kabat 등의 문헌[(1992) Sequences of Proteins of Immunological Interest, DIANE publishing) 및 IMGT에 기술된 방법(Lefranc MP의 문헌[(1999) "The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains" The Immunologist 7, 132-136)을 사용해 식별하였고, 각각의 CDR에 대해, Kabat 및 IMGT의 CDR 정의 중 하나 또는 둘 다에 속하는 잔기를 CDR 잔기로서 명명하였다. 출발 CDR 잔기가 히스티딘인 경우, 이를 알라닌으로 돌연변이시켰다. 2개 이상의 히스티딘 또는 알라닌 돌연변이를 갖는 항체 변이체는, 당업계에 알려진 방법을 사용해 Expi293 세포를 a) 하나의 경쇄 서열 변이체 또는 경쇄 조합 서열 변이체, 및 b) 하나의 중쇄 서열 변이체 또는 중쇄 조합 서열 변이체로 공동 형질감염시켜 생성하였다. 4일 동안 단백질을 발현시킨 후, 세포 배양 상청액을 수집하고, SDS-PAGE 분석에 의해 정량화하고, 변이체의 pH 의존성을 Octet RED 96e 기기를 이용해 바이오층 간섭(BLI)을 사용해 평가하였다. 요약하자면, SDS-PAGE 겔의 시각적 검사에 의해 결정된 변이체의 정성적 발현 수준에 기초하여 세포 배양 상청액을 희석하되, 고 발현 변이체의 경우 5 μL의 세포 배양 상청액을 195 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 중간 발현 변이체의 경우 25 μL의 세포 배양 상청액을 175 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하고, 저 발현 변이체의 경우 100 μL의 세포 배양 상청액을 100 μL의 1x PBST, pH 7.4에 희석하여, 센서 팁 상에 로딩하였다. 그런 다음, 희석된 상청액을 항-인간 Fc 센서(Forte Bio) 상에 포획하였다. 1X PBST(50 mM 인산칼륨 완충액 + 150mM NaCl + 0.05% Tween 20) pH 7.4를 사용하여 베이스라인을 확립하고, 센서를 1X PBST pH 7.4 중 50 nM의 MET(cMET, Sino Biological 카달로그 번호 10692-H08H)와 120초 동안 결합시켜 결합 곡선을 생성하였다. 해리 단계에서, 센서 상의 항체-항원

복합체를 1X PBST pH 7.4에 300 내지 600초 동안 노출시켰다. 전체적으로 별도의 조건에서 1xPBST pH 5.4를 사용해 베이스라인, 결합, 및 해리를 반복하였다. 베이스라인 및 결합에 대해서는 1xPBST, pH 7.4를 사용하고 해리에 대해서는 1xPBST, pH 5.4를 사용하여 추가의 조건을 수행하였다. pH 5.4 및 pH 7.4에서 출발 항체(치환 없음) 및 각각의 상응하는 항체 변이체에 대한 결합 및 해리 단계 곡선을 조사하여 두 가지 기준을 알아냈다: a) 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, 히스티딘 또는 알라인 치환으로 인해 pH 5.4에서 해리가 강화됨(예를 들어 koff 값이 더 높음); 및 b) pH 5.4에서의 항체 변이체 자체 및 출발 항체(치환 없음)와 비교했을 때, pH 7.4에서 해리가 감소함(예를 들어 koff 값이 더 낮음).

[0452] **기타 구현예**

[0453] 본 발명은 본 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용과 관련하여 설명되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범주에 의해 정의되는 본 발명의 범주를 예시하지만 이를 한정하지 않도록 의도된다는 것을 이해해야 한다. 다른 양태, 장점, 및 변형은 다음의 청구범위의 범주에 속한다.

[0454] **서열 부록**

[0455] 성숙한 인간 MET (서열번호 1)

[0456] ECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYY
DDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMF
LTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLA
RQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMG
QFSEVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPP
FVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNM
SIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSY
REDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPV
FKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSIS
TALLLLLGFFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSGDSDISS
PLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGIC
LRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVK
WMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYV
HVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVDTRPASFWETS

[0457] 성숙한 인간 MET를 암호화하는 cDNA (서열번호 2)

[0458] GAGTGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGTATCAGCTTCCCAACTTCACCGCGGAAACACCCATCCAGAATGTCATTCTACAT
GAGCATCACATTTTCCTTGGTGCCACTAACTACATTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACTGGGCCTGTGCTGGAACAC
CCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCAGCAAAGCCAATTTATCAGGAGGTGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTAGTTGTCGACACCTACTAT
GATGATCAACTCATTAGCTGTGGCAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAATCATACTGCTGACATACAGTCGGAGGTTCACTGC
ATATTCTCCCCACAGATAGAAGAGCCCAGCCAGTGTCCTGACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAAC
TTCTTTGTAGGCAATACCATAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGATATCAGTGAGAAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTT
TTGACGGACCAGTCCTACATTGATGTTTTACCTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAGCAACAATTTTATTTACTTCTTG
ACGGTCCAAAGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAATCAGGTTCTGTTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTG
GAGTGTATTCTCACAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCCACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGCAAGCCTGGGGCCCAGCTTGCT
AGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGTGTTCGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGTGTGCA
TTCCCTATCAAATATGTCAACGACTTCTTCAACAAGATCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTTACGGACCCAATCATGAGCACTGCTTT
AATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGCGCCGTGATGAAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGACTTATTCATGGGT
CAATTCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTATATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCTTGGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTG
GTTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGTGAATTTTCTCCTGGACTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATACATTAAACCAAAATGGC
TACACACTGGTTATCACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGCTTGGGCTGCAGACATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCC
TTTGTTCAGTGTGGCTGGTGCCACGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTGCAATCTACAAGGTT
TTCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGCTGGGACTTTGGATTTCGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGA
GTTCTCCTTGGAAATGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTGGTCCTGCCATGAATAAGCATTTCAATATG
TCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAATACAGTACATTCTCCTATGTGGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCTATGGCT
GGTGGCACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACCTAAACAGTGGGAATTCTAGACACATTTCAATTGGTGGAAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAAC

AGTATTCTTGAATGTTATACCCCAGCCCAAACCATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAGTTAC
CGTGAAGATCCCATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCACAATAACAGGTGTTGGGAAAAACCTGAATTCAGTTAGTGTC
CCGAGAATGGTCATAAATGTGCATGAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAACATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGTTGTACCACTCCTTCCCTG
CAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTTCATGTTAGATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTG
TTTAAGCCTTTTGAAAAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATATTGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTG
TTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACTTACATTCTGAAGCCGTTTTATGCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAAT
ATAGAGTGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCACAGGATTGATTGCTGGTGTTGTCTCAATATCA
ACAGCACTGTTATTACTACTTGGGTTTTTCCTGTGGCTGAAAAAGAGAAAGCAAATTAAAGATCTGGGCAGTGAATTAGTTCGCTACGATGCAAGAGTACAC
ACTCCTCATTTGGATAGGCTTGTAAGTGCCCGAAGTGTAAGCCCAACTACAGAAATGGTTTCAAATGAATCTGTAGACTACCGAGCTACTTTTCCAGAAGAT
CAGTTTCCTAATTCATCTCAGAACGGTTCATGCCGACAAGTGCAGTATCCTCTGACAGACATGTCCCCCATCCTAACTAGTGGGGACTCTGATATATCCAGT
CCATTACTGCAAAATACTGTCCACATTGACCTCAGTGCTCTAAATCCAGAGCTGGTCCAGGCAGTGCAGCATGTAGTGATTGGGCCCAGTAGCCTGATTGTG
CATTTCAATGAAGTCATAGGAAGAGGGCATTTTGGTTGTGTATATCATGGGACTTTGTTGGACAATGATGGCAAGAAAATTCACTGTGCTGTGAAATCCTTG
AACAGAATCACTGACATAGGAGAAGTTTCCCAATTTCTGACCGAGGGAATCATCATGAAAGATTTTAGTCATCCCAATGTCCTCTCGCTCCTGGGAATCTGC
CTGCGAAGTGAAGGGTCTCCGCTGGTGGTCCTACCATACATGAAACATGGAGATCTTCGAAATTTCATTCGAAATGAGACTCATAATCCAACTGTAAAAGAT
CTTATTGGCTTTGGTCTTCAAGTAGCCAAAGGCATGAAATATCTTGCAAGCAAAAAGTTTGTCCACAGAGACTTGGCTGCAAGAAACTGTATGCTGGATGAA
AAATTCACAGTCAAGGTTGCTGATTTTGGTCTTGCCAGAGACATGTATGATAAAGAATACTATAGTGTACACAACAAAACAGGTGCAAAGCTGCCAGTGAAG
TGGATGGCTTTGGAAAGTCTGCAAACTCAAAAGTTTACCACCAAGTCAGATGTGTGGTCCTTTGGCGTGCTCCTCTGGGAGCTGATGACAAGAGGAGCCCCA
CCTTATCCTGACGTAAACACCTTTGATATAACTGTTTACTTGTTGCAAGGGAGAAGACTCCTACAACCCGAATACTGCCCAGACCCCTTATATGAAGTAATG
CTAAAATGCTGGCACCCTAAAGCCGAAATGCGCCCATCCTTTTCTGAACTGGTGTCCCGGATATCAGCGATCTTCTCTACTTTCATTGGGGAGCACTATGTC
CATGTGAACGCTACTTATGTGAACGTAAAATGTGTCGCTCCGTATCCTTCTCTGTTGTCATCAGAAGATAACGCTGATGATGAGGTGGACACACGACCAGCC
TCCTTCTGGGAGACATCA

[0459] MET의 세포외 도메인 (서열번호 3)

[0460] ECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYY
DDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMF
LTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLA
RQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMG
QFSEVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPP
FVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNM
SIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSY
REDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPV
FKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFT

[0461] MET의 세포외 도메인을 암호화하는 cDNA (서열번호 4)

[0462] GAGTGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGTATCAGCTTCCCAACTTCACCGCGGAAACACCCATCCAGAATGTCATTCTACAT
GAGCATCACATTTTCCTTGGTGCCACTAACTACATTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACTGGGCCTGTGCTGGAACAC
CCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCAGCAAAGCCAATTTATCAGGAGGTGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTAGTTGTCGACACCTACTAT
GATGATCAACTCATTAGCTGTGGCAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAATCATACTGCTGACATACAGTCGGAGGTTCACTGC
ATATTCTCCCCACAGATAGAAGAGCCCAGCCAGTGTCCTGACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAAC
TTCTTTGTAGGCAATACCATAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGATATCAGTGAGAAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTT
TTGACGGACCAGTCCTACATTGATGTTTTACCTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAGCAACAATTTTATTTACTTCTTG
ACGGTCCAAAGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAATCAGGTTCTGTTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTG
GAGTGTATTCTCACAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCCACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGCAAGCCTGGGGCCCAGCTTGCT
AGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGTGTTCGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGTGTGCA
TTCCCTATCAAATATGTCAACGACTTCTTCAACAAGATCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTTACGGACCCAATCATGAGCACTGCTTT
AATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGCGCCGTGATGAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGACTTATTCATGGGT
CAATTCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTATATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCTTGGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTG
GTTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGTGAATTTTCTCCTGGACTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATACATTAAACCAAAATGGC
TACACACTGGTTATCACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGCTTGGGCTGCAGACATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCC
TTTGTTCAGTGTGGCTGGTGCCACGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTGCAATCTACAAGGTT
TTCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGCTGGGACTTTGGATTTCGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGA

GTTCTCCTTGGAAATGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTGGTCCTGCCATGAATAAGCATTTCAATATG
TCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAATACAGTACATTCTCCTATGTGGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCTATGGCT
GGTGGCACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACCTAAACAGTGGGAATTCTAGACACATTTCAATTGGTGGAAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAAC
AGTATTCTTGAATGTTATACCCCAGCCCAAACCATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAGTTAC
CGTGAAGATCCCATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCACAATAACAGGTGTTGGGAAAAACCTGAATTCAGTTAGTGTC
CCGAGAATGGTCATAAATGTGCATGAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAACATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGTTGTACCACTCCTTCCCTG
CAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTTCATGTTAGATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTG
TTTAAGCCTTTTGAAAAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATATTGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTG
TTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACTTACATTCTGAAGCCGTTTTATGCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAAT
ATAGAGTGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCACA

[0463] MYT5351 중쇄 가변 영역 (서열번호 5)

[0464] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0465] MYT5351 경쇄 가변 영역 (서열번호 6)

[0466] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSHSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIK

[0467] MYT4313 중쇄 가변 영역 (서열번호 7)

[0468] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0469] MYT4313 경쇄 가변 영역 (서열번호 8)

[0470] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIK

[0471] MYT4325 중쇄 가변 영역 (서열번호 9)

[0472] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSS

[0473] MYT4325 경쇄 가변 영역 (서열번호 10)

[0474] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIK

[0475] MYT4826 중쇄 가변 영역 (서열번호 11)

[0476] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0477] MYT4826 경쇄 가변 영역 (서열번호 12)

[0478] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIK

[0479] MYT4837 중쇄 가변 영역 (서열번호 13)

[0480] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0481] MYT4837 경쇄 가변 영역 (서열번호 14)

[0482] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIK

[0483] MYT4849 중쇄 가변 영역 (서열번호 15)

[0484] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL

DYWGQGTTVTVSS

[0485] MYT4849 경쇄 가변 영역 (서열번호 16)

[0486] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIHLHWYQQKPGKAPKLLIYHTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG TKVEIK

[0487] MYT4942 중쇄 가변 영역 (서열번호 17)

[0488] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT HEFDHWGQGTLVTVSS

[0489] MYT4942 경쇄 가변 영역 (서열번호 18)

[0490] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0491] MYT5309 중쇄 가변 영역 (서열번호 19)

[0492] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL DYWGQGTTVTVSS

[0493] MYT5309 경쇄 가변 영역 (서열번호 20)

[0494] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSGYPLTFGGG TKVEIK

[0495] MYT5344 중쇄 가변 영역 (서열번호 21)

[0496] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKHSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0497] MYT5344 경쇄 가변 영역 (서열번호 22)

[0498] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSHYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG TKLEIK

[0499] MYT5367 중쇄 가변 영역 (서열번호 23)

[0500] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0501] MYT5367 경쇄 가변 영역 (서열번호 24)

[0502] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSHYHPTFGSG TKLEIK

[0503] MYT4827 중쇄 가변 영역 (서열번호 25)

[0504] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL DYWGQGTTVTVSS

[0505] MYT4827 경쇄 가변 영역 (서열번호 26)

[0506] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG TKVEIK

[0507] MYT4312 중쇄 가변 영역 (서열번호 27)

[0508] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN YPLMHYWGQGTTVTVSS

[0509] MYT4312 경쇄 가변 영역 (서열번호 28)

[0510] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG TKLEIK

[0511] MYT4953 중쇄 가변 영역 (서열번호 29)

[0512] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSS

[0513] MYT4953 경쇄 가변 영역 (서열번호 30)

[0514] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIK

[0515] MYT4940 중쇄 가변 영역 (서열번호 31)

[0516] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDHWGQGTLVTVSS

[0517] MYT4940 경쇄 가변 영역 (서열번호 32)

[0518] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIK

[0519] MYT4888 중쇄 가변 영역 (서열번호 33)

[0520] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLHDYWGQGTTVTVSS

[0521] MYT4888 경쇄 가변 영역 (서열번호 34)

[0522] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIK

[0523] MYT5351 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 35)

[0524] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0525] MYT5351 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 36)

[0526] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0527] MYT5351 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 37)

[0528] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0529] MYT5351 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 38)

[0530] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0531] MYT5351 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 39)

[0532] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0533] MYT5351 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 40)

[0534] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0535] MYT5351 경쇄 (서열번호 41)

[0536] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSHSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0537] MYT5351 경쇄 (V205C) (서열번호 42)

[0538] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSHSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0539] MYT4313 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 43)

[0540] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0541] MYT4313 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 44)

[0542] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0543] MYT4313 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 45)

[0544] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0545] MYT4313 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 46)

[0546] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0547] MYT4313 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 47)

[0548] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0549] MYT4313 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 48)

[0550] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0551] MYT4313 경쇄 (서열번호 49)

[0552] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0553] MYT4313 경쇄 V205C (서열번호 50)

[0554] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0555] MYT4325 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 51)

[0556] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0557] MYT4325 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 52)

[0558] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0559] MYT4325 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 53)

[0560] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0561] MYT4325 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 54)

[0562] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0563] MYT4325 중쇄 (삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C) (서열번호 55)

[0564] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0565] MYT4325 중쇄 (삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C) (서열번호 56)

[0566] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0567] MYT4325 경쇄 (서열번호 57)

[0568] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0569] MYT4325 경쇄 V205C (서열번호 58)

[0570] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0571] MYT4826 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 59)

[0572] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0573] MYT4826 중쇄 (삼중 힌지 + LS 돌연변이) (서열번호 60)

[0574] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0575] MYT4826 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 61)

[0576] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0577] MYT4826 중쇄 삼중 힌지 단독 및 A118 (서열번호 62)

[0578] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0579] MYT4826 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 63)

[0580] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0581] MYT4826 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 64)

[0582] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0583] MYT4826 경쇄 (서열번호 65)

[0584] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0585] MYT4826 경쇄 V205C (서열번호 66)

[0586] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0587] MYT4837 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 67)

[0588] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0589] MYT4837 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 68)

[0590] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0591] MYT4837 중쇄 (삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 69)

[0592] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0593] MYT4837 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 70)

[0594] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0595] MYT4837 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 71)

[0596] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0597] MYT4837 중쇄 (삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 72)

[0598] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0599] MYT4837 경쇄 (서열번호 73)

[0600] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0601] MYT4837 경쇄 V205C (서열번호 74)

[0602] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0603] MYT4849 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 75)

[0604] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0605] MYT4849 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 76)

[0606] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0607] MYT4849 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 77)

[0608] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0609] MYT4849 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 78)

[0610] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0611] MYT4849 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 79)

[0612] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0613] MYT4849 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 80)

[0614] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0615] MYT4849 경쇄 (서열번호 81)

[0616] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIHLHWYQQKPGKAPKLLIYHTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0617] MYT4849 경쇄 V205C (서열번호 82)

[0618] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIHLHWYQQKPGKAPKLLIYHTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0619] MYT4942 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 83)

[0620] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0621] MYT4942 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 84)

[0622] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0623] MYT4942 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 85)

[0624] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0625] MYT4942 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 86)

[0626] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDHWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0627] MYT4942 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 87)

[0628] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDHWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0629] MYT4942 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 88)

[0630] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDHWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0631] MYT4942 경쇄 (서열번호 89)

[0632] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC**

[0633] MYT4942 경쇄 V205C (서열번호 90)

[0634] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPCTKSFNRGEC**

[0635] MYT5309 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 91)

[0636] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0637] MYT5309 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 92)

[0638] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0639] MYT5309 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 93)

[0640] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0641] MYT5309 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 94)

[0642] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0643] MYT5309 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 95)

[0644] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0645] MYT5309 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 96)

[0646] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0647] MYT5309 경쇄 (서열번호 97)

[0648] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0649] MYT5309 경쇄 V205C (서열번호 98)

[0650] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0651] MYT5344 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 99)

[0652] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKHSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0653] MYT5344 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 100)

[0654] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKHSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0655] MYT5344 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 101)

[0656] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKHSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0657] MYT5344 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 102)

[0658] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKHSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0659] MYT5344 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 103)

[0660] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKHSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0661] MYT5344 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 104)

[0662] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKHSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0663] MYT5344 경쇄 (서열번호 105)

[0664] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSHYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0665] MYT5344 경쇄 V205C (서열번호 106)

[0666] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSHYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0667] MYT5367 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 107)

[0668] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0669] MYT5367 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 108)

[0670] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0671] MYT5367 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 109)

[0672] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0673] MYT5367 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 110)

[0674] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0675] MYT5367 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 111)

[0676] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0677] MYT5367 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 112)

[0678] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0679] MYT5367 경쇄 (서열번호 113)

[0680] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSHYHPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0681] MYT5367 경쇄 V205C (서열번호 114)

[0682] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSHYHPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0683] MYT4827 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 115)

[0684] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0685] MYT4827 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 116)

[0686] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0687] MYT4827 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 117)

[0688] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0689] MYT4827 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 118)

[0690] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0691] MYT4827 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 119)

[0692] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0693] MYT4827 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 120)

[0694] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0695] MYT4827 경쇄 (서열번호 121)

[0696] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0697] MYT4827 경쇄 V205C (서열번호 122)

[0698] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0699] MYT4312 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 123)

[0700] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMHYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0701] MYT4312 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 124

[0702] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMHYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0703] MYT4312 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 125)

[0704] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMHYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0705] MYT4312 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 126)

[0706] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMHYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0707] MYT4312 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 127)

[0708] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMHYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0709] MYT4312 중쇄 (삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 128)

[0710] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMHYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0711] MYT4312 경쇄 (서열번호 129)

[0712] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0713] MYT4312 경쇄 V205C (서열번호 130)

[0714] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0715] MYT4953 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 131)

[0716] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0717] MYT4953 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 132)

[0718] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0719] MYT4953 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 133)

[0720] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0721] MYT4953 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 134)

[0722] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0723] MYT4953 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 135)

[0724] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0725] MYT4953 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 136)

[0726] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0727] MYT4953 경쇄 (서열번호 137)

[0728] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC**

[0729] MYT4953 경쇄 V205C (서열번호 138)

[0730] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPCTKSFNRGEC**

[0731] MYT4940 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 139)

[0732] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0733] MYT4940 중쇄 (삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 140)

[0734] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0735] MYT4940 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 141)

[0736] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0737] MYT4940 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 142)

[0738] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDHWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0739] MYT4940 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 143)

[0740] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDHWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0741] MYT4940 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 144)

[0742] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDHWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0743] MYT4940 경쇄 (서열번호 145)

[0744] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC**

[0745] MYT4940 경쇄 V205C (서열번호 146)

[0746] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPCTKSFNRGEC**

[0747] MYT4888 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 147)

[0748] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLHDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0749] MYT4888 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 (서열번호 148

[0750] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLHDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0751] MYT4888 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 (서열번호 149)

[0752] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLHDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0753] MYT4888 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 150)

[0754] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLHDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0755] MYT4888 중쇄 삼중 힌지 + LS 돌연변이 및 A118C (서열번호 151)

[0756] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLHDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0757] MYT4888 중쇄 삼중 힌지 + YTE 돌연변이 및 A118C (서열번호 152)

[0758] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLHDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0759] MYT4888 경쇄 (서열번호 153)

[0760] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0761] MYT4888 경쇄 V205C (서열번호 154)

[0762] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0763] 중쇄 불변 도메인 (서열번호 155)

[0764] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0765] 중쇄 불변 도메인 A118C (서열번호 156)

[0766] CSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0767] 경쇄 불변 도메인 (서열번호 157)

[0768] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC**

[0769] 경쇄 불변 도메인 V205C (서열번호 158)

[0770] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSF
NRGEC**

[0771] 텔리소투주맙 중쇄 가변 영역 (서열번호 159)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSS

[0772] 텔리소투주맙 경쇄 가변 영역 (서열번호 160)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIK

[0773] 에미베투주맙 중쇄 가변 영역 (서열번호 161)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0774] 에미베투주맙 경쇄 가변 영역 (서열번호 162)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIK

[0775] P3D12 항-cMET 중쇄 가변 영역 (서열번호 163)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0776] P3D12 항-cMET 경쇄 가변 영역 (서열번호 164)

[0777] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIK

[0778] 텔리소투주맙 중쇄 삼중 힌지 (서열번호 165)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0779] 텔리소투주맙 중쇄 삼중 힌지 + LS (서열번호 166)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0780] 텔리소투주맙 중쇄 삼중 힌지 + YTE (서열번호 167)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0781] 텔리소투주맙 중쇄 삼중 힌지 및 A118C (서열번호 168)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0782] 텔리소투주맙 중쇄 삼중 힌지 + LS 및 A118C (서열번호 169)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0783] 텔리소투주맙 중쇄 삼중 힌지 + YTE 및 A118C (서열번호 170)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0784] 텔리소투주맙 경쇄 (서열번호 171)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC**

[0785] 텔리소투주맙 경쇄 V205C (서열번호 172)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPCTKSFNRGEC**

[0786] 삼중 힌지를 갖는 에미베투주맙 중쇄 (서열번호 173)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0787] 삼중 힌지 및 LS를 갖는 에미베투주맙 중쇄 (서열번호 174)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0788] 삼중 힌지 및 YTE를 갖는 에미베투주맙 중쇄 (서열번호 175)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0789] 삼중 힌지 및 A118C를 갖는 에미베투주맙 중쇄 (서열번호 176)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0790] 삼중 힌지 및 LS 및 A118C를 갖는 에미베투주맙 중쇄 (서열번호 177)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0791] 삼중 힌지 및 YTE 및 A118C를 갖는 에미베투주맙 중쇄 (서열번호 178)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0792] 에미베투주맙 경쇄 (서열번호 179)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG

TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0793] 에미베투주맙 경쇄 V205C (서열번호 180)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0794] 삼중 힌지를 갖는 P3D12 항-cMET 중쇄 (서열번호 181)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0795] 삼중 힌지 및 LS를 갖는 P3D12 항-cMET 중쇄 (서열번호 182)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0796] 삼중 힌지 및 YTE를 갖는 P3D12 항-cMET 중쇄 (서열번호 183)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0797] 삼중 힌지 및 A118C를 갖는 P3D12 항-cMET 중쇄 (서열번호 184)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0798] 삼중 힌지 및 LS 및 A118C를 갖는 P3D12 항-cMET 중쇄 (서열번호 185)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG**

[0799] 삼중 힌지 및 YTE 및 A118C를 갖는 P3D12 항-cMET 중쇄 (서열번호 186)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0800] P3D12 항-cMET 경쇄 (서열번호 187)

[0801] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC**

[0802] P3D12 항-cMET 경쇄 V205C (서열번호 188)

[0803] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PCTKSFNRGEC**

[0804] 중쇄 불변 도메인 (서열번호 189)

[0805] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[0806] 경쇄 of 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1 (서열번호 190)

[0807] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIK

[0808] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#2의 경쇄 (서열번호 191)

[0809] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYAHSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIK

[0810] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#3의 경쇄 (서열번호 192)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIK

[0811] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 중쇄 (서열번호 193)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDYWGQGTLVTVSS

[0812] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#2의 중쇄 (서열번호 194)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDYWGQGTLVTVSS

[0813] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#3의 중쇄 (서열번호 195)

[0814] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSS

[0815] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#4의 중쇄 (서열번호 196)

[0816] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDHWGQGTLVTVSS

[0817] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#5의 중쇄 조합 (서열번호 197)

[0818] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT
TEFDYWGQGTLVTVSS

[0819] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#6의 중쇄 조합 (서열번호 198)

[0820] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
HEFDYWGQGTLVTVSS

[0821] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#7의 중쇄 조합 (서열번호 199)

[0822] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT
TEFDHWGQGTLVTVSS

[0823] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#8의 중쇄 조합 (서열번호 200)

[0824] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT

HEFDYWGQGTLVTVSS

[0825] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#9의 중쇄 조합 (서열번호 201)

[0826] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEIT HEFDHWGQGTLVTVSS

[0827] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#10의 중쇄 조합 (서열번호 202)

[0828] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT HEFDYWGQGTLVTVSS

[0829] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#11의 중쇄 조합 (서열번호 203)

[0830] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT TEFDHWGQGTLVTVSS

[0831] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#12의 중쇄 조합 (서열번호 204)

[0832] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHEIT HEFDHWGQGTLVTVSS

[0833] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 경쇄 조합 (서열번호 205)

[0834] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYAHSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0835] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#2의 경쇄 조합 (서열번호 206)

[0836] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYAHSFLHWYQQKPGQPPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0837] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#3의 경쇄 조합 (서열번호 207)

[0838] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYAHSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0839] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#4의 경쇄 조합 (서열번호 208)

[0840] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0841] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#5의 경쇄 조합 (서열번호 209)

[0842] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0843] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#6의 경쇄 조합 (서열번호 210)

[0844] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYHASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0845] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#7의 경쇄 조합 (서열번호 211)

[0846] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYAHSHLHWYQQKPGQPPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0847] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#8의 경쇄 조합 (서열번호 212)

[0848] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYAHSHLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0849] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#9의 경쇄 조합 (서열번호 213)

[0850] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYAHSFLHWYQQKPGQPPKLLIYHASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF GGGTKVEIK

[0851] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#10의 경쇄 조합 (서열번호 214)

[0852] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSHLHWYQQKPGQPPKLLIYHASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTF
GGGTKVEIK

[0853] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 경쇄 (서열번호 215)

[0854] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIHLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGG
TKVEIK

[0855] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 중쇄 (서열번호 216)

[0856] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVHPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0857] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#2의 중쇄 조합 (서열번호 217)

[0858] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVHPHRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0859] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#3의 중쇄 조합 (서열번호 218)

[0860] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVHPNRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0861] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#4의 중쇄 조합 (서열번호 219)

[0862] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0863] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#5의 중쇄 조합 (서열번호 220)

[0864] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVNPHRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSS

[0865] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#6의 중쇄 조합 (서열번호 221)

[0866] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVHPHRRHTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWL
DYWGQGTTVTVSS

[0867] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#7의 중쇄 조합 (서열번호 222)

[0868] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRVHPHRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARAHWL
DYWGQGTTVTVSS

[0869] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 경쇄 (서열번호 223)

[0870] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVHSGYPLTFGGG
TKVEIK

[0871] 에미베투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#2의 경쇄 (서열번호 224)

[0872] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQVYSGHPLTFGGG
TKVEIK

[0873] hucMET27Gv1.3 IgG의 중쇄 (서열번호 225)

[0874] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATINSNGVSIYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEIT
TEMDYWGQGTLVTVSS

[0875] hucMET27Gv1.3 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 경쇄 조합 (서열번호 226)

[0876] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDSYGNSHIHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEEHLTF
GQGTKVELK

[0877] P3D12 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 중쇄 (서열번호 227)

[0878] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMAWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0879] P3D12 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#2의 중쇄 (서열번호 228)

[0880] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHGN
YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0881] P3D12 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 중쇄 조합 (서열번호 229)

[0882] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTHTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMDYWGQGTTVTVSS

[0883] P3D12 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#2의 중쇄 조합 (서열번호 230)

[0884] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTHTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGYIKPSTDNTHYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGN
YPLMHYWGQGTTVTVSS

[0885] P3D12 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#3의 중쇄 조합 (서열번호 231)

[0886] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDWIGHIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGH
YPLMHYWGQGTTVTVSS

[0887] P3D12 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 경쇄 (서열번호 232)

[0888] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSSYPHTFGSG
TKLEIK

[0889] P3D12 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#1의 경쇄 조합 (서열번호 233)

[0890] QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISSLEAEDAASYFCHQWSHHHPTFGSG
TKLEIK

[0891] 텔리소투주맙 IgG 히스티딘 스캐닝 변이체#13의 중쇄 조합 (서열번호 234)

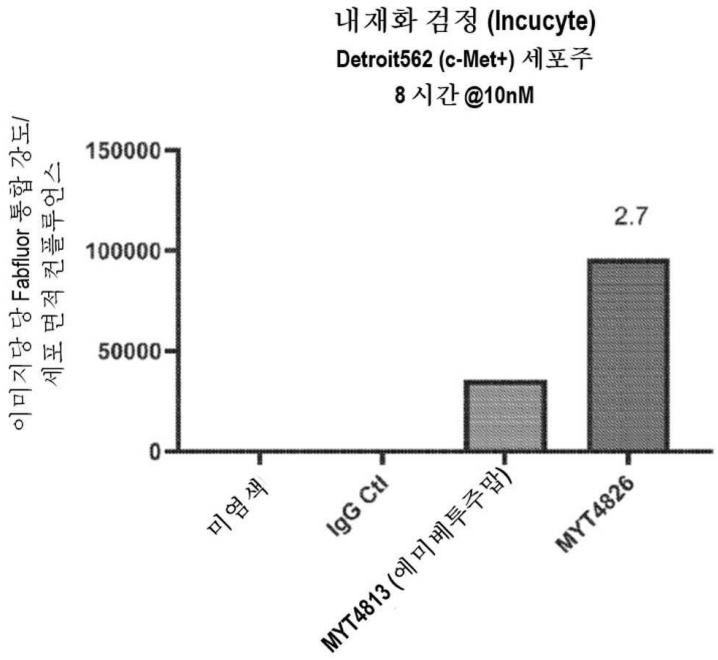
[0892] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAHSEIT
HEFDHWGQGTLVTVSS

[0893] hucMET27Gv1.3 IgG의 경쇄 (서열번호 235)

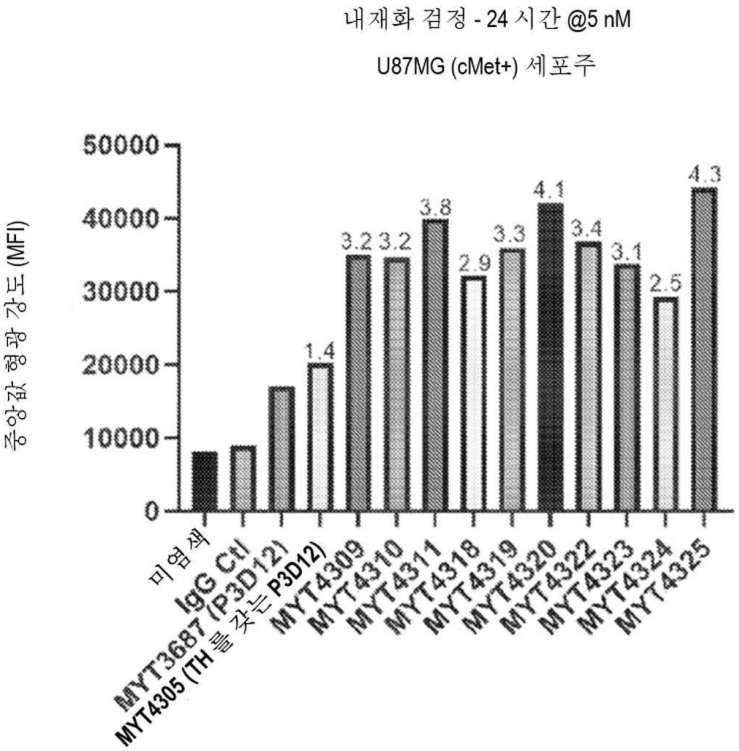
[0894] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEEPLTF
GQGTKVELK

도면

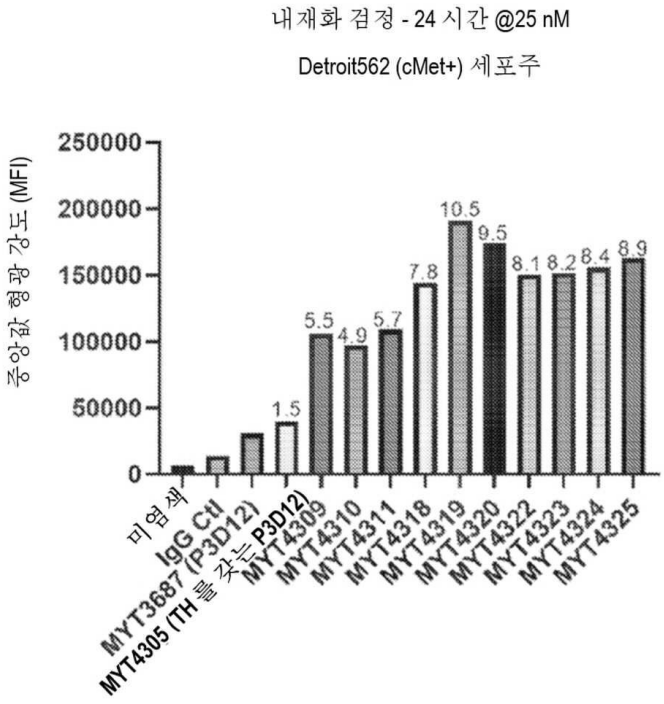
도면1a


내재화 검정 (Incucyte)
Detroit562 (c-Met+) 세포주
8 시간 @10nM
이미지당 당 Fabfluor 통합 강도/
세포 면적 컨플루언스
150000
100000
50000
0
2.7
미염색
IgG Ctl
MYT4813 (에미베투주맙)
MYT4826

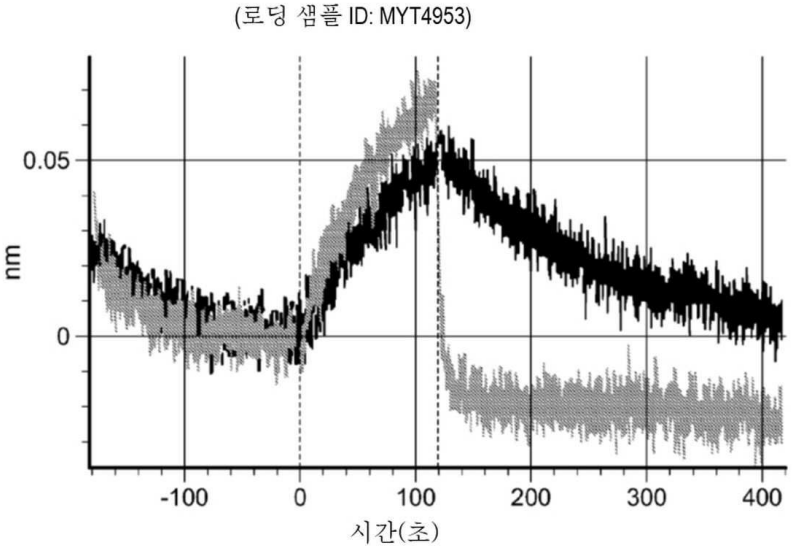
도면1b


내재화 검정 - 24 시간 @5 nM
U87MG (cMet+) 세포주
중앙값 형광 강도 (MFI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
1.4
3.2
3.2
3.8
2.9
3.3
4.1
3.4
3.1
2.5
4.3
미염색
IgG Ctl
MYT3687 (P3D12)
MYT4305 (TH 를 갖는 P3D12)
MYT4309
MYT4310
MYT4311
MYT4318
MYT4319
MYT4320
MYT4322
MYT4323
MYT4324
MYT4325

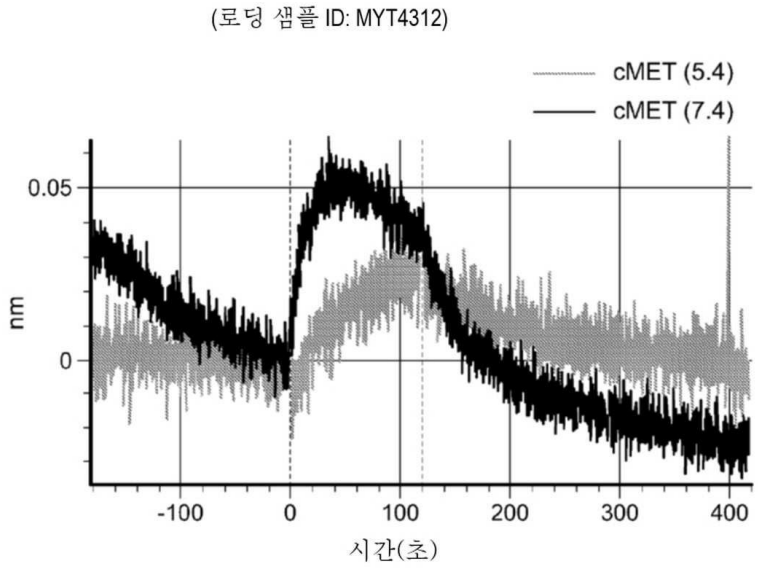
도면1c


내재화 검정 - 24 시간 @25 nM
Detroit562 (cMet+) 세포주
중앙값 형광 강도 (MFI)
250000
200000
150000
100000
50000
0
1.5
5.5
4.9
5.7
7.8
10.5
9.5
8.1
8.2
8.4
8.9
미염색
IgG Ctl
MYT3687 (P3D12)
MYT4305 (TH 를 갖는 P3D12)
MYT4309
MYT4310
MYT4311
MYT4318
MYT4319
MYT4320
MYT4322
MYT4323
MYT4324
MYT4325

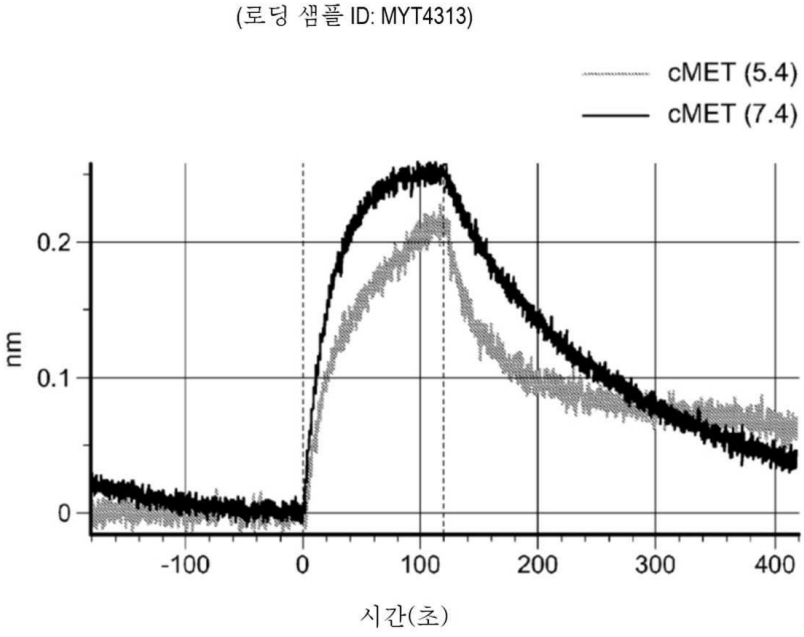
도면2


(로딩 샘플 ID: MYT4953)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
시간(초)

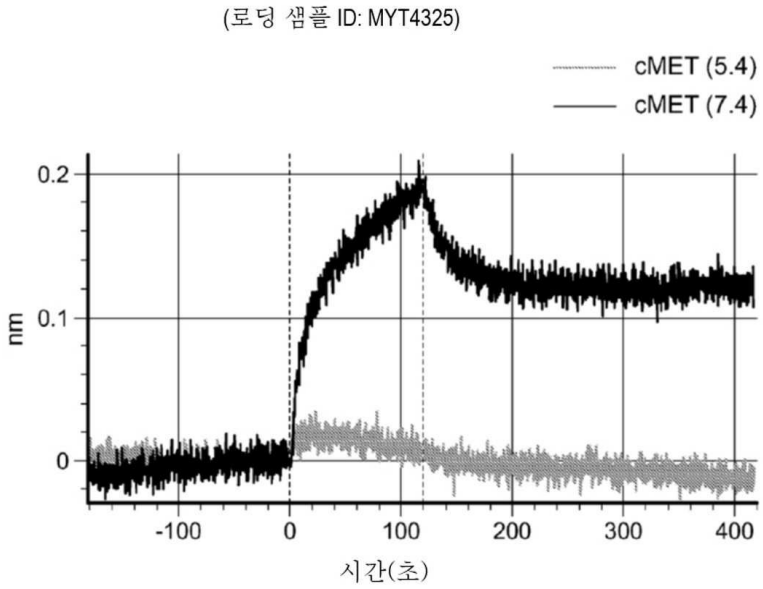
도면3a


(로딩 샘플 ID: MYT4312)
cMET (5.4)
cMET (7.4)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
시간(초)

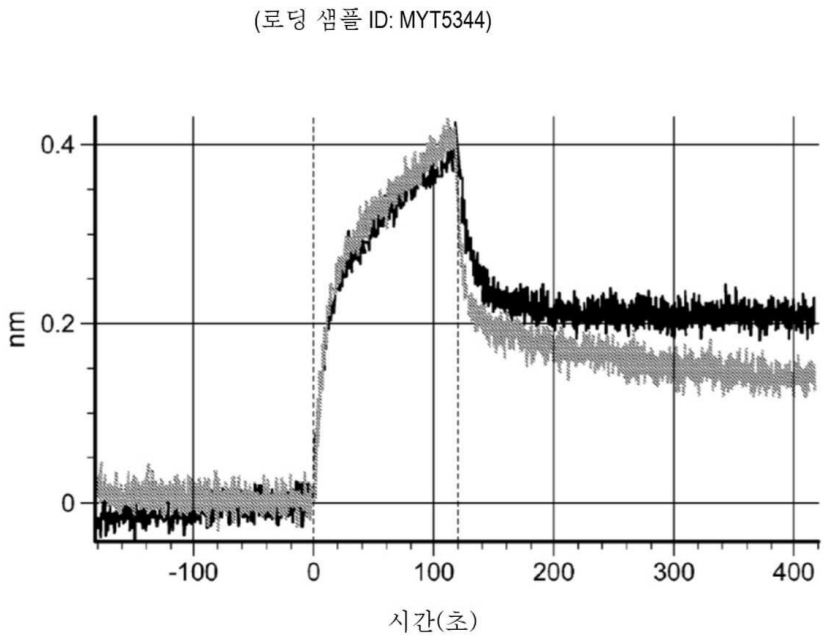
도면3b


(로딩 샘플 ID: MYT4313)
cMET (5.4)
cMET (7.4)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
시간(초)

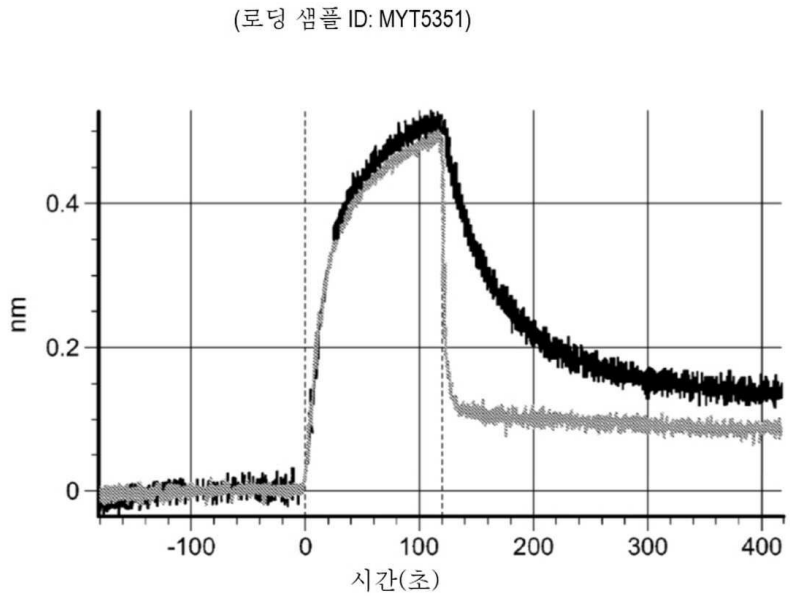
도면3c


(로딩 샘플 ID: MYT4325)
cMET (5.4)
cMET (7.4)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
시간(초)

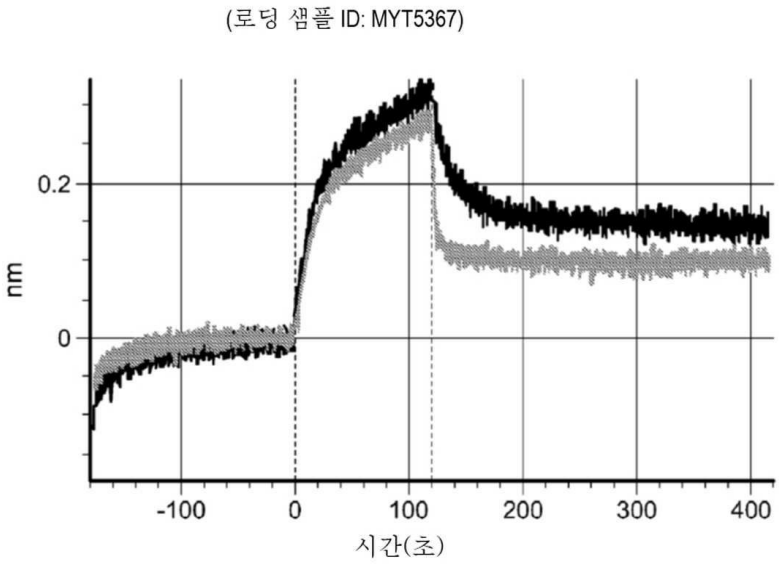
도면4a


(로딩 샘플 ID: MYT5344)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
시간(초)

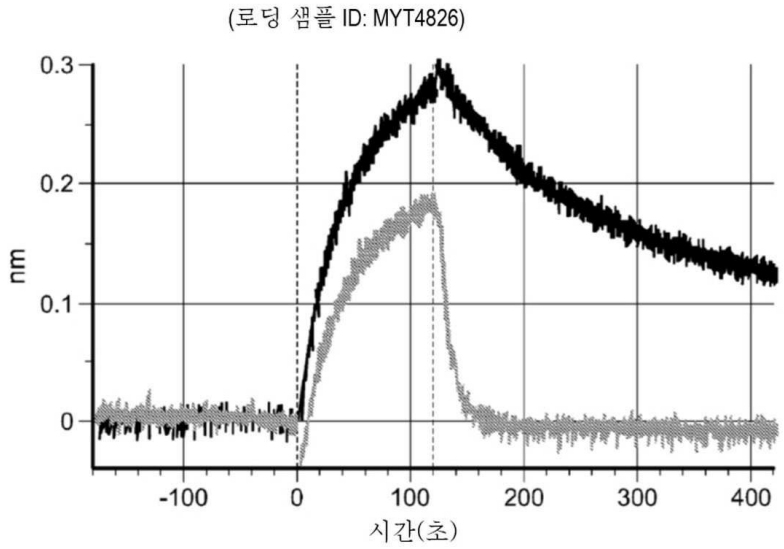
도면4b


(로딩 샘플 ID: MYT5351)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
시간(초)

도면4c


(로딩 샘플 ID: MYT5367)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
시간(초)

도면4d



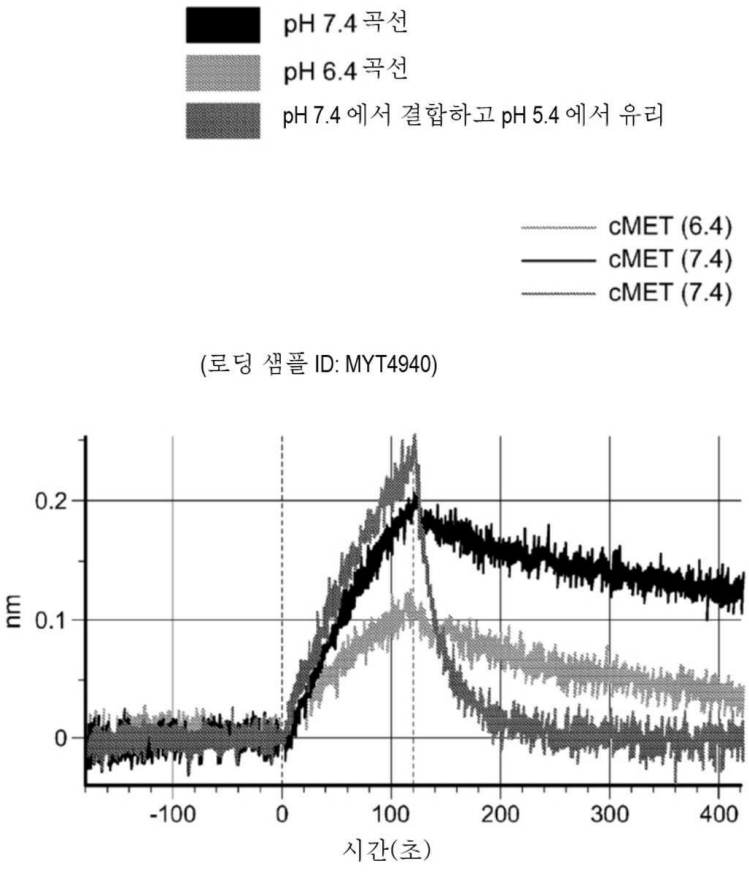
도면5

MYT #	가변 중쇄		가변 경쇄	
MYT5351	서열번호	5	서열번호	6
MYT4313	서열번호	7	서열번호	8
MYT4325	서열번호	9	서열번호	10
MYT4826	서열번호	11	서열번호	12
MYT4837	서열번호	13	서열번호	14
MYT4849	서열번호	15	서열번호	16
MYT4942	서열번호	17	서열번호	18
MYT5309	서열번호	19	서열번호	20
MYT5344	서열번호	21	서열번호	22
MYT5367	서열번호	23	서열번호	24
MYT4827	서열번호	25	서열번호	26
MYT4312	서열번호	27	서열번호	28
MYT4953	서열번호	29	서열번호	30
MYT4940	서열번호	31	서열번호	32
MYT4888	서열번호	33	서열번호	34
MYT2040	서열번호	159	서열번호	18
MYT3463	서열번호	17	서열번호	190
MYT3477	서열번호	17	서열번호	191
MYT3491	서열번호	17	서열번호	192
MYT3603	서열번호	17	서열번호	193
MYT3604	서열번호	194	서열번호	193
MYT3605	서열번호	195	서열번호	193
MYT3606	서열번호	196	서열번호	193
MYT3607	서열번호	197	서열번호	193
MYT3608	서열번호	198	서열번호	193
MYT3609	서열번호	199	서열번호	193
MYT3610	서열번호	200	서열번호	193
MYT3611	서열번호	31	서열번호	193
MYT3612	서열번호	201	서열번호	193
MYT3613	서열번호	202	서열번호	193
MYT3614	서열번호	203	서열번호	193
MYT3615	서열번호	17	서열번호	193
MYT3616	서열번호	204	서열번호	193
MYT4211	서열번호	17	서열번호	205
MYT4212	서열번호	17	서열번호	206
MYT4213	서열번호	17	서열번호	207
MYT4214	서열번호	17	서열번호	208
MYT4215	서열번호	17	서열번호	209
MYT4216	서열번호	17	서열번호	210
MYT4217	서열번호	17	서열번호	211
MYT4218	서열번호	17	서열번호	212
MYT4219	서열번호	17	서열번호	213
MYT4220	서열번호	17	서열번호	214
MYT2319	서열번호	19	서열번호	12
MYT3978	서열번호	15	서열번호	20
MYT2850	서열번호	11	서열번호	12
MYT2861	서열번호	13	서열번호	12
MYT4326	서열번호	15	서열번호	16
MYT3999	서열번호	19	서열번호	215
MYT4001	서열번호	1	서열번호	15
MYT4007	서열번호	13	서열번호	15
MYT4010	서열번호	19	서열번호	20
MYT4011	서열번호	216	서열번호	20
MYT4012	서열번호	11	서열번호	20
MYT4013	서열번호	25	서열번호	20
MYT4014	서열번호	217	서열번호	20
MYT4015	서열번호	218	서열번호	20
MYT4016	서열번호	219	서열번호	20
MYT4017	서열번호	220	서열번호	20
MYT4018	서열번호	13	서열번호	20
MYT4019	서열번호	221	서열번호	20
MYT4020	서열번호	222	서열번호	20
MYT4021	서열번호	19	서열번호	223
MYT4023	서열번호	11	서열번호	223
MYT4029	서열번호	13	서열번호	223
MYT4032	서열번호	19	서열번호	224
MYT4034	서열번호	11	서열번호	224
MYT4040	서열번호	13	서열번호	224
MYT4230	서열번호	225	서열번호	226
MYT3698	서열번호	5	서열번호	8
MYT3701	서열번호	21	서열번호	8
MYT3735	서열번호	163	서열번호	22
MYT3740	서열번호	163	서열번호	6
MYT4313	서열번호	7	서열번호	8
MYT4325	서열번호	9	서열번호	10
MYT4247	서열번호	163	서열번호	24
MYT5342	서열번호	227	서열번호	22
MYT5343	서열번호	5	서열번호	22
MYT5344	서열번호	21	서열번호	22
MYT5345	서열번호	228	서열번호	22
MYT5346	서열번호	229	서열번호	22
MYT5347	서열번호	230	서열번호	22
MYT5348	서열번호	231	서열번호	22
MYT5349	서열번호	9	서열번호	22
MYT5350	서열번호	227	서열번호	6
MYT5351	서열번호	5	서열번호	6
MYT5352	서열번호	21	서열번호	6
MYT5353	서열번호	228	서열번호	6
MYT5354	서열번호	229	서열번호	6
MYT5355	서열번호	230	서열번호	6
MYT5356	서열번호	231	서열번호	6
MYT5357	서열번호	9	서열번호	6
MYT5359	서열번호	5	서열번호	232
MYT5360	서열번호	21	서열번호	232
MYT5365	서열번호	9	서열번호	232
MYT5366	서열번호	227	서열번호	24
MYT5367	서열번호	5	서열번호	24
MYT5368	서열번호	21	서열번호	24
MYT5369	서열번호	228	서열번호	24
MYT5370	서열번호	229	서열번호	24
MYT5371	서열번호	230	서열번호	24
MYT5372	서열번호	231	서열번호	24
MYT5373	서열번호	9	서열번호	24
MYT5375	서열번호	5	서열번호	233
MYT5376	서열번호	21	서열번호	233
MYT5381	서열번호	9	서열번호	233
MYT4894	서열번호	159	서열번호	160
MYT4970	서열번호	234	서열번호	160
MYT3617	서열번호	225	서열번호	235

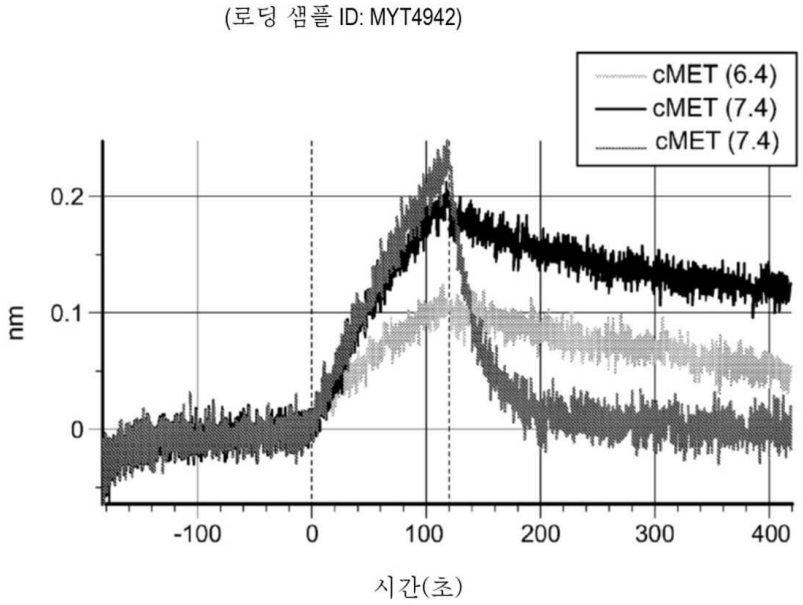
도면6

후보 명칭	50mL 배양물로부터 정제 후 단백질 수율 (mg)	내재화 검정에서 상응하는 대조군 대비 배수 변화(24 시간, 10nM 항체, Detroit 562 세포)
MYT4826	0.52	5.00
MYT4827	0.53	4.49
MYT4837	0.54	4.22
MYT4325	0.75	4.19
MYT5351	0.33	3.82
MYT4312	0.29	3.81
MYT5309	0.42	3.52
MYT4849	1.68	3.06
MYT4888	0.40	3.01
MYT5344	1.21	2.96
MYT4313	0.58	2.94
MYT5367	0.22	2.86
MYT4942	0.73	2.03
MYT4953	1.26	1.95
MYT4940	0.57	1.79

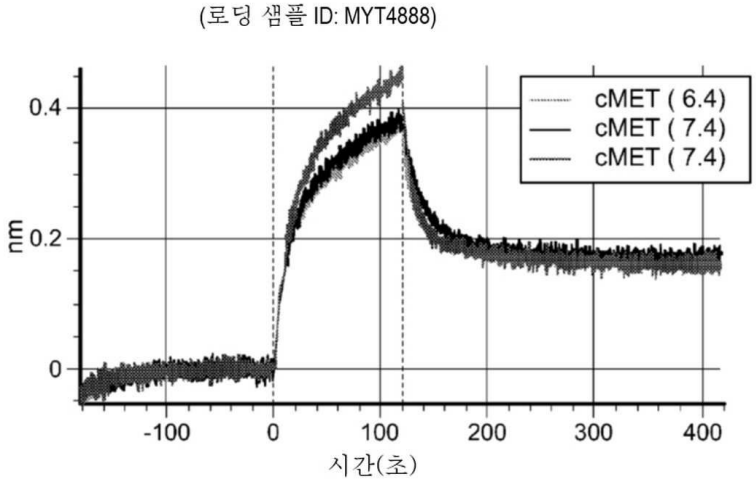
도면7a



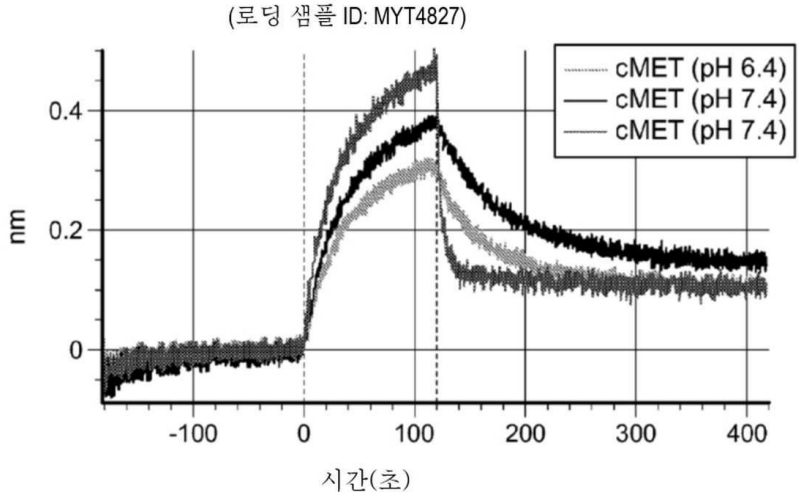
도면7b



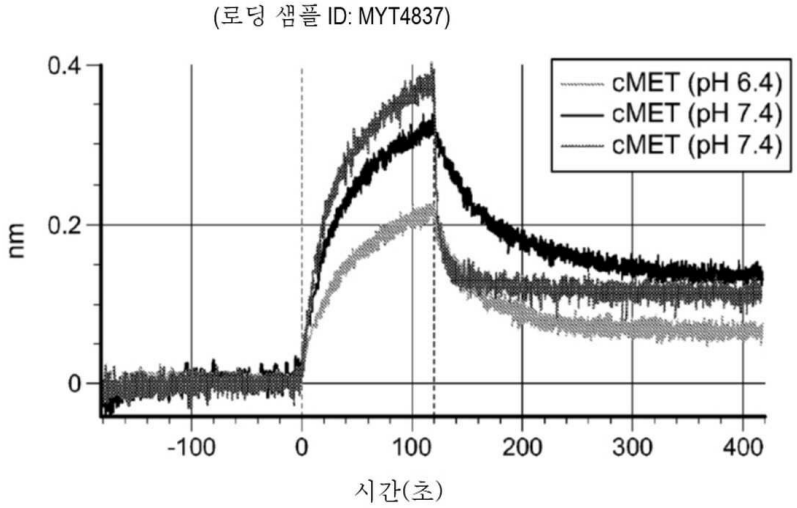
도면7c



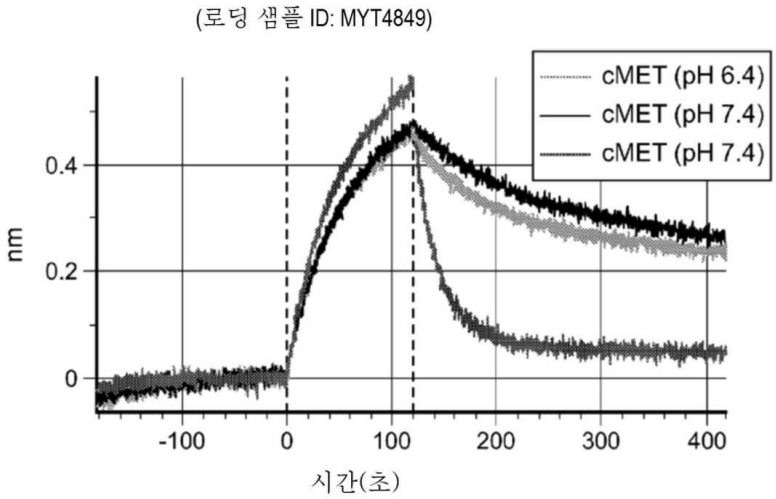
도면7d



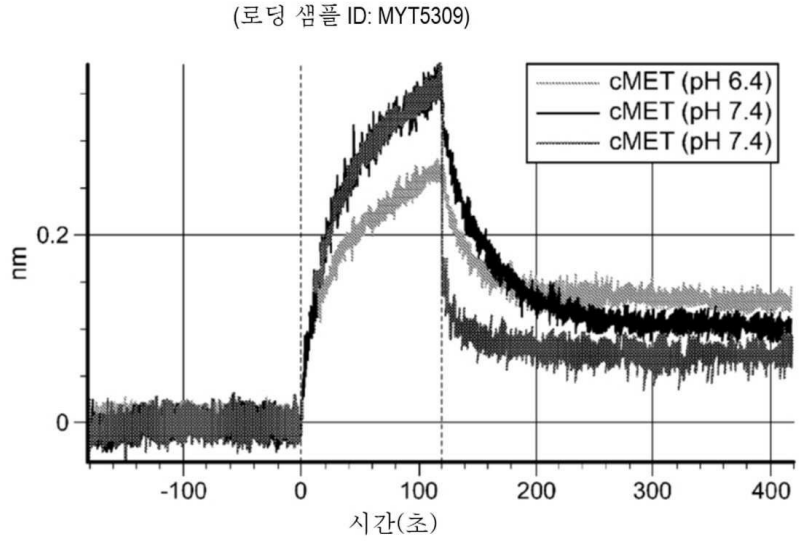
도면7e



도면7f



도면7g



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Mythic Therapeutics, Inc.

<120> ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> 45395-0044WO1

<150> 63/145,348

<151> 2021-02-03

<160> 235

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1366

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Cys Lys Glu Ala Leu Ala Lys Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys
1 5 10 15

Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Ile
20 25 30

Leu His Glu His His Ile Phe Leu Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val
35 40 45

Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro
50 55 60

Val Leu Glu His Pro Asp Cys Phe Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys
65 70 75 80

Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu
85 90 95

Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val
100 105 110

Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His Val Phe Pro His Asn His Thr Ala
115 120 125

Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys Ile Phe Ser Pro Gln Ile Glu Glu
130 135 140

Pro Ser Gln Cys Pro Asp Cys Val Val Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val
145 150 155 160

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

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

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

Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro
355 360 365
Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly
370 375 380
Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr Arg Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu

385 390 395 400

Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly Gln Phe Ser Glu Val Leu Leu Thr

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Thr Pro His Val Asn Phe Leu Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro

450 455 460

Glu Val Ile Val Glu His Thr Leu Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val

465 470 475 480

Ile Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys

485 490 495

Arg His Phe Gln Ser Cys Ser Gln Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val

500 505 510

Gln Cys Gly Trp Cys His Asp Lys Cys Val Arg Ser Glu Glu Cys Leu

515 520 525

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

530 535 540

Phe Pro Asn Ser Ala Pro Leu Glu Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Cys

545 550 555 560

Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg Arg Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys

565 570 575

Thr Arg Val Leu Leu Gly Asn Glu Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu

580 585 590

Ser Thr Met Asn Thr Leu Lys Cys Thr Val Gly Pro Ala Met Asn Lys

595 600 605

His Phe Asn Met Ser Ile Ile Ile Ser Asn Gly His Gly Thr Thr Gln

610 615 620

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

625 630 635 640

Lys Tyr Gly Pro Met Ala Gly Gly Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Asn
645 650 655
Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg His Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr
660 665 670

Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asn Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro
675 680 685
Ala Gln Thr Ile Ser Thr Glu Phe Ala Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu
690 695 700
Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ile Phe Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Val
705 710 715 720
Tyr Glu Ile His Pro Thr Lys Ser Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile
725 730 735

Thr Gly Val Gly Lys Asn Leu Asn Ser Val Ser Val Pro Arg Met Val
740 745 750
Ile Asn Val His Glu Ala Gly Arg Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His
755 760 765
Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile Cys Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln
770 775 780
Leu Asn Leu Gln Leu Pro Leu Lys Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp
785 790 795 800

Gly Ile Leu Ser Lys Tyr Phe Asp Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val
805 810 815
Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro Val Met Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn
820 825 830
Val Leu Glu Ile Lys Gly Asn Asp Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly
835 840 845
Glu Val Leu Lys Val Gly Asn Lys Ser Cys Glu Asn Ile His Leu His
850 855 860

Ser Glu Ala Val Leu Cys Thr Val Pro Asn Asp Leu Leu Lys Leu Asn
865 870 875 880
Ser Glu Leu Asn Ile Glu Trp Lys Gln Ala Ile Ser Ser Thr Val Leu

885 890 895

Gly Lys Val Ile Val Gln Pro Asp Gln Asn Phe Thr Gly Leu Ile Ala

900 905 910

Gly Val Val Ser Ile Ser Thr Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Phe Phe

915 920 925

Leu Trp Leu Lys Lys Arg Lys Gln Ile Lys Asp Leu Gly Ser Glu Leu

930 935 940

Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val His Thr Pro His Leu Asp Arg Leu Val

945 950 955 960

Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro Thr Thr Glu Met Val Ser Asn Glu Ser

965 970 975

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

980 985 990

Gln Asn Gly Ser Cys Arg Gln Val Gln Tyr Pro Leu Thr Asp Met Ser

995 1000 1005

Pro Ile Leu Thr Ser Gly Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu

1010 1015 1020

Gln Asn Thr Val His Ile Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu

1025 1030 1035

Val Gln Ala Val Gln His Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile

1040 1045 1050

Val His Phe Asn Glu Val Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val

1055 1060 1065

Tyr His Gly Thr Leu Leu Asp Asn Asp Gly Lys Lys Ile His Cys

1070 1075 1080

Ala Val Lys Ser Leu Asn Arg Ile Thr Asp Ile Gly Glu Val Ser

1085 1090 1095

Gln Phe Leu Thr Glu Gly Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro

1100 1105 1110

Asn Val Leu Ser Leu Leu Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser

1115 1120 1125

Pro Leu Val Val Leu Pro Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn
1130 1135 1140
Phe Ile Arg Asn Glu Thr His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile
1145 1150 1155
Gly Phe Gly Leu Gln Val Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser
1160 1165 1170

Lys Lys Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu
1175 1180 1185
Asp Glu Lys Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg
1190 1195 1200
Asp Met Tyr Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val His Asn Lys Thr Gly
1205 1210 1215
Ala Lys Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr
1220 1225 1230

Gln Lys Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu
1235 1240 1245
Leu Trp Glu Leu Met Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro Asp Val
1250 1255 1260
Asn Thr Phe Asp Ile Thr Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg Arg Leu
1265 1270 1275
Leu Gln Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met Leu
1280 1285 1290

Lys Cys Trp His Pro Lys Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu
1295 1300 1305
Leu Val Ser Arg Ile Ser Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu
1310 1315 1320
His Tyr Val His Val Asn Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val
1325 1330 1335
Ala Pro Tyr Pro Ser Leu Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp
1340 1345 1350

Glu Val Asp Thr Arg Pro Ala Ser Phe Trp Glu Thr Ser

1355 1360 1365

<210> 2

<211> 4098

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gagtgtaaag aggcactagc aaagtccgag atgaatgtga atatgaagta tcagcttccc 60

aacttcaccg cggaaacacc catccagaat gtcattctac atgagcatca cattttcctt 120

ggtgccacta actacattta tgttttaaat gaggaagacc ttcagaaggt tgctgagtac 180

aagactgggc ctgtgctgga acacccagat tgtttcccat gtcaggactg cagcagcaaa 240

gccaatttat caggaggtgt ttggaaagat aacatcaaca tggctctagt tgtcgacacc 300

tactatgatg atcaactcat tagctgtggc agcgtcaaca gagggacctg ccagcgacat 360

gtctttcccc acaatcatac tgctgacata cagtcggagg ttcactgcat attctcccca 420

cagatagaag agcccagcca gtgtcctgac tgtgtggtga gcgccctggg agccaaagtc 480

ctttcatctg taaaggaccg gttcatcaac ttctttgtag gcaataccat aaattcttct 540

tatttcccag atcatccatt gcattcgata tcagtgagaa ggctaaagga aacgaaagat 600

ggttttatgt ttttgacgga ccagtcctac attgatgttt tacctgagtt cagagattct 660

taccccatta agtatgtcca tgcctttgaa agcaacaatt ttatttactt cttgacggtc 720

caaagggaaa ctctagatgc tcagactttt cacacaagaa taatcaggtt ctgttccata 780

aactctggat tgcattccta catggaaatg cctctggagt gtattctcac agaaaagaga 840

aaaaagagat ccacaaagaa ggaagtgttt aatatacttc aggctgcgta tgtcagcaag 900

cctggggccc agcttgctag acaaatagga gccagcctga atgatgacat tcttttcggg 960

gtgttcgcac aaagcaagcc agattctgcc gaaccaatgg atcgatctgc catgtgtgca 1020

ttccctatca aatatgtcaa cgacttcttc aacaagatcg tcaacaaaaa caatgtgaga 1080

tgtctccagc atttttacgg acccaatcat gagcactgct ttaataggac acttctgaga 1140

aattcatcag gctgtgaagc gcgccgtgat gaatatcgaa cagagtttac cacagctttg 1200

cagcgcgttg acttattcat gggtcaattc agcgaagtcc tcttaacatc tatatccacc 1260

ttcattaaag gagacctcac catagctaat cttgggacat cagagggtcg cttcatgcag 1320

gttgtggttt ctcgatcagg accatcaacc cctcatgtga attttctcct ggactcccat 1380

ccagtgtctc cagaagtgat tgtggagcat acattaaacc aaaatggcta cacactggtt 1440

atcactggga agaagatcac gaagatccca ttgaatggct tgggctgcag acatttccag 1500

tcctgcagtc aatgcctctc tgccccaccc tttgttcagt gtggctggtg ccacgacaaa 1560

tgtgtgcgat cggaggaatg cctgagcggg acatggactc aacagatctg tctgcctgca 1620
atctacaagg ttttcccaaa tagtgcaccc cttgaaggag ggacaaggct gaccatatgt 1680
ggctgggact ttggatttcg gaggaataat aaatttgatt taaagaaaac tagagttctc 1740
cttggaaatg agagctgcac cttgacttta agtgagagca cgatgaatac attgaaatgc 1800
acagttggtc ctgccatgaa taagcatttc aatatgtcca taattatttc aaatggccac 1860
gggacaacac aatacagtac attctcctat gtggatcctg taataacaag tatttcgccg 1920
aaatacggtc ctatggctgg tggcacttta cttactttaa ctggaaatta cctaaacagt 1980

gggaattcta gacacatttc aattggtgga aaaacatgta ctttaaaaag tgtgtcaaac 2040
agtattcttg aatgttatac cccagcccaa accatttcaa ctgagtttgc tgttaaattg 2100
aaaattgact tagccaaccg agagacaagc atcttcagtt accgtgaaga tcccattgtc 2160
tatgaaattc atccaaccaa atcttttatt agtggtggga gcacaataac aggtgttggg 2220
aaaaacctga attcagttag tgtcccgaga atggtcataa atgtgcatga agcaggaagg 2280
aactttacag tggcatgtca acatcgctct aattcagaga taatctgttg taccactcct 2340
tccctgcaac agctgaatct gcaactcccc ctgaaaacca aagccttttt catgttagat 2400

gggatccttt ccaaatactt tgatctcatt tatgtacata atcctgtgtt taagcctttt 2460
gaaaagccag tgatgatctc aatgggcaat gaaaatgtac tggaaattaa gggaaatgat 2520
attgaccctg aagcagttaa aggtgaagtg ttaaaagttg gaaataagag ctgtgagaat 2580
atacacttac attctgaagc cgttttatgc acggtcccca atgacctgct gaaattgaac 2640
agcgagctaa atatagagtg gaagcaagca atttcttcaa ccgtccttgg aaaagtaata 2700
gttcaaccag atcagaattt cacaggattg attgctggtg ttgtctcaat atcaacagca 2760
ctgttattac tacttgggtt tttcctgtgg ctgaaaaaga gaaagcaaat taaagatctg 2820

ggcagtgaat tagttcgcta cgatgcaaga gtacacactc ctcatttgga taggcttgta 2880
agtgcccgaa gtgtaagccc aactacagaa atggtttcaa atgaatctgt agactaccga 2940
gctacttttc cagaagatca gtttcctaat tcatctcaga acggttcatg ccgacaagtg 3000
cagtatcctc tgacagacat gtcccccatc ctaactagtg gggactctga tatatccagt 3060
ccattactgc aaaatactgt ccacattgac ctcagtgctc taaatccaga gctggtccag 3120
gcagtgcagc atgtagtgat tgggcccagt agcctgattg tgcatttcaa tgaagtcata 3180
ggaagagggc attttggttg tgtatatcat gggactttgt tggacaatga tggcaagaaa 3240

attcactgtg ctgtgaaatc cttgaacaga atcactgaca taggagaagt ttcccaattt 3300

ctgaccgagg gaatcatcat gaaagatttt agtcatccca atgtcctctc gctcctggga 3360

atctgcctgc gaagtgaagg gtctccgctg gtggtcctac catacatgaa acatggagat 3420

cttcgaaatt tcattcgaaa tgagactcat aatccaactg taaaagatct tattggcttt 3480

ggtcttcaag tagccaaagg catgaaatat cttgcaagca aaaagtttgt ccacagagac 3540

ttggctgcaa gaaactgtat gctggatgaa aaattcacag tcaaggttgc tgattttggt 3600

cttgccagag acatgtatga taaagaatac tatagtgtac acaacaaaac aggtgcaaag 3660

ctgccagtga agtggatggc tttggaaagt ctgcaaactc aaaagtttac caccaagtca 3720

gatgtgtggt cctttggcgt gctcctctgg gagctgatga caagaggagc cccaccttat 3780

cctgacgtaa acacctttga tataactgtt tacttgttgc aagggagaag actcctacaa 3840

cccgaatact gcccagaccc cttatatgaa gtaatgctaa aatgctggca ccctaaagcc 3900

gaaatgcgcc catccttttc tgaactggtg tcccggatat cagcgatctt ctctactttc 3960

attggggagc actatgtcca tgtgaacgct acttatgtga acgtaaaatg tgtcgctccg 4020

tatccttctc tgttgtcatc agaagataac gctgatgatg aggtggacac acgaccagcc 4080

tccttctggg agacatca 4098

<210> 3

<211> 908

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Cys Lys Glu Ala Leu Ala Lys Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys
1 5 10 15

Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Ile
20 25 30

Leu His Glu His His Ile Phe Leu Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val
35 40 45

Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro
50 55 60

Val Leu Glu His Pro Asp Cys Phe Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys
65 70 75 80

Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu
85 90 95

Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val
100 105 110

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

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

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

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

340 345 350

Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro

355 360 365

Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly

370 375 380

Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr Arg Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu

385 390 395 400

Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly Gln Phe Ser Glu Val Leu Leu Thr

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Thr Pro His Val Asn Phe Leu Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro

450 455 460

Glu Val Ile Val Glu His Thr Leu Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val

465 470 475 480

Ile Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys

485 490 495

Arg His Phe Gln Ser Cys Ser Gln Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val

500 505 510

Gln Cys Gly Trp Cys His Asp Lys Cys Val Arg Ser Glu Glu Cys Leu

515 520 525

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

530 535 540

Phe Pro Asn Ser Ala Pro Leu Glu Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Cys

545 550 555 560

Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg Arg Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys

565 570 575

Thr Arg Val Leu Leu Gly Asn Glu Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu

580 585 590

Ser Thr Met Asn Thr Leu Lys Cys Thr Val Gly Pro Ala Met Asn Lys
595 600 605
His Phe Asn Met Ser Ile Ile Ile Ser Asn Gly His Gly Thr Thr Gln
610 615 620

Tyr Ser Thr Phe Ser Tyr Val Asp Pro Val Ile Thr Ser Ile Ser Pro
625 630 635 640
Lys Tyr Gly Pro Met Ala Gly Gly Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Asn
645 650 655
Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg His Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr
660 665 670
Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asn Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro
675 680 685

Ala Gln Thr Ile Ser Thr Glu Phe Ala Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu
690 695 700
Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ile Phe Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Val
705 710 715 720
Tyr Glu Ile His Pro Thr Lys Ser Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile
725 730 735
Thr Gly Val Gly Lys Asn Leu Asn Ser Val Ser Val Pro Arg Met Val
740 745 750

Ile Asn Val His Glu Ala Gly Arg Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His
755 760 765
Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile Cys Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln
770 775 780
Leu Asn Leu Gln Leu Pro Leu Lys Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp
785 790 795 800
Gly Ile Leu Ser Lys Tyr Phe Asp Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val
805 810 815

Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro Val Met Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn
820 825 830
Val Leu Glu Ile Lys Gly Asn Asp Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly

835 840 845

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

850 855 860

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

865 870 875 880

Ser Glu Leu Asn Ile Glu Trp Lys Gln Ala Ile Ser Ser Thr Val Leu

885 890 895

Gly Lys Val Ile Val Gln Pro Asp Gln Asn Phe Thr

900 905

<210> 4

<211> 2724

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

gagtgtaaag aggcactagc aaagtccgag atgaatgtga atatgaagta tcagcttccc 60

aacttcaccg cggaaacacc catccagaat gtcattctac atgagcatca cattttcctt 120

ggtgccacta actacattta tgttttaaat gaggaagacc ttcagaaggt tgctgagtac 180

aagactgggc ctgtgctgga acacccagat tgtttcccat gtcaggactg cagcagcaaa 240

gccaatttat caggaggtgt ttggaaagat aacatcaaca tggctctagt tgtcgacacc 300

tactatgatg atcaactcat tagctgtggc agcgtcaaca gagggacctg ccagcgacat 360

gtctttcccc acaatcatac tgctgacata cagtcggagg ttcactgcat attctcccca 420

cagatagaag agcccagcca gtgtcctgac tgtgtggtga gcgccctggg agccaaagtc 480

ctttcatctg taaaggaccg gttcatcaac ttctttgtag gcaataccat aaattcttct 540

tatttcccag atcatccatt gcattcgata tcagtgagaa ggctaaagga aacgaaagat 600

ggttttatgt ttttgacgga ccagtcctac attgatgttt tacctgagtt cagagattct 660

taccccatta agtatgtcca tgcctttgaa agcaacaatt ttatttactt cttgacggtc 720

caaagggaaa ctctagatgc tcagactttt cacacaagaa taatcaggtt ctgttccata 780

aactctggat tgcattccta catggaaatg cctctggagt gtattctcac agaaaagaga 840

aaaaagagat ccacaaagaa ggaagtgttt aatatacttc aggctgcgta tgtcagcaag 900

cctggggccc agcttgctag acaaatagga gccagcctga atgatgacat tcttttcggg 960

gtgttcgcac aaagcaagcc agattctgcc gaaccaatgg atcgatctgc catgtgtgca 1020

ttccctatca aatatgtcaa cgacttcttc aacaagatcg tcaacaaaaa caatgtgaga 1080

tgtctccagc atttttacgg acccaatcat gagcactgct ttaataggac acttctgaga 1140

aattcatcag gctgtgaagc gcgccgtgat gaatatcgaa cagagtttac cacagctttg 1200

cagcgcgttg acttattcat gggtcaattc agcgaagtcc tcttaacatc tatatccacc 1260

ttcattaaag gagacctcac catagctaat cttgggacat cagagggtcg cttcatgcag 1320

gttgtggttt ctcgatcagg accatcaacc cctcatgtga attttctcct ggactcccat 1380

ccagtgtctc cagaagtgat tgtggagcat acattaaacc aaaatggcta cacactggtt 1440

atcactggga agaagatcac gaagatccca ttgaatggct tgggctgcag acatttccag 1500

tcctgcagtc aatgcctctc tgccccaccc tttgttcagt gtggctggtg ccacgacaaa 1560

tgtgtgcgat cggaggaatg cctgagcggg acatggactc aacagatctg tctgcctgca 1620

atctacaagg ttttcccaaa tagtgcaccc cttgaaggag ggacaaggct gaccatatgt 1680

ggctgggact ttggatttcg gaggaataat aaatttgatt taaagaaaac tagagttctc 1740

cttggaaatg agagctgcac cttgacttta agtgagagca cgatgaatac attgaaatgc 1800

acagttggtc ctgccatgaa taagcatttc aatatgtcca taattatttc aaatggccac 1860

gggacaacac aatacagtac attctcctat gtggatcctg taataacaag tatttcgccg 1920

aaatacggtc ctatggctgg tggcacttta cttactttaa ctggaaatta cctaaacagt 1980

gggaattcta gacacatttc aattggtgga aaaacatgta ctttaaaaag tgtgtcaaac 2040

agtattcttg aatgttatac cccagcccaa accatttcaa ctgagtttgc tgttaaattg 2100

aaaattgact tagccaaccg agagacaagc atcttcagtt accgtgaaga tcccattgtc 2160

tatgaaattc atccaaccaa atcttttatt agtggtggga gcacaataac aggtgttggg 2220

aaaaacctga attcagttag tgtcccgaga atggtcataa atgtgcatga agcaggaagg 2280

aactttacag tggcatgtca acatcgctct aattcagaga taatctgttg taccactcct 2340

tccctgcaac agctgaatct gcaactcccc ctgaaaacca aagccttttt catgttagat 2400

gggatccttt ccaaatactt tgatctcatt tatgtacata atcctgtgtt taagcctttt 2460

gaaaagccag tgatgatctc aatgggcaat gaaaatgtac tggaaattaa gggaaatgat 2520

attgaccctg aagcagttaa aggtgaagtg ttaaaagttg gaaataagag ctgtgagaat 2580

atacacttac attctgaagc cgttttatgc acggtcccca atgacctgct gaaattgaac 2640

agcgagctaa atatagagtg gaagcaagca atttcttcaa ccgtccttgg aaaagtaata 2700

gttcaaccag atcagaattt caca 2724

<210> 5

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5351 Heavy Chain Variable Region

<400> 5

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5351 Light Variable Region

<400> 6

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

100 105

<210> 7
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4313 Heavy Chain Variable Region
<400> 7
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 8
<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4313 Light Chain Variable Region

<400> 8

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

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

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9

<211

> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4325 Heavy Chain Variable Region

<400> 9

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4325 Light Chain Variable Region
<400> 10
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 11
<
211> 115
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT4826 Heavy Chain Variable Region

<400> 11

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 12

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4826 Light Chain Variable Region

<400> 12

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

<210> 13
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4837 Heavy Chain Variable Region

<400> 13
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro His Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Light Chain Variable Region

<400> 14

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

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

<210> 15

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Heavy Chain Variable Region

<400> 15

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Light Chain Variable Region

<400> 16

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr His Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Heavy Chain Variable Region

<400> 17

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

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

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4942 Light Chain Variable Region
<400> 18
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 19

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Heavy Chain Variable Region

<400> 19

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 20

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Light Chain Variable Region

<400> 20

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

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

85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Heavy Chain Variable Region

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT5344 Light Chain Variable Region
<400> 22

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser His

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

85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT5367 Heavy Chain Variable Region
<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 24

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Light Chain Variable Region

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser His Tyr His

85 90 95

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

100 105

<210> 25

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Heavy Chain Variable Region

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Light Chain Variable Region

<400> 26

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4312 Heavy Chain Variable Region
<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45
Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4312 Light Chain Variable Region

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Heavy Chain Variable Region

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

His Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Light Chain Variable Region

<400> 30

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 31

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Heavy Chain Variable Region

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 32

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Light Chain Variable Region

<400> 32

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4888 Heavy Chain Variable Region

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4888 Light Chain Variable Region

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 35

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5351 Heavy chain Triple hinge

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 36

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5351 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

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

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 37

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5351 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

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

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

<210> 38

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> MYT5351 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 38

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

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 39

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5351 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

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

100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

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

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

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 40

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5351 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

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

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

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

<210> 41
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT5351 Light Chain
<400> 41
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 42
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT5351 Light Chain (V205C)
<400> 42
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser His Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

<210> 43
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4313 Heavy chain Triple hinge
<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

260 265 270

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

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

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

<210> 44
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4313 Heavy chain Triple hinge + LS mutation
<400> 44

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

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

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

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

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

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 45

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4313 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 45

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

1 5 10 15

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

```
            20                  25                  30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 46
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4313 Heavy chain Triple hinge and A118C
<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 47

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4313 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

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

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 48

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4313 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

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

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

<210> 49
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><
223> MYT4313 Light Chain
<400> 49
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

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

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

<210> 50
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4313 Light Chain V205C
<400> 50
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

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

<210> 51
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT4325 Heavy chain Triple hinge

<400> 51

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

50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 52

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4325 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

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

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

420 425 430
His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 53
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4325 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation
<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 54

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4325 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 54

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

1 5 10 15

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

260 265 270

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

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

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

<210> 55
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4325 Heavy chain (triple hinge + LS mutation and A118C)

<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 56

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4325 Heavy chain (triple hinge + YTE mutation and A118C)

<400> 56

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

1 5 10 15

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

```
            20                  25                  30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 57
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4325 Light Chain
<400> 57
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 58

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4325 Light Chain V205C

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 59

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4826 Heavy chain Triple hinge

<400> 59

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

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

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

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

420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 60
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4826 Heavy chain (triple hinge + LS mutation)
<400> 60

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 61

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4826 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

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

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

405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 62
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4826 Heavy chain Triple hinge only and A118
<400> 62
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

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

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

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

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

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

<210> 63
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4826 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C
<400> 63
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 64

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4826 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 65

<211> 215

<212>

PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4826 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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 66

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4826 Light Chain V205C

<400> 66

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

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

85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 67
<211> 442
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Heavy chain Triple hinge

<400> 67

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro His Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

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

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 68
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 68

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro His Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 69

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Heavy chain (Triple hinge + YTE mutation

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro His Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 70

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 70

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

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

85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

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

210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 71

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 71

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

1 5 10 15

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

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

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

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

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

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

<210> 72
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4837 Heavy chain (triple hinge + YTE mutation and A118C)
<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro His Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 73

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Light Chain

<400

> 73

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 74

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4837 Light Chain V205C

<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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

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

<210> 75

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Heavy chain Triple hinge

<400> 75

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

50 55 60
Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

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

180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

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

305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 76
<211> 442
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 76

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

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

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 77

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 77

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 78

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 79

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 80

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 80

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

1 5 10 15

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

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

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

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

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

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

<210> 81
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4849 Light Chain
<400> 81
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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr His Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 82

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4849 Light Chain V205C

<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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30
His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr His Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

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

<210> 83

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Heavy chain Triple hinge

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

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

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

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

<210> 84
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 84

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

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

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

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 85

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 85

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

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

<210> 86
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 86

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

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

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 87

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

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

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

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

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 88

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro

245 250 255

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

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 89

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Light Chain

<400> 89

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

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

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 90
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT4942 Light Chain V205C

<400> 90

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

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

Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 91

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Heavy chain Triple hinge

<400> 91

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 92

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 92

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 93

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 93

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

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

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

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

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

<210> 94
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 94

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

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

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

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 95

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 95

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

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

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

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

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

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

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

<210> 96
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT5309 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C
<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 97

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Light Chain

<400

> 97

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

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

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

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 98
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT5309 Light Chain V205C

<400> 98

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 99

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Heavy chain Triple hinge

<400> 99

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

50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 100

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 100

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys His Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 101

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 101

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys His Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 102
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 102

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys His Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

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

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

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

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

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 103

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 103

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

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

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

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu
420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 104

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 104

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys His Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

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

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

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

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

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 105
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Light Chain

<400> 105

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser His
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

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

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 106

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5344 Light Chain V205C

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 107

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Heavy chain Triple hinge

<400> 107

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

195 200 205

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 108

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Heavy chain Triple hinge + LS mutation

<400> 108

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 109

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 110
<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> MYT5367 Heavy chain Triple hinge and A118C

<400> 110

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

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

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

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

180 185 190

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

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

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 111

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Heavy chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 111

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 112

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Heavy chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 112

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 113
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Light Chain

<400> 113

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser His Tyr His
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 114

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT5367 Light Chain V205C

<400> 114

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser His Tyr His
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 115

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Heavy Chain Triple hinge

<400> 115

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 116

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation

<400> 116

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 117

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 117

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 118

<211> 442

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Heavy Chain Triple hinge and A118C

<400> 118

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 119

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 119

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
340 345 350
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 120
<211> 442
<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 120

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 121

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Light Chain

<400> 121

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 122

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4827 Light Chain V205C

<400> 122

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 123

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4312 Heavy Chain Triple hinge

<400> 123

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 124

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4312 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation

<400> 124

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 125

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> MYT4312 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220
His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 126

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4312 Heavy Chain Triple hinge and A118C

<400> 126

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 127

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4312 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 127

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 128

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4312 Heavy Chain (triple hinge + YTE mutation and A118C)

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220
His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 129
<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> MYT4312 Light Chain

<400> 129

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 130

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4312 Light Chain V205C

<400> 130

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 131

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Heavy Chain Triple hinge

<400> 131

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

His Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 132

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

His Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 133

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 133

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

His Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 134

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Heavy Chain Triple hinge and A118C

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

His Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 135

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 135

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

His Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 136

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 136

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

His Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 137

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Light Chain

<400> 137

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 138

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4953 Light Chain V205C

<400> 138

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 139

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Heavy Chain Triple hinge

<400> 139

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 140

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Heavy Chain (Triple hinge + LS mutation)

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 141

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 142

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Heavy Chain Triple hinge and A118C

<400> 142

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 143

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 143

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 144

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 144

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 145

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Light Chain

<400> 145

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala Asn Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 146

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4940 Light Chain V205C

<400> 146

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala Asn Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 147
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4888 Heavy Chain Triple hinge
<400> 147

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 148

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4888 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation

<400> 148

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220
His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 149

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> MYT4888 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation

<400> 149

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 150
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> MYT4888 Heavy Chain Triple hinge and A118C
<400> 150
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 151

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4888 Heavy Chain Triple hinge + LS mutation and A118C

<400> 151

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220
His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu

420 425 430

His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 152

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4888 Heavy Chain Triple hinge + YTE mutation and A118C

<400> 152

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 153

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> MYT4888 Light Chain

<400> 153

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 154

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> MYT4888 Light Chain V205C

<400> 154

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 155
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 156
<211> 327
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Heavy Chain Constant Domain A118C
<400> 156
Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro Cys Pro Ala

100 105 110

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

115 120 125

Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val

130 135 140

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

145 150 155 160

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

165 170 175

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

180 185 190

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

195 200 205

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

210 215 220

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

225 230 235 240

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

245 250 255

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

260 265 270

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

275 280 285

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

290 295 300

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys

305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Homo sapiens

<400> 157

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 158

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Constant Domain V205C

<400> 158

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 159

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Telisotuzumab Heavy chain variable region

<400> 159

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Telisotuzumab Light chain variable region
<400> 160
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 161
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab heavy chain variable region

<400> 161

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 162

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab light chain variable region

<400> 162

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 163
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P3D12 anti-cMET heavy chain variable region
<400> 163
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45
Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 164
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> 3D12 anti-cMET light chain variable region

<400> 164

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 165

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Telisotuzumab Heavy chain Triple Hinge

<400> 165

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 166

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Telisotuzumab Heavy chain Triple Hinge + LS

<400> 166

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430
Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 167
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Telisotuzumab Heavy chain Triple Hinge + YTE
<400> 167
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 168

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Telisotuzumab Heavy chain Triple Hinge and A118C

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 169

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Telisotuzumab Heavy chain Triple Hinge + LS and A118C

<400> 169

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 170

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Telisotuzumab Heavy chain Triple Hinge + YTE and A118C

<400> 170

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 171
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Telisotuzumab Light chain
<400> 171
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 172

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Telisotuzumab Light chain V205C

<400> 172

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 173

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab heavy chain with Triple Hinge

<400> 173

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 174
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Emibetuzumab heavy chain with Triple Hinge and LS
<400> 174
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
340 345 350
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 175
<211> 442
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Emibetuzumab heavy chain with Triple Hinge and YTE
<400> 175
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 176

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab heavy chain with Triple Hinge and A118C

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 177

<211> 442

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab heavy chain with Triple Hinge and LS and A118C

<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

340 345 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 178

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab heavy chain with Triple Hinge and YTE and A118C

<400> 178

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 179

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab light chain

<400> 179

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 180
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> Emibetuzumab light chain V205C

<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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 181
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P3D12 anti-cMET heavy chain with Triple Hinge
<400> 181
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220
His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 182

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P3D12 anti-cMET heavy chain with Triple Hinge and LS

<400

> 182

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220
His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu
420 425 430
His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 183
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P3D12 anti-cMET heavy chain with Triple Hinge and YTE
<400> 183
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 184
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P3D12 anti-cMET heavy chain with Triple Hinge and A118C
<400> 184
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 185

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P3D12 anti-cMET heavy chain with Triple Hinge and LS and A118C

<400> 185

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys
210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu
420 425 430
His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 186
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P3D12 anti-cMET heavy chain with Triple Hinge and YTE and A118C

<400> 186
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys

210 215 220

His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 187
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P3D12 anti-cMET light chain
<400> 187
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 188
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P3D12 anti-cMET light chain V205C
<400> 188
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 189
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 189
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 190
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Light Chain of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #1
<400> 190
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30
Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 191
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Light Chain of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #2
<400> 191
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala His Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 192

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #3

<400> 192

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 193

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #1

<400> 193

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 194

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #2

<400> 194

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 195

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #3

<400> 195

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 196
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Heavy Chain of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #4

<400> 196
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial
<220
><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #5

<400> 197

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #6
<400> 198
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 199
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #7
<400> 199
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 200

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #8

<400> 200

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #9

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 202

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #10

<400> 202

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr His Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 203

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #11

<400> 203

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 204

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning

variant #12

<400> 204

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning

variant #1

<400> 205

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala His Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 206

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #2

<400> 206

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala His Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 207

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #3

<400> 207

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala His Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 208

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #4

<400> 208

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 209
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #5

<400> 209
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 210
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning

variant #6

<400> 210

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 211

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning

variant #7

<400> 211

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala His Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 212

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #8

<400> 212

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala His Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 213

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #9

<400> 213

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala His Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 214

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #10

<400> 214

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 215

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain of Emibetuzumab IgG histidine scanning variant #1

<400> 215

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

20 25 30

His Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 216

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain of Emibetuzumab IgG histidine scanning variant #1

<400> 216

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val His Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Heavy Chain Combinations of Emibetuzumab IgG histidine scanning

variant #2
<400> 217
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val His Pro His Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 218

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Emibetuzumab IgG histidine scanning

variant #3

<400> 218

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Val His Pro Asn Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 219

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Emibetuzumab IgG histidine scanning

variant #4

<400> 219

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro His Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 220

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Emibetuzumab IgG histidine scanning

variant #5

<400> 220

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro His Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 221
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Heavy Chain Combinations of Emibetuzumab IgG histidine scanning

variant #6
<400> 221
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Val His Pro His Arg Arg His Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser

115

<210> 222

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Emibetuzumab IgG histidine scanning

variant #7

<400> 222

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val His Pro His Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala His Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain of Emibetuzumab IgG histidine scanning variant #1

<400> 223

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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val His Ser Gly Tyr Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 224
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Light Chain of Emibetuzumab IgG histidine scanning variant #2
<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 Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly His Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 225

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain of hucMET27Gv1.3 IgG

<400> 225

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Asn Gly Val Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Glu Ile Thr Thr Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 226

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of hucMET27Gv1.3 IgG histidine scanning

variant #1

<400> 226

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser His Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Glu His Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 227

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain of P3D12 IgG histidine scanning variant #1

<400> 227

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Ala Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 228

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain of P3D12 IgG histidine scanning variant #2

<400> 228

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser His Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 229

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of P3D12 IgG histidine scanning variant #1

<400> 229

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr His Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 230
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Heavy Chain Combinations of P3D12 IgG histidine scanning variant #2
<400> 230
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr His Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45
Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 231

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of P3D12 IgG histidine scanning variant #3

<400> 231

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly His Tyr Pro Leu Met His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 232

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain of P3D12 IgG histidine scanning variant #1

<400> 232

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

His Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 233

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain Combinations of P3D12 IgG histidine scanning variant #1

<400> 233

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser His His His

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 234

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Heavy Chain Combinations of Telisotuzumab IgG histidine scanning variant #13

<400> 234

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala His Ser Glu Ile Thr His Glu Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 235

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Light Chain of hucMET27Gv1.3 IgG

<400> 235

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105 110