



등록특허 10-2538866



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월02일

(11) 등록번호 10-2538866

(24) 등록일자 2023년05월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12P 21/02 (2006.01) A61K 47/68 (2017.01)
C07K 16/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C12P 21/02 (2013.01)

A61K 47/6803 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2019-7000701

(22) 출원일자(국제) 2017년06월12일

심사청구일자 2020년06월04일

(85) 번역문제출일자 2019년01월09일

(65) 공개번호 10-2019-0018159

(43) 공개일자 2019년02월21일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2017/021672

(87) 국제공개번호 WO 2017/213267

국제공개일자 2017년12월14일

(30) 우선권주장

62/348,410 2016년06월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20150284713 A1

Bioconjugate Chem., 2008, Vol.19, pp.271-278

(73) 특허권자

에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키키가이샤

일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고

(72) 발명자

스피델 자레드

미국 19335 펜실베이니아주 다우닝타운 와일드브
리어 로드 100

일본 열

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 위트페인 힐
스 2105

(74) 대리인

장수길, 이유리, 이석재

전체 청구항 수 : 총 12 항

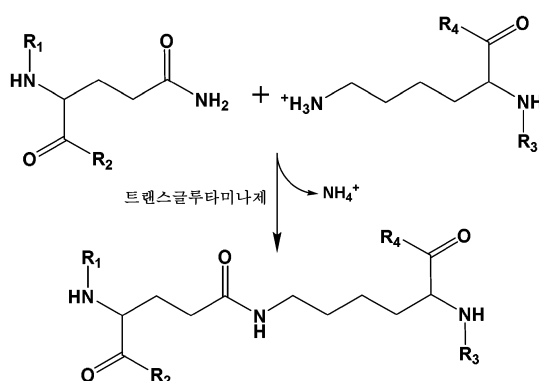
심사관 : 한지혜

(54) 발명의 명칭 리신 접합된 이뮤노글로불린

(57) 요약

접합된 이뮤노글로불린, 및 미생물 트랜스글루타미나제를 사용하여 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/6811 (2017.08)

C07K 16/00 (2013.01)

C12Y 203/02013 (2013.01)

C07K 2317/40 (2013.01)

C07K 2317/41 (2013.01)

C07K 2317/51 (2013.01)

C07K 2317/515 (2013.01)

C07K 2317/52 (2013.01)

C07K 2317/522 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 및 기능적 작용제를 포함하는 접합된 이뮤노글로불린이며, 여기서

a) 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고,

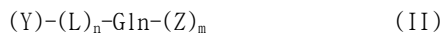
여기서 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고:

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K), 세린 136 (S136K), 류신 193 (L193K), 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 메티오닌 252 (M252K), 아스파라긴 297 (N297K), 또는 프롤린 445 (P445K),

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K) 또는 세린 202 (S202K), 또는

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 람다 경쇄의 글루탐산 213 (E213K);

b) 기능적 작용제는 아실 공여자 기질을 포함하며, 여기서 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 하기 화학식 (I) 또는 (II) 중 하나에 따른 것이고:



여기서

Z는 카복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고;

Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고;

각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고;

m은 0 내지 5의 정수이고;

n은 0 내지 5의 정수이고;

Y는 치료제 또는 진단제이고,

여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기는 기능적 작용제의 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합된 것인

접합된 이뮤노글로불린.

청구항 2

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 및 기능적 작용제를 포함하는 접합된 이뮤노글로불린이며, 여기서

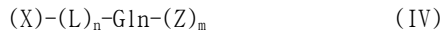
a) 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고,

여기서 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고:

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K), 세린 136 (S136K), 류신 193 (L193K), 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 메티오닌 252 (M252K), 아스파라긴 297 (N297K), 또는 프롤린 445 (P445K),

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K) 또는 세린 202 (S202K), 또는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 람다 경쇄의 글루탐산 213 (E213K);

b) 조작된 리신 잔기는 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합되며, 여기서 아실 공여자 기질은 하기 화학식 (III) 또는 (IV)에 따른 것이고;



여기서

Z는 카복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고;

Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고;

각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이고,

여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고;

m은 0 내지 5의 정수이고;

n은 0 내지 5의 정수이고;

X는 반응성 기이고,

c) 반응성 기는 기능적 작용제에 접합되며, 여기서 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제인 접합된 이뮤노글로불린.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이 제2 조작된 리신 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 제2 조작된 리신 잔기는 제2 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기이고, 여기서 제2 조작된 리신 잔기가 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합된 것인 접합된 이뮤노글로불린.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 조작된 리신 잔기 후의 아미노산 잔기가

(i) 프롤린 잔기 또는 산성 아미노산 잔기가 아니거나;

(ii) 비-산성 아미노산 잔기 또는 비-프롤린 잔기 삽입인 아미노산 잔기 삽입이거나; 또는

(iii) 비-산성 아미노산 잔기 또는 비-프롤린 잔기로 돌연변이된 천연 산성 아미노산 잔기 또는 천연 프롤린 잔기이고;

조작된 리신 잔기 전의 아미노산 잔기가

(i) 산성 아미노산 잔기가 아니거나;

(ii) 비-산성 아미노산 잔기 삽입이거나; 또는

(iii) 비-산성 아미노산 잔기로 돌연변이된 천연 산성 아미노산 잔기인

접합된 이뮤노글로불린.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이 위치 448의 그의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기를 추가로 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기서 적어도 1개의 아미노산 잔기는 프롤린

또는 산성 아미노산 잔기가 아닌 것인 접합된 이뮤노글로불린.

청구항 6

제1항에 있어서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제가

(i) 화학식 (I)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; 각각의 L은 독립적으로 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) ($-O((CH_2)_2)-$), 에틸 아민 ($-NH((CH_2)_2)-$) 또는 프로필 아민 ($-NH((CH_2)_3)-$)이고; n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이거나; 또는

(ii) 화학식 (I)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고, L은 아미노산이거나; 또는

(iii) 화학식 (II)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 1, 2 또는 3이고; 적어도 1개의 L은 Gly인

접합된 이뮤노글로불린.

청구항 7

제2항에 있어서, 아실 공여자 기질이

(i) 화학식 (III)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; 각각의 L은 독립적으로 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) ($-O((CH_2)_2)-$), 에틸 아민 ($-NH((CH_2)_2)-$) 또는 프로필 아민 ($-NH((CH_2)_3)-$)이고; n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이거나; 또는

(ii) 화학식 (III)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고, 여기서 1개 이상의 L은 아미노산이거나; 또는

(iii) 화학식 (IV)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 1, 2 또는 3이고; 적어도 1개의 L은 Gly인

접합된 이뮤노글로불린.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료제가 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 화학요법제, 약물 작용제, 방사성 작용제, 세포독성제, 항생제, 소분자, 핵산 또는 폴리펩티드이거나; 또는

진단제가 형광단, 형광 염료, 방사성핵종 또는 효소인

접합된 이뮤노글로불린.

청구항 9

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 접합된 이뮤노글로불린 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제6항의 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법이며:

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분과, 미생물 트랜스글루타미나제 및 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제를 접촉시키는 것을 포함하며,

a) 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고,

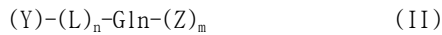
여기서 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고:

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K), 세린 136 (S136K), 류신 193 (L193K), 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 메티오닌 252 (M252K), 아스파라긴 297 (N297K), 또는 프롤린 445 (P445K),

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K) 또는 세린 202 (S202K), 또는

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 람다 경쇄의 글루탐산 213 (E213K);

b) 여기서 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 하기 화학식 (I) 또는 (II) 중 하나에 따른 것이고:



여기서

Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고;

Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고;

각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고;

m은 0 내지 5의 정수이고;

n은 0 내지 5의 정수이고;

Y는 치료제 또는 진단제이고,

여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기를 기능적 작용제의 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시켜, 이에 의해 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 것인 방법.

청구항 11

제2항 또는 제7항의 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법이며:

i) 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분과, 미생물 트랜스글루타미나제 및 아실 공여자 기질을 접촉시키는 단계이며,

a) 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하며, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고,

여기서 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고:

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K), 세린 136 (S136K), 류신 193 (L193K), 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 메티오닌 252 (M252K), 아스파라긴 297 (N297K), 또는 프롤린 445 (P445K),

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K) 또는 세린 202 (S202K), 또는

이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 람다 경쇄의 글루탐산 213 (E213K); 및

b) 여기서 아실 공여자 기질은 하기 화학식 (III) 또는 (IV)에 따른 것이고:



여기서

Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고;

Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고;

각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고;

m은 0 내지 5의 정수이고;

n 은 0 내지 5의 정수이고;

X 는 반응성 기이고,

여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시키는 것인 단계, 및

ii) 기능적 작용제를 아실 공여자 기질의 반응성 기에 접합시키는 단계이며, 여기서 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제이고, 이에 의해 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 것인 단계

를 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 아실 공여자 기질의 반응성 기가 클릭 화학에 의해 기능적 작용제에 접합되는 것인 방법.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 6월 10일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/348,410에 대한 우선권을 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 함께 제출된 서열 목록을 함유하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0005] 기술 분야
- [0006] 리신 접합된 이뮤노글로불린 및 이를 생성하는 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

- [0007] 모노클로날 항체의 유용성은 기본 연구에서 치료 및 진단 용도로 확장된다. 항체를 기능적 작용제에 접합시키는 능력은 그의 기능성을 더욱 확장시킨다. 접합된 항체의 제조는 통상적으로 모노클로날 항체 (mAb)의 중쇄 (HC) 및 경쇄 (LC) 상의 반응성 리신 시스테인 잔기에 링커, 약물 또는 다른 기능적 작용제를 접합시키는 것을 수반한다. 문헌 [Deonarain, et al., "Emerging formats for next-generation antibody drug conjugates", Expert Opinion in Drug Discovery (2015), 10(5): 463-481]을 참조한다. 리신 접합은 전형적으로 숙신이미드 (NHS)-기반 또는 이소티오시아네이트-기반 화학에 의해 매개된다. 시스테인-기반 접합은 쇠간 디설피드 결합 중 일부를 파괴하여 유리 티올 측쇄를 생성하기 위해 항체의 부분 환원을 필요로 한다. 이어서 티올-반응성 기능적 작용제는 항체 상의 유리 티올 기와 반응하여 항체-약물 접합체 (ADC)를 생성할 수 있다. 이들 방법 둘 다는 무작위 위치에서의 약물 변형 및 약물-대-항체 (DAR) 비의 분포를 갖는 ADC의 불균질 혼합물로 이어지는 다중 리신 또는 시스테인의 변형을 야기한다.
- [0008] 규정된 DAR을 갖는 균질 ADC 생성물을 생산하기 위한 방법으로서 부위-특이적 접합 기술을 사용하는 것에 대한 최근의 노력은 쌍형성되지 않은 시스테인의 조작, 비-천연 아미노산의 혼입, 및 부위-특이적 효소적 변형을 포함한 여러 방법을 발생시키고 있다. 이들 방법은 균질 생성물을 생산하지만, 이들 각각은 그의 단점을 갖는다. 시스테인-기반 접합은 쌍형성되지 않은 시스테인으로부터 캡핑 시스테인, 글루타티온, 또는 심지어 경쇄를 제거하기 위한 추가의 단계를 필요로 한다. 예를 들어, 문헌 [Junutula, et al., "Site-Specific Conjugation of a Cytotoxic Drug to an Antibody Improves Therapeutic Index", Nature Biotechnology, (2008) 26:925-932; Chen, et al., "Charge-based Analysis of Antibodies with Engineered Cysteines", MAbs (2009) 1(6): 563-571; Gomez, et al., "Effect of temperature, pH, dissolved oxygen, and hydrolysate on the formation of triple light chain antibodies in cell culture" Biotechnol Progress (2010), 26: 1438-1445]을 참조한다. 추가로, 시스테인-기반 접합체에 현재 사용되는 말레이미드-기반 화학의 열적 불안정성은 효력의 상실 또는 오프-타겟 독성의 우려를 높이는 것으로 입증되었다. 문헌 [Alley, et al., "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(3): 759-765; Shen, et al., "Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates", Nature Biotechnology (2012) 30: 184-189]. 비-천연 아미노산의 혼입은 유전자 변형된 세포-기반 또는 무세포 시스템에서의 발현을 필요로 한다. 문헌 [Hallam, et al., "Unnatural Amino Acids in Novel Antibody Conjugates", Future Med. Chem. (2014) 6(11): 1309-1324]. 또한, 비천연 아미노산의 존재는 환자에서 면역원성 반응을 촉발할 수 있다. 그러나 부위-특이적 효소적 변형은 항체 서열에 잠재적으로 천연, 야생형 아미노산을 사용할 수 있고, 그에 의해 면역원성 가능성을 최소화할 수 있다. 또한, 전형적으로 단백질-변형 효소에 의해 형성되는 번역-후 결합은 매우 안정하다.
- [0009] 단백질의 부위-특이적 효소적 변형은 글루타민의 γ -카르복시아미드 기 (아실 공여자)와 리신의 ϵ -아미노 기 (아실 수용자) 사이에 안정한 이소펩티드 결합의 형성을 촉매하는, 트랜스글루타미나제로 불리는 단백질 패밀리를 사용하여 연구되어왔다 (도 1 참조) (예를 들어, 문헌 [Yokoyama, et al., "Properties and Applications of Microbial Transglutaminase", Appl. Microbiol. Biotech. (2004) 64: 47-454; Strop, "Versatility of Microbial Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry, (2014) 25(5): 855-862; Kieliszek et al., "Microbial Transglutaminase and its Application in the Food Industry", Folia Microbiol (2014) 59:241-250] 참조). 최근, 여러 그룹은 ADC를 생산하기 위한 수단으로서 트랜스글루타미나제를 사용하여 연구한 바 있다 (예를 들어, 문헌 [Josten et al., "Use of Microbial Transglutaminase for the Enzymatic Biotinylation of Antibodies", J. Immunol Methods, (2000) 240:47-54; Mindt et al., "Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine Using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(1): 271-278; Jeger, et al., "Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase" Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2010) 49: 9995-9997; Strop et al., "Location Matters: Site of Conjugation Modulates Stability and Pharmacokinetics of Antibody Drug Conjugates", Chem Biol (2013) 20(2):161-167; Dennler et al., "Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody-Drug Conjugates", Bioconjugate Chemistry (2014) 25(3): 569-578; Siegmund, et al., "Locked by Design: A Conformationally Constrained Transglutaminase

Tag Enables Efficient Site-Specific Conjugation", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (2015) 54(45):13420-13424] 참조). 트랜스글루타미나제는 박테리아에서 인간에 걸친 범위의 유기체에서 구조적 및 기능적으로 관련된 것으로 발견되었지만, 각각은 특정 세포 과정에 수반된다. 박테리아 스트렙토미세스 모바라엔시스 (*Streptomyces mobaraensis*)로부터 단리된 미생물 트랜스글루타미나제 (미생물 트랜스글루타미나제)는 다양한 적용을 위해 단백질을 함께 가교시키기 위해 식품 산업 전반에서 광범위하게 사용되고 있다. 그의 낮은 제조 비용 외에도, 넓은 범위의 pH, 염, 및 온도 조건 하에 기능하는 그의 능력으로 인해 이는 매력적인 접합 기술이다.

[0010] 20년이 넘는 연구에도 불구하고, 미생물 트랜스글루타미나제의 기질 특이성은 분명하게 규정되지 않고 있다. 일반적으로, 소수성 또는 양으로 하전된 인접 잔기를 갖는 노출된 루프 상의 글루타민 또는 리신이 바람직한 경향이 있다. 문헌 [Taguchi et al., "Substrate specificity analysis of microbial transglutaminase using proteinaceous protease inhibitors as natural model substrates", *J. Biochem.* (2000) 128:415-425; Sugimura et al., "Identification of preferred substrate sequences of microbial transglutaminase from *Streptomyces mobaraensis* using a phage-displayed peptide library", *Arch. Biochem. Biophys.* (2008) 477:379-383; Tagami et al., "Substrate specificity of microbial transglutaminase as revealed by three-dimensional docking simulation and mutagenesis", *Protein Eng. Des. Sel.* (2009) 22:747-752]을 참조한다. 아실 공여자 글루타민의 상황이 아실 수용자 리신보다 더 중요하다는 것이 발견되었다. 예를 들어, 문헌 [Ohtsuka et al., "Substrate specificities of microbial transglutaminase for primary amines", *J. Agric. Food Chem.* (2000) 48: 6230-6233; Ohtsuka et al., "Comparison of substrate specificities of transglutaminases using synthetic peptides as acyl donors", *Biosci. Biotechnol. Biochem.* (2000) 64: 2608-2613; Gundersen et al., "Microbial transglutaminase displays broad acyl-acceptor substrate specificity", *Appl. Microbiol. Biotechnol.* (2013) 98:219-230]을 참조한다. 실제로, 최소 아실 공여자 기질은 N-말단 N-카복시벤질옥실 (CBZ) 기에 글루타민 및 C-말단 글리신이 이어진 것 (CBZ-L-글루타미닐글리신 또는 Z-Gln-Gly)을 필요로 하고, 한편 최소 아실 수용자는 암모니아이다.

[0011] 미생물 트랜스글루타미나제에 의한 아실 수용자 아민에 대한 보다 낮은 특이성으로 인해, 연구는 현재까지 주로 항체 글루타민 잔기의 아미드교환에 초점을 맞춰왔다. 상기 언급된 문헌 [Josten et al., Mindt et al., Jeger et al., Strop et al., Dennler et al., 및 Siegmund et al.]을 참조한다. 아실 수용자 기질을 사용한 항체의 mTGase-매개 비오틴화를 기재한 초기의 보고서 (Josten et al. 2000)와 대조적으로, 여러 그룹은 최근, 동일하거나 유사한 기질에 의한 야생형 항체의 mTGase 변형을 거의 또는 전혀 보여주지 못했다. 이들 데이터는 풍부한 용매-노출된 글루타민에도 불구하고, 적절한 상황에서 mTGase에 의해 아미드교환될 것이 존재하지 않는다는 것을 확인시켜주었다 (Mindt et al. 2008; Jeger et al. 2010; Strop et al. 2013).

[0012] 또한 리신을 아미드교환하기 위해 아민 공여자-기반 기질을 사용하는 것은 IgG 표면 상의 다중 반응성 리신으로 인해 불균질한 ADC 생성물을 생성할 수 있는 것으로 추측되었다 (Josten et al. 2000; Jeger et al. 2010). 인간 IgG는 평균 80개의 리신으로 구성되고, 이중 80-90%는 용매 노출되고 (Gautier et al., "Lysine Conjugated Properties in Human IgGs Studied by Integrating High-Resolution Native Mass Spectrometry and Bottom-Up Proteomics", *Proteomics* (2015) 15(16):2756-2765; 데이터는 제시되지 않음), IgG₁, IgG₂, IgG₃, 및 IgG₄의 C-말단 코돈은 리신 (Ellison et al., *DNA* (1981) 1:11-18; Ellison et al., ("Ellison et al., 2"), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1982) 79:1984-1988; Ellison et al., *Nucleic Acid Res.* (1982) 10:4071-4079)인 것으로 예측된다. 그러나, 혈청-유래 IgG는 리신이 결합되어 있다 (Wang et al., *J. Immunol.* (1980) 125:1048-1054; Edelman et al., *Proc Natl Acad. Sci. USA* (1969) 63:78-85; Frangione et al., *Biochemistry* (1980) 19:4304-4308; Pink et al., *Biochem. J.* (1970) 117:33-47). 동일한 것이 IgD에 대해 관찰되었다 (White et al., *Science* (1985) 228:733-737; Lin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1981) 78:504-508; Shinoda et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1981) 78:785-789). HEK293 및 CHO 세포에서 IgG₁의 재조합 발현은 또한 C-말단 Lys447이 결합된 단백질을 발생시킨다 (Ellison et al.; Harris et al., *Eur. J. Biochem.* (1990) 194:611-620; Harris, *J. Chromatogr. A* (1995) 705:129-134; Dick et al., *Biotechnol. Bioeng.* (2008) 100:1132-1143).

[0013] 지금까지, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 리신을 아미드교환하기 위해 아민 공여자-기반 기질을 사용하는 것이 IgG의 표면 상의 반응성 리신의 과다로 인해 불균질한 ADC 생성물을 생성할 수 있다고 생각하였고 (Josten et al. 및 Jeger et al.), 따라서, 이뮤노글로불린 상의 리신 잔기를 아미드교환하기 위해 아민 공여자-기반 기

질을 사용하는 것은 좌절되었다.

[0014] 따라서, 예측가능한 접합물을 갖는 접합체를 생성하기 위해 이뮤노글로불린의 부위-특이적 효소적 변형에 대한 필요가 존재한다. 이는 비교적 균질한 DAR을 갖는 ADC의 생성을 가능하게 할 것이다.

[0015] 인용문헌 목록

[0016] 비 특허 문헌

- NPL 1: Deonarain, et al., "Emerging formats for next-generation antibody drug conjugates", *Expert Opinion in Drug Discovery* (2015), 10(5): 463-481
- NPL 2: Junutula, et al., "Site-Specific Conjugation of a Cytotoxic Drug to an Antibody Improves Therapeutic Index", *Nature Biotechnology*, (2008) 26:925-932
- NPL 3: Chen, et al., "Charge-based Analysis of Antibodies with Engineered Cysteines", *MAbs* (2009) 1(6): 563-571
- [0017] NPL 4: Gomez, et al., "Effect of temperature, pH, dissolved oxygen, and hydrolysate on the formation of triple light chain antibodies in cell culture" *Biotechnol Progress* (2010), 26: 1438-1445
- NPL 5: Alley, et al., "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", *Bioconjugate Chemistry* (2008) 19(3): 759-765
- NPL 6: Shen, et al., "Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates", *Nature Biotechnology* (2012) 30: 184-189
- NPL 7: Hallam, et al., "Unnatural Amino Acids in Novel Antibody Conjugates", *Future Med. Chem.* (2014) 6(11): 1309-1324
- NPL 8: Yokoyama, et al., "Properties and Applications of Microbial Transglutaminase", *Appl. Microbiol. Biotech.* (2004) 64: 47-454
- NPL 9: Strop, "Versatility of Microbial Transglutaminase", *Bioconjugate Chemistry*, (2014) 25(5): 855-862
- NPL 10: Kieliszek et al., "Microbial Transglutaminase and its Application in the Food Industry", *Folia Microbiol* (2014) 59:241-250
- NPL 11: Josten et al., "Use of Microbial Transglutaminase for the Enzymatic Biotinylation of Antibodies", *J. Immunol Methods*, (2000) 240:47-54
- NPL 12: Mindt et al., "Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine Using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase", *Bioconjugate Chemistry* (2008) 19(1): 271-278
- NPL 13: Jeger, et al., "Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (2010) 49: 9995-9997
- NPL 14: Strop et al., "Location Matters: Site of Conjugation Modulates Stability and Pharmacokinetics of Antibody Drug Conjugates", *Chem Biol* (2013) 20(2):161-167
- NPL 15: Dennler et al., "Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody-Drug Conjugates", *Bioconjugate Chemistry* (2014) 25(3): 569-578
- NPL 16: Siegmund, et al., "Locked by Design: A Conformationally Constrained Transglutaminase Tag Enables Efficient Site-Specific Conjugation", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (2015) 54(45):13420-13424
- NPL 17: Taguchi et al., "Substrate specificity analysis of microbial transglutaminase using proteinaceous protease inhibitors as natural model substrates", *J. Biochem.* (2000) 128:415-425
- NPL 18: Sugimura et al., "Identification of preferred substrate sequences of microbial transglutaminase from *Streptomyces mobaraensis* using a phage-displayed peptide library", *Arch. Biochem. Biophys.* (2008) 477:379-383
- NPL 19: Tagami et al., "Substrate specificity of microbial transglutaminase as revealed by three-dimensional docking simulation and mutagenesis", *Protein Eng. Des. Sel.* (2009) 22:747-752

[0018]

- NPL 20: Ohtsuka et al., "Substrate specificities of microbial transglutaminase for primary amines", J. Agric. Food Chem. (2000) 48: 6230-6233
- NPL 21: Ohtsuka et al., "Comparison of substrate specificities of transglutaminases using synthetic peptides as acyl donors", Biosci. Biotechnol. Biochem. (2000) 64: 2608-2613
- NPL 22: Gundersen et al., "Microbial transglutaminase displays broad acyl-acceptor substrate specificity", Appl. Microbiol. Biotechnol. (2013) 98:219-230
- NPL 23: Gautier et al., "Lysine Conjugated Properties in Human IgGs Studied by Integrating High-Resolution Native Mass Spectrometry and Bottom-Up Proteomics", Proteomics (2015) 15(16):2756-2765
- NPL 24: Ellison et al., DNA (1981) 1:11-18
- NPL 25: Ellison et al., ("Ellison et al., 2"), Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (1982) 79:1984-1988
- NPL 26: Ellison et al., Nucleic Acid Res. (1982) 10:4071-4079
- NPL 27: Wang et al., J. Immunol. (1980) 125:1048-1054
- NPL 28: Edelman et al., Proc Natl Acad. Sci. USA (1969) 63:78-85
- NPL 29: Frangione et al., Biochemistry (1980) 19:4304-4308
- NPL 30: Pink et al., Biochem. J. (1970) 117:33-47
- NPL 31: White et al., Science (1985) 228:733-737
- NPL 32: Lin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1981) 78:504-508
- NPL 33: Shinoda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1981) 78:785-789
- NPL 34: Harris et al., Eur. J. Biochem. (1990) 194:611-620
- NPL 35: Harris, J. Chromatogr. A (1995) 705:129-134
- NPL 36: Dick et al., Biotechnol. Bioeng. (2008) 100:1132-1143

[0019]

발명의 내용

[0020]

본 발명은 놀랍게도, 미생물 트랜스글루타미나제에 의한 야생형 이뮤노글로불린 리신의 어떠한 변형도 관찰되지 않으면서, 조작된 리신 잔기가 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 도입되었을 때, 미생물 트랜스글루타미나제가 아실 수용자로서 조작된 리신 잔기를 사용할 수 있다는 것을 개시한다. 놀랍게도, 미생물 트랜스글루타미나제를 사용한 조작된 리신 잔기의 접합은 접합된 기능적 작용제의 부위-특이적 및 예측가능한 혼입으로 이어진다. 또한, 불변 영역 내로 리신 잔기를 조작하는 것은 임의의 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해, 그의 가변 영역 및 결합 특이성에 관계 없이, 광범위한 적용가능성을 갖는다.

[0021]

한 측면에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분과, 미생물 트랜스글루타미나제 및 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제를 접촉시키는 것을 포함하는, 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법이 본원에 개시되며, 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, 여기서 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기를 포함하고, 여기서 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제이고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기를 기능적 작용제의 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시켜, 이에 의해 접합된 이뮤노글로불린을 생성한다.

[0022]

또 다른 측면에서, i) 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분과, 미생물 트랜스글루타미나제 및 아실 공여자 기질을 접촉시키는 단계이며, 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, 여기서 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기 및 반응성 기를 포함하고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시키는 것인 단계, 및 ii) 기능적 작용제를 아실 공여자 기질의 반응성 기에 접합시키는 단계이며, 여기서 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제이고, 이에 의해 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 것인 단계를 포함하는, 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법이 본원에 개시된다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 중쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 중쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 경쇄에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 카파 경쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 카파 경쇄 불변 영역에

존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 람다 경쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 람다 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 가변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 가변 영역에 존재하지 않는다.

[0023] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질의 반응성 기는 클릭 화학에 의해 기능적 작용제에 접합된다.

[0024] 한 실시양태에서, 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원 결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K), 세린 136 (S136K), 류신 193 (L193K), 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 메티오닌 252 (M252K), 아스파라긴 297 (N297K), 또는 프롤린 445 (P445K), 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K) 또는 세린 202 (S202K), 또는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 람다 경쇄의 글루탐산 213 (E213K)으로 이루어진 군 으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 중쇄 (돌연변이 전)는 서열식별번호(SEQ ID NO): 18로서 제시되는 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 카파 경쇄 (돌연변이 전)는 서열식별번호: 19로서 제시되는 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 람다 경쇄 (돌연변이 전)는 서열식별번호: 20으로서 제시되는 서열을 포함한다.

[0025] 한 실시양태에서, 중쇄는 위치 448의 그의 C-말단에 부가된 아미노산 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 상기 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 추가 실시양태에서, 위치 448의 C-말단에 부가된 아미노산 잔기는 류신이다.

[0026] 한 실시양태에서, 리신 잔기 삽입은 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 191과 세린 192 사이 또는 세린 192와 류신 193 사이에 삽입된 리신 잔기이다.

[0027] 한 실시양태에서, 이류노글로불린은 항원 결합-단편 (Fab')이고, 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 프롤린 228 (P228K), 프롤린 230 (P230K), 및 글루탐산 233 (E233K)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, Fab'는 전체 힌지 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fab'는 말단절단된 힌지 영역을 포함한다.

[0028] 한 실시양태에서, 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 제2 조작된 리신 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 제2 조작된 리신 잔기는 제2 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기이고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 제2 조작된 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시킨다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 136 (S136K)이고, 제2 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 세린 202 (S202K)이다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K)이고, 제2 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K)이다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K)이고, 제2 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 세린 202 (S202K)이다. 추가 실시양태에서, 중쇄는 위치 448의 그의 C-말단에 부가된 아미노산 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 상기 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 하나의 추가 측면에서, 위치 448의 C-말단에 부가된 아미노산 잔기는 류신이다.

[0029] 한 실시양태에서, 이류노글로불린은 제3 조작된 리신 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 제3 조작된 리신 잔기는 제3 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 제3 천연 아미노산 잔기이고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 제3 조작된 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시킨다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제1 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 136 (S136K)이고, 제2 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 아스파라긴 297 (N297K)이고, 제3 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제3 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 세린 202 (S202K)이다.

[0030] 한 실시양태에서, 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 제4 조작된 리신 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 제4 조작된 리신 잔기는 제4 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 제4 천연 아미노산 잔기이고, 여

기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 제4 조작된 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시킨다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제1 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 136 (S136K)이고, 제2 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 아스파라긴 297 (N297K)이고, 제3 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제3 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 세린 202 (S202K)이고, 제4 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제4 천연 아미노산 잔기는 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 프롤린 445 (P445K)이다.

[0031] 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 후의 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 전의 아미노산 잔기는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 후의 아미노산 잔기를 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기 이외의 임의의 아미노산으로 돌연변이시키는 것 및 조작된 리신 잔기 전의 아미노산 잔기를 산성 아미노산 잔기 이외의 임의의 아미노산으로 돌연변이시키는 것은 조작된 아실 수용자 리신 부위를 위한 최적 서열을 제공한다.

[0032] 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 전의 아미노산 잔기는 비-산성 아미노산 잔기 삽입, 또는 비-산성 아미노산 잔기로 돌연변이된 천연 산성 아미노산 잔기이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 후의 아미노산 잔기는 아미노산 잔기 삽입이며, 여기서 아미노산 잔기 삽입은 비-산성 아미노산 잔기 삽입 및 비-프롤린 잔기 삽입, 또는 비-산성 아미노산 잔기 및 비-프롤린 잔기로 돌연변이된 천연 산성 아미노산 잔기 또는 천연 프롤린 잔기이다. 한 실시양태에서, 비-산성 아미노산 잔기는 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판이다. 한 실시양태에서, 비-산성 아미노산 잔기 삽입은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판 삽입이다. 한 실시양태에서, 비-산성 아미노산 및 비-프롤린 잔기는 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판이다. 한 실시양태에서, 천연 산성 아미노산 잔기는 아스파르트산 또는 글루탐산이다.

[0033] 한 실시양태에서, 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 위치 448의 그의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기를 추가로 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기서 상기 적어도 1개의 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 추가 실시양태에서, 위치 448의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기는 류신이다.

[0034] 한 실시양태에서, 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 시스테인 214 후에 1 내지 4개의 추가의 아미노산의 삽입을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기서 리신 잔기 삽입은 1 내지 4개의 추가의 아미노산 후에 삽입된 리신 잔기이고, 여기서 류신 잔기는 리신 잔기 후에 삽입된다. 추가 실시양태에서, 시스테인 214 후에 1 내지 4개의 추가의 아미노산의 삽입, 1 내지 4개의 추가의 아미노산 후에 삽입된 리신 잔기, 및 리신 잔기 후에 삽입된 류신 잔기는 GKL, GGKL, GGSKL, 및 GGSGKL로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 시스테인 214 후에 서열 GGSGKL의 삽입을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0035] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 1개의 화학식 (I) 또는 (II)에 따른 것이다:

[0036] $(Z)_m\text{-Gln-(L)}_n\text{-(Y)}$ (I)

[0037] $(Y)\text{-(L)}_n\text{-Gln-(Z)}_m$ (II)

[0038] 여기서 Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고; Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고; 각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고; m은 0 내지 5의 정수이고; n은 0 내지 5의 정수이고; Y는 기능적 작용제이다.

[0039] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (I)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; 여기서 L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) $(\text{-O}((\text{CH}_2)_2)\text{-})$, 에틸 아민 $(\text{-NH}((\text{CH}_2)_2)\text{-})$ 또는 프로필 아민 $(\text{-NH}((\text{CH}_2)_3)\text{-})$ 이고; 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3이다. 한 실시양태에서, L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티

(PEG)이다. 또 다른 실시양태에서, L은 1개 이상의 아미노산 및 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (I)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고, 여기서 L은 아미노산이다. 한 실시양태에서, L은 Gly이고; m은 1이고; n은 1이다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (II)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 2, 3 또는 4이고; 적어도 1개의 L은 Gly이고; 적어도 1개의 L은 PEG 모이어티이다. 추가 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (II)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 4이고; 1개의 L은 Gly이고 나머지 3개의 L 기는 각각 PEG 모이어티이다. 또 다른 실시양태에서, 기능적 작용제 Y는 아우리스타틴 F이다.

[0040] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 1개의 화학식 (III) 또는 (IV)에 따른 것이다:

[0041] $(Z)_m\text{-Gln-(L)}_n\text{-(X)}$ (III)

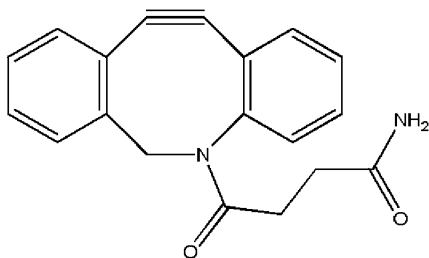
[0042] $(X)\text{-(L)}_n\text{-Gln-(Z)}_m$ (IV)

[0043] 여기서 Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고; Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고; 각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고; m은 0 내지 5의 정수이고; n은 0 내지 5의 정수이고; X는 반응성 기이다.

[0044] 한 실시양태에서, L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)이다. 또 다른 실시양태에서, n이 2-5일 때, 적어도 1개의 L은 1개 이상의 아미노산을 포함하고 또 다른 L은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티이다. 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (III)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; 여기서 L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) $(-\text{O}((\text{CH}_2)_2)-)$, 에틸 아민 $(-\text{NH}((\text{CH}_2)_2)-)$ 또는 프로필 아민 $(-\text{NH}((\text{CH}_2)_3)-)$ 이고; 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (III)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고, 여기서 L은 아미노산이다. 한 실시양태에서, L은 Gly이고; n은 1이고; m은 1이다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (IV)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 1, 2 또는 3이고; 적어도 1개의 L은 Gly이다.

[0045] 또 다른 실시양태에서, X는 (1R,8S,9s)-비시클로[6.1.0]논-4-인-9-일메탄올 (BCN),

[0046] [Chem. 1]



[0047]

[0048] (디벤조시클로옥틴; DBCO), 트랜스-시클로옥텐 (TCO), 아지도 (N_3), 알킨, 테트라진 메틸시클로프로펜, 노르보르넨, 히드라지드/히드라진, 및 알데히드로 이루어진 군으로부터 선택된 반응성 기이다.

[0049] 한 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 화학요법제, 약물 작용제, 방사성 작용제, 세포독성제, 항생제, 소분자, 핵산 또는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에서, 진단제는 형광단, 형광 염료, 방사성핵종 또는 효소이다.

[0050] 한 실시양태에서, 미생물 트랜스글루타미나제는 스트렙토미세스 모바라엔시스로부터의 것이다.

[0051] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 IgG_1 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다. 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 IgG_2 , IgG_3 , 또는 IgG_4 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 IgA_1 , IgA_2 , 또는 IgM 이뮤노글로불린이다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 IgD 또는 IgE 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합

합 부분이다.

- [0052] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 또는 인간화 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라 이뮤노글로불린 또는 비-인간 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다.
- [0053] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 2개의 중쇄 사이에 어떠한 분자내 가교, 즉 어떠한 디설피드 결합(들)도 존재하지 않는다.
- [0054] 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 비는 1:1 내지 200:1 또는 1:1 내지 100:1이다.
- [0055] 또 다른 측면에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 및 기능적 작용제를 포함하는 접합된 이뮤노글로불린이 본원에 기재되며, 여기서 이뮤노글로불린은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, 기능적 작용제는 아실 공여자 기질을 포함하고, 여기서 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기를 포함하고, 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제이고, 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기는 기능적 작용제의 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합된다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 중쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 중쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 경쇄에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 카파 경쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 카파 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 람다 경쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 람다 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 가변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 가변 영역에 존재하지 않는다.
- [0056] 또 다른 측면에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 및 기능적 작용제를 포함하는 접합된 이뮤노글로불린이 본원에 기재되며, 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, 조작된 리신 잔기는 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합되고, 여기서 아실 공여자 기질은 추가로 반응성기를 포함하고, 반응성기는 기능적 작용제에 접합되며, 여기서 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 중쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 중쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 경쇄에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 카파 경쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 카파 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 람다 경쇄에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 람다 경쇄 불변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 가변 영역에 존재한다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기는 가변 영역에 존재하지 않는다.
- [0057] 한 실시양태에서, 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K), 세린 136 (S136K), 류신 193 (L193K), 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 메티오닌 252 (M252K), 아스파라긴 297 (N297K), 또는 프롤린 445 (P445K), 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K) 또는 세린 202 (S202K), 또는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 람다 경쇄의 글루탐산 213 (E213K)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 중쇄 (돌연변이 전)는 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 카파 경쇄 (돌연변이 전)는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 람다 경쇄 (돌연변이 전)는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0058] 한 실시양태에서, 중쇄는 위치 448의 그의 C-말단에 부가된 아미노산 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 상기 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 추가 실시양태에서, 위치 448의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기는 류신이다.
- [0059] 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 위치 214 후의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기를 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 적어도 1개의 아미노산 잔기는 GSGGKL (글리신 글리신 세린 글리신 리신 류신)이다. 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 위치 214 후의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기를 추가로 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기서 적어도 1개의 아

미노산 잔기는 GGSGKL이다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 시스테인 214 후의 서열 GGSGKL의 삽입을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0060] 한 실시양태에서, 리신 잔기 삽입은 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 191과 세린 192 사이 또는 세린 192와 류신 193 사이에 삽입된 리신 잔기이다.

[0061] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 항원 결합-단편 (Fab)이고, 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 아스파르트산 221 (D221K), 트레오닌 223 (T223K), 히스티딘 224 (H224K), 트레오닌 225 (T225K), 프롤린 228 (P228K), 프롤린 230 (P230K), 및 글루탐산 233 (E233K)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, Fab는 전체 힌지 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fab는 말단절단된 힌지 영역을 포함한다.

[0062] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 제2 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 제2 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시킨다. 또 다른 실시양태에서, 리신 잔기로 돌연변이된 제1 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 136 (S136K)이고, 제2 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 세린 202 (S202K)이다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K)이고, 제2 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 류신 201 (L201K)이다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 트레오닌 135 (T135K)이고, 제2 조작된 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 세린 202 (S202K)이다.

[0063] 추가 실시양태에서, 중쇄는 위치 448의 그의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 적어도 1개의 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 한 실시양태에서, 위치 448의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기는 류신이다.

[0064] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 제3 리신 잔기로 돌연변이된 제3 천연 아미노산 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 제3 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시킨다. 또 다른 실시양태에서, 리신 잔기로 돌연변이된 제1 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 136 (S136K)이고, 제2 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 아스파라긴 297 (N297K)이고, 제3 리신 잔기로 돌연변이된 제3 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 세린 202 (S202K)이다.

[0065] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 제4 리신 잔기로 돌연변이된 제4 천연 아미노산 잔기를 추가로 포함하고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 제4 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시킨다. 또 다른 실시양태에서, 리신 잔기로 돌연변이된 제1 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 세린 136 (S136K)이고, 제2 리신 잔기로 돌연변이된 제2 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 아스파라긴 297 (N297K)이고, 제3 리신 잔기로 돌연변이된 제3 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 카파 경쇄의 세린 202 (S202K)이고, 제4 리신 잔기로 돌연변이된 제4 천연 아미노산 잔기는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄의 프롤린 445 (P445K)이다.

[0066] 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 후의 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 전의 아미노산 잔기는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 후의 아미노산 잔기를 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기 이외의 임의의 아미노산으로 돌연변이시키는 것 및 조작된 리신 잔기 전의 아미노산 잔기를 산성 아미노산 잔기 이외의 임의의 아미노산으로 돌연변이시키는 것은 조작된 아실 수용자 리신 부위를 위한 최적 서열을 제공한다.

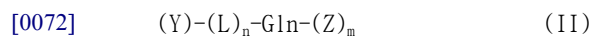
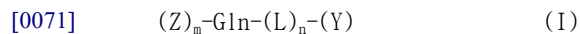
[0067] 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 전의 아미노산 잔기는 비-산성 아미노산 잔기 삽입, 또는 비-산성 아미노산 잔기로 돌연변이된 천연 산성 아미노산 잔기이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신 잔기 후의 아미노산 잔기는 아미노산 잔기 삽입이며, 여기서 아미노산 잔기 삽입은 비-산성 아미노산 잔기 및 비-프롤린 잔기 삽입, 또는 비-산성 아미노산 잔기 및 비-프롤린 잔기로 돌연변이된 천연 산성 아미노산 잔기 또는 천연 프롤린 잔기이다.

추가 실시양태에서, 비-산성 아미노산 잔기는 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판이다. 또 다른 추가 실시양태에서, 비-산성 아미노산 잔기 삽입은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판 삽입이다. 또 다른 추가 실시양태에서, 비-산성 아미노산 및 비-프롤린 잔기는 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판이다. 또 다른 추가 실시양태에서, 천연 산성 아미노산 잔기는 아스파르트산 또는 글루탐산이다.

[0068] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 위치 448의 그의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기를 추가로 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기서 적어도 1개의 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기가 아니다. 추가 실시양태에서, 위치 448의 C-말단에 부가된 적어도 1개의 아미노산 잔기는 류신이다.

[0069] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 시스테인 214 후에 1 내지 4개의 추가의 아미노산의 삽입을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기서 리신 잔기 삽입은 1 내지 4개의 추가의 아미노산 후에 삽입된 리신 잔기이고, 여기서 류신 잔기는 리신 잔기 후에 삽입된다. 추가 실시양태에서, 시스테인 214 후에 1 내지 4개의 추가의 아미노산의 삽입, 1 내지 4개의 추가의 아미노산 후에 삽입된 리신 잔기, 및 리신 잔기 후에 삽입된 류신 잔기는 GKL, GKKL, GGSKL, 및 GGSGLK로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

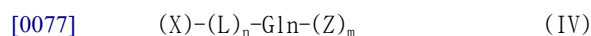
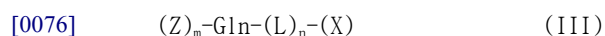
[0070] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 1개의 화학식 (I) 또는 (II)에 따른 것이다:



[0073] 여기서 Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고; Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고; 각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고; m은 0 내지 5의 정수이고; n은 0 내지 5의 정수이고; Y는 기능적 작용제이다.

[0074] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (I)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; 여기서 L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) ($-\text{O}((\text{CH}_2)_2)-$), 에틸 아민 ($-\text{NH}((\text{CH}_2)_2)-$) 또는 프로필 아민 ($-\text{NH}((\text{CH}_2)_3)-$)이고; 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (I)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고, 여기서 L은 아미노산이다. 한 실시양태에서, L은 Gly이고; m은 1이고; n은 1이다. 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (II)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 1, 2 또는 3이고; 적어도 1개의 L은 Gly이다. 한 실시양태에서, L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)이다. 또 다른 실시양태에서, L은 1개 이상의 아미노산 및 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 기능적 작용제 Y는 아우리스타틴 F이다.

[0075] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 1개의 화학식 (III) 또는 (IV)에 따른 것이다:



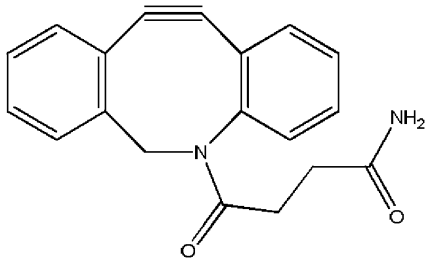
[0078] 여기서 Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고; Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고; 각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고; m은 0 내지 5의 정수이고; n은 0 내지 5의 정수이고; X는 반응성 기이다.

[0079] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (III)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; 여기서 L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) ($-\text{O}((\text{CH}_2)_2)-$), 에틸 아민 ($-\text{NH}((\text{CH}_2)_2)-$) 또는 프로필 아민 ($-\text{NH}((\text{CH}_2)_3)-$)이고;

여기서 n 은 0, 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (III)에 따른 것이고, 여기서 Z 는 CBZ 기이고, 여기서 L 은 아미노산이다. 한 실시양태에서, L 은 Gly이고; m 은 1이고; n 은 1이다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (IV)에 따른 것이고, 여기서 Z 는 CBZ 기이고; m 은 1이고; n 은 1, 2 또는 3이고; 적어도 1개의 L 은 Gly이다. 한 실시양태에서, L 은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)이다. 또 다른 실시양태에서, n 이 2-5일 때, 적어도 1개의 L 은 1개 이상의 아미노산을 포함하고, 1개 이상의 L 은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)를 포함한다.

[0080] 한 실시양태에서, X 는 (1R,8S,9s)-비시클로[6.1.0]논-4-인-9-일메탄올 (BCN),

[0081] [Chem. 2]



[0082]

[0083] (디벤조시클로옥텐; DBCO), 트랜스-시클로옥텐 (TCO), 아지도 (N_3), 알킨, 테트라진 메틸시클로프로펜, 노르보르넨, 히드라지드/히드라진, 및 알데히드로 이루어진 군으로부터 선택된 반응성 기이다.

[0084] 한 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 화학요법제, 약물 작용제, 방사성 작용제, 세포독성제, 항생제, 소분자, 핵산 또는 폴리펩티드이다. 또 다른 실시양태에서, 진단제는 형광단, 형광 염료, 방사성핵종 또는 효소이다.

[0085] 한 실시양태에서, 미생물 트랜스글루타미나제는 스트렙토미세스 모바라엔시스로부터의 것이다.

[0086] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 IgG_1 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다. 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 IgG_2 , IgG_3 , 또는 IgG_4 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 IgA_1 , IgA_2 , 또는 IgM 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 IgD 또는 IgE 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다.

[0087] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 또는 인간화 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라 이뮤노글로불린 또는 비-인간 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분이다.

[0088] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 2개의 중쇄 사이에 어떠한 분자내 가교도 존재하지 않는다.

[0089] 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 비는 1:1 내지 200:1 또는 1:1 내지 100:1이다.

[0090] 한 실시양태에서, 기능적 작용제는 항체 또는 그의 항원-결합 부분이고, 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 및 기능적 작용제는 동일한 항원에 결합하거나 또는 상이한 항원에 결합한다.

[0091] 또 다른 측면에서, 접합가능한 이뮤노글로불린을 코딩하는 핵산이 본원에 기재된다. 또 다른 측면에서, 핵산을 포함하는 플라스미드가 본원에 기재된다. 또 다른 실시양태에서, 플라스미드를 포함하는 단리된 세포가 본원에 기재된다.

[0092] 또 다른 측면에서, 접합된 이뮤노글로불린 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다.

[0093] 한 측면에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 생산된 접합된 이뮤노글로불린이 본원에 기재된다. 한 실시양태에서, 방법은 아실 공여자 기질의 반응성 기에 기능적 작용제를 접합시키기 전에, 아실 공여자 기질의 글루타

민 잔기에 접합된 이류노글로불린을 정제하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 정제하는 단계는 크기-기반 방법, 예컨대 크로마토그래피 또는 투석여과를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 정제하는 단계는 전하-기반 분리, 예컨대 음이온 교환 또는 양이온 교환 크로마토그래피를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 정제하는 단계는 친화도-기반 단계, 예컨대 단백질 A 또는 단백질 G 크로마토그래피 및 소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC)를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0094]

발명의 내용뿐만 아니라 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 관독할 때 추가로 이해된다. 개시된 방법 및 접합된 이류노글로불린을 예시하기 위한 목적으로, 도면에 예시적인 실시양태가 제시되지만; 방법 및 접합된 이류노글로불린이 개시된 구체적 실시양태로 제한되는 것은 아니다. 도면에서:

[도 1] 도 1은 트랜스글루타미나제 반응을 보여주며, 여기서 트랜스글루타미나제는 암모니아 분자의 방출을 수반하는 아실 공여자 글루타민과 아실 수용자 리신의 이소펩티드 결합의 형성을 촉매한다.

[도 2] 도 2는 예시적인 Z-Gln-Gly 아실-공여자 기질의 구조를 보여준다.

[도 3] 도 3은 예시적인 Z-Gln-Gly 아실-공여자 기질을 합성하기 위한 가능한 경로를 보여준다.

[도 4] 도 4A, 4B 및 4C는 인간 IgG₁ Fab 및 Fc 결정 구조에서 용매 노출된 리신 (스틱 표시)을 보여준다; (도 4A) Fab VH-CH1 및 V_κ-C_κ, (도 4B) Fab VH-CH1 및 V_λ-C_λ, 및 (도 4C) Fc CH2 및 CH3은 디스커버리 스튜디오 4.5(Discovery Studio 4.5)를 사용하여 1.4 Å 프로브 반경으로 결정되었다.

[도 5] 도 5A, 5B, 5C, 5D, 5E 및 5F는 아실 공여자 및 미생물 트랜스글루타미나제와 접촉된 항체의 ESI-MS 분석을 보여준다. 항체를 50-배 물 과량의 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 1U/mL 미생물 트랜스글루타미나제와 함께 37°C에서 밤새 접촉시켰다. IdeS 소화 및 환원 후, LC, Fd, 및 Fc 질량을 ESI-MS에 의해 결정하였다.

[도 6] 도 6은 인간 IgG₁, 카파, 및 람다 불변 도메인의 서열을 보여준다. 결정 구조 1FC1 (Fc_γ), 4F3F (CH1 및 C_κ), 및 4HK0 (C_λ)에 기초한 용매 노출된 불변 도메인 리신은 볼드체로 표시되고; 루프 내의 리신은 밑줄표시된다. 불변 도메인은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된다.

[도 7-1] 도 7-1 및 도 7-2는 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37°C에서 밤새 인큐베이션함으로써 아미드교환에 대해 스크리닝된 정제된 CH1 및 힌지 돌연변이체 mAb의 접합 수준을 보여준다. 비오틴화 mAb를 물질 및 방법에 상술된 바와 같이 ELISA에 의해 검출하고, 상대 형광 단위 (RFU)를 분석하였다. HC 및 LC의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하고 (데이터는 제시되지 않음), 접합의 백분율을 결정하였다.

[도 7-2] 도 7-1 및 도 7-2는 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37°C에서 밤새 인큐베이션함으로써 아미드교환에 대해 스크리닝된 정제된 CH1 및 힌지 돌연변이체 mAb의 접합 수준을 보여준다. 비오틴화 mAb를 물질 및 방법에 상술된 바와 같이 ELISA에 의해 검출하고, 상대 형광 단위 (RFU)를 분석하였다. HC 및 LC의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하고 (데이터는 제시되지 않음), 접합의 백분율을 결정하였다.

[도 8] 도 8은 가장 높은 접합 효율을 갖는 것으로 이전에 확인된 CH1, CH2, CH3 및 힌지 돌연변이체 mAb의 접합 수준을 보여준다. mAb를 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase와 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 샘플을 IdeS로 소화시키고, 환원시키고, ESI-MS에 의해 분석하고, Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ질량=631 Da)에 대한 퍼센트 접합을 결정하였다. Δ질량을 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴의 질량으로 나누어 DAR을 결정하였다.

[도 9] 도 9는 다중 아실 수용자 부위를 갖는 mAb와 다양한 아실 공여자의 접합 효율을 보여준다. mAb를 Z-Gln-Gly-N3, Z-Gln-Gly-PEG2-BCN, 또는 Z-Gln-Gly-PEG2-AuF 및 mTGase와 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 환원된 LC의 질량을 LC-MS에 의해 분석하고 (데이터는 제시되지 않음), Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ질량=631 Da)에 대한 퍼센트 접합을 결정하였다.

[도 10] 도 10은 IgG Fc 이소형의 정렬을 보여준다. 인간 IgG1, 2, 3 및 4 Fc의 1차 아미노산 서열을 정렬하고, 차이를 강조표시한다. IgG1 잔기 Met252, Asn297 및 Pro445는 X로 표시한다.

[도 11] 도 11은 아실 수용자를 갖는 Fab'가 mAb 돌연변이체 내 Q295 및/또는 Q297 아실 공여자 부위에 접합된 것을 보여준다. 항체 01-N297Q를 Fab' 리신 돌연변이체 및 mTGase와 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 샘플이 환원되었고, SDS-PAGE에 의해 4-12% 비스-트리스 폴리아크릴아미드 겔을 사용하여 이를 분석하였다. FabCH1-HC 이량체의 질량은 대략 75 kDa이고, FabCH1-HC-FabCH1 삼량체는 대략 100 kDa이다.

[도 12] 도 12는 mAb 도처에 위치하는 조작된 아실 수용자 부위를 예시한다. 아실 수용자 부위로 조작된 잔기의 위치가 (A) Fab (4F3F) HC 및 LC 및 (B) Fc (1FC1)에서 강조표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0095] 개시된 방법 및 접합된 이뮤노글로불린은 본 개시내용의 일부를 형성하는 첨부 도면과 관련하여 하기의 상세한 설명을 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있다. 개시된 방법 및 접합된 이뮤노글로불린은 본원에 기재되고/거나 제시된 구체적 실시양태로 제한되지 않고, 본원에 사용된 용어는 단지 예로서 특정한 실시양태를 기재하고자 하는 것이며, 청구된 방법 또는 접합된 이뮤노글로불린을 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 이해하여야 한다.
- [0096] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 가능한 메카니즘 또는 작용 방식 또는 개선 이유에 관한 임의의 설명은 단지 예시적인 것으로 의도되고, 개시된 방법 및 접합된 이뮤노글로불린은 임의의 이러한 제안된 메카니즘 또는 작용 방식 또는 개선 이유의 정확성 또는 부정확성에 의해 구속되지 않아야 한다.
- [0097] 본문 전체에 걸쳐, 설명은 접합된 이뮤노글로불린 및 이를 생성하는 방법을 언급한다. 개시내용이 접합된 이뮤노글로불린과 연관된 특색 또는 실시양태를 기재하거나 청구하는 경우에, 이러한 특색 또는 실시양태는 이를 생성하는 방법에 동등하게 적용가능하다. 마찬가지로, 개시내용이 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법과 연관된 특색 또는 실시양태를 기재하거나 청구하는 경우에, 이러한 특색 또는 실시양태는 접합된 이뮤노글로불린에 동등하게 적용가능하다.
- [0098] 특정한 수치에 대한 언급은, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 적어도 그러한 특정한 값을 포함한다. 값의 범위가 표현될 때, 또 다른 실시양태는 하나의 특정한 값으로부터 및/또는 다른 특정한 값까지 포함한다. 또한 범위에 명시된 값에 대한 언급은 그러한 범위 내의 각각의 및 모든 값을 포함한다. 모든 범위는 포괄적이고 조합가능하다.
- [0099] 값이 선행사 "약"의 사용에 의해 근사치로 표현된 경우, 특정한 값은 또 다른 실시양태를 형성한다는 것을 이해할 것이다.
- [0100] 명료함을 위해 본원의 별개의 실시양태의 문맥에서 기재된, 개시된 방법 및 접합된 이뮤노글로불린의 특정 특색은 또한 단일 실시양태에서 조합되어 제공될 수 있다는 것을 인지하여야 한다. 반대로, 간결함을 위해 단일 실시양태의 문맥에서 기재된, 개시된 방법 및 접합된 이뮤노글로불린의 다양한 특색은 또한 개별적으로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0101] 본원에 사용된 단수 형태는 복수 형태를 포함한다.
- [0102] 설명의 측면에서 다양한 용어가 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어는 달리 나타내지 않는 한 관련 기술분야에서의 그의 통상적인 의미로 주어져야 한다. 다른 구체적으로 정의된 용어는 본원에 제공된 정의와 일치하는 방식으로 해석되어야 한다.
- [0103] 용어 "약"은 수치 범위, 컷오프, 또는 구체적 값에 관하여 사용될 때 언급된 값이 열거된 값으로부터 최대 10% 만큼 달라질 수 있다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 따라서, 용어 "약"은 명시된 값으로부터의 $\pm 10\%$ 이하의 변동, $\pm 5\%$ 이하의 변동, $\pm 1\%$ 이하의 변동, $\pm 0.5\%$ 이하의 변동, 또는 $\pm 0.1\%$ 이하의 변동을 포괄하기 위해 사용된다.
- [0104] 일반적으로, 용어 "조작된"은 합성 수단에 의한 (예를 들어, 재조합 기술, 시험관내 펩티드 합성, 펩티드의 효소적 또는 화학적 커플링, 또는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 다른 방법에 의한) 핵산 또는 폴리펩티드 분자의 조작을 지칭한다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "조작된 아미노산 잔기"는 서열의 상황 내에서의 비-자연 발생 아미노산 잔기를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "조작된 핵산 잔기"는 서열의 상황 내에서의 비-자연 발생 핵산 잔기를 지칭한다. 이들 용어는, 예를 들어 상응하는 자연 발생 폴리펩티드 서열 또는 핵산 서열과 관련하여, 부가, 결실 또는 치환을 포함한 1개 이상의 아미노산 또는 뉴클레오티드 변화를 포함하는 폴리펩티드 서열 또는 핵산 서열을 포함하며, 여기서 이러한 변화는 재조합 DNA 기술에 의해 도입되었다. 예를 들어, "조작된 리신 잔기"는, 야생형 및 조작된 버전의 서열을 정렬했을 때, 상응하는 자연 발생, 또는 야생형, 폴리펩티드 서열에는 존재하지 않고, 기존 아미노산 잔기를 돌연변이시키는 것에 의해 또는 리신 잔기의 삽입에 의해 폴리펩티드에 도입된 리신 잔기이다. 조작된 아미노산 잔기는 합성 아미노산 잔기가 아니다. 예를 들어, 조작된 리신 잔기는 합성 리신 잔기가

아니다.

- [0106] 한 실시양태에서, "조작된 아미노산 잔기"는 아미노산 잔기 삽입이다. 예를 들어, 아미노산 잔기 또는 잔기들은 2개의 자연 발생 아미노산 잔기 사이에 삽입될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, "조작된 아미노산 잔기"는 상이한 아미노산 잔기로 돌연변이된 자연 발생 아미노산 잔기이다. 예를 들어, 조작된 리신 잔기는, 예를 들어 재조합 DNA 기술을 사용하여, 리신 잔기로 돌연변이된 자연 발생 아미노산 잔기 (예를 들어, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 또는 티로신)일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 이러한 측면에 따라 유용한 조작된 폴리펩티드 서열을 용이하게 생성할 수 있다. 조작된 폴리펩티드 서열은 예를 들어 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 합성을 포함한 임의의 수단에 의해 생산될 수 있다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "삽입" 또는 "부가"는 자연 발생 분자 (예를 들어, 야생형 서열)와 비교하여, 각각 1개 이상의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드의 부가를 발생시키는 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열에서의 변화를 지칭한다. 1개 이상의 아미노산 잔기의 삽입 또는 부가는 내부 아미노산 잔기 사이에서 일어날 수 있다. 대안적으로, 삽입은 아미노산 서열의 N-말단에서 발생할 수 있다. 대안적으로, 삽입은 아미노산 서열의 C-말단에서 발생할 수 있다.
- [0108] 용어 "천연 아미노산", "천연 아미노산 잔기", "자연 발생 아미노산" 또는 "자연 발생 아미노산 잔기"는 전형적으로 야생형 폴리펩티드 서열의 상황 내에서 발생한 자연 발생 아미노산을 지칭한다. 다시 말해서, "천연 아미노산"은 모 서열, 예를 들어, 자연 발생 서열에 존재하는 아미노산 잔기와 상이하게 어떠한 방식으로든 돌연변이되거나 변화되지 않았다. "천연 아미노산"은 폴리펩티드 서열 내 임의의 위치에서 아미노산 (예를 들어, 내부 아미노산 잔기)을 포함하고 또한 폴리펩티드 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 임의의 아미노산을 포함한다.
- [0109] 용어 "아실 공여자 기질"은 말단 아실 기를 갖는 기를 지칭한다. 바람직하게는, "아실 공여자 기질"은 글루타민 잔기를 포함한다. 아실 공여자 기질은 임의로 추가의 반응성 기를 함유할 수 있다. 제1 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 기능적 작용제에 공유 연결된다. 제2 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 기능적 작용제에 연결되지 않는다. 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기 및 반응성 기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은, 본원에 추가로 기재된 바와 같은, 1개 이상의 링커를 포함한다. 임의의 상기 실시양태에서, 아실 공여자 기질과 기능적 작용제 사이, 또는 아실 공여자 기질과 반응성 기 사이에 임의로 링커가 존재한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "항체"는 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)의, 4개의 폴리펩티드 쇄로 구성된 임의의 이뮤노글로불린 (Ig) 분자를 광범위하게 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "항체"는 또한 Ig 분자의 본질적 에피토프 결합 특색을 보유하는, 이뮤노글로불린 분자의 임의의 항원-결합 부분, 돌연변이체, 변이체 또는 유도체를 지칭한다. 이러한 돌연변이체, 변이체 또는 유도체 항체 포맷은 관련 기술분야 및 본원에 논의된 비제한적 실시양태에 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 키메라 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 비-인간 항체이다.
- [0111] 전장 항체에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 이뮤노글로불린 분자는 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂) 또는 하위부류의 것일 수 있다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원-결합 부분" (또는 간단히 "항체 부분")은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 제시된 바 있다. 또한, 이러한 항체 실시양태는 2개 이상의 상이한 항원에 특이적으로 결합하는; 이중특이적, 이중 특이적, 또는 다중-특이적 포맷일 수 있다. 용어 항체의 "항원-결합 부분"에 포괄되는 결합 단편의 예는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 경도의 환원을 통해 또는 돌연변이 또는 시스테인 결실에 의해 디설피드에 의해 연결되지 않은 힌지 영역을 함유하는 Fab인 Fab' 단편; (iii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iv)

VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (v) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (vi) 단일 가변 단편을 포함하는 dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546, Winter et al., PCT 공개 WO 90/05144 A1, 본원에 참조로 포함됨); 및 (vii) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 추가로, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH는 개별 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여, VL 및 VH 영역이 쌍형성하여 1가 분자를 형성한 (단일쇄 Fv (scFv)로 공지됨; 예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조) 단일 단백질쇄로 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일쇄 항체도 또한 용어 항체의 "항원-결합 부분"에 포괄되는 것으로 의도된다. 단일쇄 항체의 다른 형태, 예컨대 디아바디도 또한 포괄된다. 디아바디는 VH 및 VL 도메인이 단일 폴리펩티드쇄 상에서 발현되지만, 동일쇄상의 2개의 도메인 사이에서 쌍형성을 허용하기에는 지나치게 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인이 또 다른쇄의 상보적 도메인과 쌍형성하게 하여 2개의 항원 결합 부위를 생성한, 2가, 이중특이적 항체이다 (예를 들어, 문헌 [Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) Structure 2:1121-1123] 참조). 이러한 항체 결합 부분은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag, New York, 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)).

- [0113] "산성 아미노산"은 생리학적 pH에서 음전하를 나타내는 아미노산을 지칭한다. 유전자적으로 코딩된 산성 아미노산은 아스파르트산 (Asp; D) 및 글루탐산 (Glu; E)을 포함한다.
- [0114] "비-산성 아미노산"은 산성 아미노산이 아닌 아미노산을 지칭한다. 비-산성 아미노산은 아르기닌 (Arg; R), 히스티딘 (His; H), 리신 (Lys; K), 세린 (Ser; S), 트레오닌 (Thr; T), 아스파라긴 (Asn; N), 글루타민 (Gln; Q), 시스테인 (Cys; C), 글리신 (Gly; G), 프롤린 (Pro; P), 알라닌 (Ala; A), 발린 (Val; V), 이소류신 (Ile; I), 류신 (Leu; L), 메티오닌 (Met; M), 페닐알라닌 (Phe; F), 티로신 (Tyr; Y), 및 트립토판 (Trp; W)을 포함한다.
- [0115] "염기성 아미노산"은 생리학적 pH에서 양전하를 나타내는 아미노산을 지칭한다. 유전자적으로 코딩된 염기성 아미노산은 히스티딘 (His; H), 리신 (Lys; K), 및 아르기닌 (Arg; R)을 포함한다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 생체내 또는 시험관내에서 수득된 생물학적 조직 또는 유체 기원의 샘플을 포함한, 대상체로부터 수득된 샘플을 지칭한다. 이러한 샘플은 인간을 포함한 포유동물로부터 단리된 체액 (예를 들어 혈액, 혈장, 혈청, 유즙, 척수액, 복수 또는 소변), 기관, 조직, 분획 및 세포일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 생물학적 샘플은 조직을 포함한 생물학적 샘플의 절편 (예를 들어, 기관 또는 조직의 절편 부분)을 포함할 수 있다. 또한, 생물학적 샘플은 생물학적 샘플로부터의 추출물, 예를 들어 생물학적 유체 (예를 들어, 혈액 또는 소변)로부터의 항원을 포함할 수 있다.
- [0117] 용어 "클릭 화학"은 고수율의, 고도로-선택적인, 신뢰가능하고 깨끗한 단백질 합성 및/또는 집합을 위한 특정한 반응을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [King et al., "Developments in the Field of Bioorthogonal Bond Forming Reactions - Past and Present Trends", Bioconjug. Chem., (2014) 25(5): 825-839; McKay et al., "Click Chemistry in Complex Mixtures: Bioorthogonal Bioconjugation", Chem. Biol., (2014) 21(9): 1075-1101]을 참조한다.
- [0118] 용어 "키메라화", "키메라", "키메라 항체" 등의 용어는 하나의 공급원 또는 종으로부터의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역, 즉, 항원-결합 영역 및 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 이뮤노글로불린을 지칭한다. 이들 일부는 통상적인 기술 (예를 들어, 합성)에 의해 화학적으로 함께 연결되거나, 또는 유전 공학 기술을 사용하여 인접 폴리펩티드로서 제조될 수 있다 (예를 들어, 키메라 항체의 단백질 일부를 코딩하는 DNA를 발현시켜 인접 폴리펩티드쇄를 생산할 수 있음). 본 개시 내용에 포괄되는 다른 형태의 "키메라 이뮤노글로불린"은 부류 또는 하위부류가 원래 이뮤노글로불린의 것으로부터 변형되거나 변화된 것이다 (또한 "부류-전환된 이뮤노글로불린"으로도 지칭됨). 개시내용 전체에 걸쳐, 키메라 이뮤노글로불린은 "xi"로 지정된다. 본원에서, "키메라 이뮤노글로불린" 등의 용어는 항체를 생성하는데 사용된 과정보다는 이뮤노글로불린의 서열을 지칭한다.
- [0119] 본원에 사용된 "기능적 작용제"는 치료적, 진단적, 또는 다른 기능적 특성(들)을 갖는 작용제를 지칭한다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제는 치료제일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 기능적 작용제는 진단제일 수 있다. 기능적 작용제는 대분자 또는 소분자일 수 있다. 대분자 기능적 작용제는 항체 및 그의 항원-결합 부분을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 소분자 기능적 작용제는 화학요법제, 세포독성제, 항생제, 생물학적 과정을 조절할 수 있는 다른 유기 화합물 (예를 들어, 약물), 및 폴리펩티드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0120] 용어 "인간화", "인간화 이뮤노글로불린" 등의 용어는 프레임워크 또는 "상보성 결정 영역" (CDR)이 모 이뮤노글로불린의 것과 비교하여 상이한 특이성의 이뮤노글로불린의 CDR을 포함하도록 변형된 이뮤노글로불린을 지칭한다. 대부분의 경우에, 인간화 이뮤노글로불린은 인간 이뮤노글로불린 (수용자 이뮤노글로불린)이며, 여기서 수용자의 추가변 영역으로부터의 잔기는 목적하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비-인간 중 (공여자 이뮤노글로불린) 예컨대 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 추가변 영역으로부터의 잔기로 대체된다. 일부 경우에, 인간 이뮤노글로불린의 FR 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 이뮤노글로불린은 수용자 이뮤노글로불린 또는 공여자 이뮤노글로불린에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 이뮤노글로불린 성능을 추가로 정밀화하기 위해 이루어진다. 일반적으로, 인간화 이뮤노글로불린은 적어도 1개 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 추가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 임의로, 인간화 이뮤노글로불린은 또한 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Riechmann, L., et al., Nature 332 (1988) 323-327; 및 Neuberger, M. S., et al., Nature 314 (1985) 268-270]을 참조한다. 본원에서, "인간화 이뮤노글로불린" 등의 용어는 이뮤노글로불린을 생성하는데 사용된 과정보다는 이뮤노글로불린의 서열을 지칭한다.
- [0121] 용어 "진단제"는 생체내 영상화 연구 예컨대 CT, MRI 및 X선 및/또는 시험관내 영상화 연구에 유용할 수 있는 화합물을 지칭한다. 진단제의 비제한적 예는 형광단, 형광 염료, 방사성핵종, 및 효소를 포함한다.
- [0122] 용어 "공여자 이뮤노글로불린"은 인간화 이뮤노글로불린을 위해 그의 가변 영역, CDR, 또는 다른 그의 기능적 단편 또는 유사체의 아미노산 서열을 기여하여, 공여자 이뮤노글로불린의 항원 특이성 및 중화 활성 특징을 갖는 인간화 이뮤노글로불린을 제공하는 비-인간 이뮤노글로불린을 지칭한다.
- [0123] 용어 "수용자 이뮤노글로불린"은 인간화 이뮤노글로불린을 위해 그의 중쇄 및/또는 경쇄 프레임워크 영역 및/또는 그의 중쇄 및/또는 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 제공하는, 공여자 이뮤노글로불린에 대해 이중인 이뮤노글로불린을 지칭한다. 수용자 이뮤노글로불린은 임의의 포유동물로부터 유래될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 수용자 이뮤노글로불린은 인간에서 비-면역원성이다. 바람직하게는 수용자 이뮤노글로불린은 인간 이뮤노글로불린이다.
- [0124] "인간화"는 인간화 이뮤노글로불린을 생성하는 과정을 지칭하고, 인 실리코 인간화, 인간 이뮤노글로불린으로의 종/숙주 CDR 조작, 상응하는 인간 프레임워크 영역과 매칭시키기 위한 키메라 이뮤노글로불린의 프레임워크 영역 잔기의 치환 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 상기 특징을 갖는 인간화 이뮤노글로불린을 생성하기 위한 임의의 과정을 포함한다.
- [0125] 본원에 사용된 "이뮤노글로불린"은 카파 및 람다 경쇄 및 알파, 감마, 델타, 엡실론 및 뮤 중쇄를 포함하는 이뮤노글로불린 유전자에 의해 실질적으로 코딩된, 1개 이상의 폴리펩티드로 이루어진 단백질을 지칭한다. 전장 이뮤노글로불린 "경쇄" (약 25 Kd 또는 214개 아미노산)는 NH₂-말단에서 가변 영역 유전자 (약 110개 아미노산) 및 COOH - 말단에서 카파 또는 람다 불변 영역 유전자에 의해 코딩된다. 전장 이뮤노글로불린 "중쇄" (약 50 Kd 또는 446개 아미노산)는 가변 영역 유전자 (약 116개 아미노산) 및 다른 상기 언급된 불변 영역 유전자 중 하나, 예를 들어, 감마 (약 330개 아미노산을 코딩함)에 의해 유사하게 코딩된다. "이뮤노글로불린"은 (a) 이뮤노글로불린 폴리펩티드, 즉, 달리 명시되지 않는 한, 모든 이뮤노글로불린 이소형 (IgG, IgA, IgE, IgM, IgD, 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂), 하위부류, 및 각각의 이소형의 다양한 단량체 및 중합체 형태를 포함한, 특정 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 이뮤노글로불린 패밀리의 폴리펩티드; 및 (b) 항원에 면역특이적으로 결합하는 이러한 이뮤노글로불린 폴리펩티드의 보존적으로 치환된 변이체를 포함한다. 이뮤노글로불린은 일반적으로, 예를 들어, 문헌 [Harlow & Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988)]에 기재되어 있다.
- [0126] 용어 "미생물 트랜스글루타미나제"는 아실 전달 반응을 촉매하는 한 유형의 트랜스퍼라제를 지칭한다. 바람직한 실시양태는 글루타민 잔기 (아실 공여자)를 함유하는 제1 모이어티와 1급 아민 기 (아실 수용자)를 함유하는 제2 모이어티 사이의 아실 전달 반응을 촉매하기 위한 미생물 트랜스글루타미나제의 사용을 포함한다. 반응성 글루타민 잔기가 용매 노출된 것이 바람직하다.
- [0127] 본원에 개시된 이뮤노글로불린의 한 형태는 항체의 기본 구조 유닛으로 구성된다. 예를 들어, 항체는 사량체를 포함할 수 있고, 각각이 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄를 갖는 쌍인 2개의 동일한 쌍의 이뮤노글로불린 쇄로 이루어질 수 있다. 일반적으로, 각각의 쌍에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 함께 항원에 대한 결합을 담당하고, 불변

영역은 항체 이펙터 기능을 담당한다.

- [0128] 항체에 더하여, 이뮤노글로불린은 예를 들어 전장 이뮤노글로불린의 항원-결합 단편 또는 부분, 예컨대 Fv, Fab, (Fab')₂ 및 Fv 단편을 포함한, 다양한 다른 형태; 및 대안적 항체 포맷 예컨대 몇가지 예를 들어 단일쇄 이뮤노글로불린 (scFV 및 scFab), 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 및 다중특이적 항체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [James D. Marks, Antibody Engineering, Chapter 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.)]을 참조한다.
- [0129] 한 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 Fab 단편을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 중쇄를 포함할 수 있다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "면역특이적으로"는 이뮤노글로불린이 생성된 항원에 특이적으로 결합하고 다른 펩티드 또는 단백질에는 특이적으로 결합하지 않는 이뮤노글로불린의 능력을 지칭한다. 이뮤노글로불린이 생성된 항원에 면역특이적으로 결합하는 이뮤노글로불린은 다른 폴리펩티드 또는 단백질에 결합하지 않을 수 있거나, 또는 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 면역검정, 비아코어 또는 다른 검정에 의해 결정 시, 이뮤노글로불린이 생성된 항원보다 더 낮은 결합 친화도로 다른 폴리펩티드 또는 단백질에 결합할 수 있다. 이뮤노글로불린은, 실험 기술, 예컨대, 비제한적으로, 방사선면역검정 (RIA) 및 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA)을 사용하여 결정 시, 그것이 임의의 교차-반응성 항원보다 더 높은 결합 친화도로 항체에 결합하는 경우에, 이뮤노글로불린이 생성된 항원에 면역특이적으로 결합한다 (예를 들어, 항체 특이성에 관한 논의에 대해 문헌 [Paul, ed., Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York, pages 332-336 (1989)] 참조).
- [0131] 본원에 사용된 "링커"는 이뮤노글로불린을 (아실 공여자 기질을 통해) 기능적 작용제 또는 반응성 기에 연결하기 위한, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는, 스페이서를 지칭한다. 이러한 링커는 절단가능할 수 있거나 (예를 들어, 산 불안정성 또는 프로테아제 절단가능) 또는 비-절단가능할 수 있다. 한 실시양태에서, 링커는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티이다. 또 다른 실시양태에서, 링커는 1개 이상의 아미노산 및 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)를 포함한다.
- [0132] 용어 "모노클로날 항체"는 그의 생산 방법이 아닌, 임의의 진핵 또는 원핵 세포 클론을 포함한 단세포 클론, 또는 파지 클론으로부터 유래된 항체를 지칭한다. 모노클로날 항체는 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타낸다. 용어 "모노클로날 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생산된 항체로 제한되지 않는다.
- [0133] "천연"은 이뮤노글로불린이 유래된 종으로부터의 야생형 이뮤노글로불린 서열을 지칭한다.
- [0134] 본원에 사용된, "퍼센트 동일성" 등의 용어는 2개 이상의 핵산, 폴리뉴클레오티드, 단백질 또는 폴리펩티드 사이의 서열 관계를 기재하는데 사용되고, (a) 참조 서열, (b) 비교 윈도우, (c) 서열 동일성 및 (d) 서열 동일성의 백분율을 포함한 용어의 문맥에서 그와 관련하여 이해된다.
- [0135] (a) "참조 서열"은 서열 비교를 위한 기초로서 사용되는 규정된 서열이다. 참조 서열은 명시된 서열의 하위세트 또는 전체일 수 있고; 예를 들어, 전장 cDNA 또는 유전자 서열의 절편, 또는 완전한 cDNA 또는 유전자 서열일 수 있다. 폴리펩티드의 경우, 참조 폴리펩티드 서열의 예시적인 길이는 적어도 약 16개 아미노산, 적어도 약 20개 아미노산, 적어도 약 25개 아미노산, 적어도 약 35개 아미노산, 적어도 약 50개 아미노산, 또는 적어도 약 100개 아미노산을 포함한다. 핵산의 경우, 참조 핵산 서열의 예시적인 길이는 적어도 약 50개 뉴클레오티드, 적어도 약 60개 뉴클레오티드, 적어도 약 75개 뉴클레오티드, 적어도 약 100개 뉴클레오티드, 또는 적어도 약 300개 뉴클레오티드, 또는 그쯤 또는 그 사이의 임의의 정수를 포함한다.
- [0136] (b) "비교 윈도우"는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 인접한, 명시된 절편에 대한 참조를 포함하고, 여기서 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열은 참조 서열과 비교될 수 있고, 비교 윈도우 내 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열 (부가, 치환 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 부가, 치환 또는 결실 (즉, 갭)을 포함할 수 있다. 예시적인 비교 윈도우는 적어도 20개의 인접 뉴클레오티드 또는 아미노산 길이일 수 있고, 임의로 30, 40, 50, 100개 또는 그 초과일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열에 갭이 포함됨으로 인해 참조 서열과 높은 유사성인 것으로 오해를 유발하는 것을 피하기 위해, 갭 페널티가 전형적으로 도입되고, 매칭 개수에서 차감된다는 것을 이해한다.
- [0137] (c) 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 문헌 [Smith and Waterman, Adv. Appl. Math., 2: 482, 1981]의 국부 상동성 알고리즘에 의해; 문헌

[Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol., 48: 443, 1970]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해; 문헌 [Pearson and Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 8: 2444, 1988]의 유사성 검색 방법에 의해; 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재의 인텔리제네틱스(Intelligenetics)의 PC/유전자 프로그램 내 CLUSTAL, GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 미국 위스콘신주 매디슨 7 사이언스 드라이브 소재의 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group) (GCG)의 위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지 내 TFASTA를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 이들 알고리즘의 컴퓨터 구현에 의해 수행될 수 있고; CLUSTAL 프로그램은 문헌 [Higgins and Sharp, Gene, 73: 237-244, 1988; Corpet, et al., Nucleic Acids Research, 16:881-90, 1988; Huang, et al., Computer Applications in the Biosciences, 8:1-6, 1992; 및 Pearson, et al., Methods in Molecular Biology, 24:7-331, 1994]에 널리 기재되어 있다. 데이터베이스 유사성 검색에 사용될 수 있는 프로그램의 BLAST 패밀리는: 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 질의 서열을 위한 BLASTN; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 질의 서열을 위한 BLASTX; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 단백질 질의 서열을 위한 BLASTP; 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 단백질 질의 서열을 위한 TBLASTN; 및 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 질의 서열을 위한 TBLASTX를 포함한다. 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology, Chapter 19, Ausubel, et al., Eds., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York, 1995]을 참조한다. 상기 프로그램의 새로운 버전 또는 새로운 프로그램은 모두 의심의 여지없이 미래에 이용가능하게 될 것이고, 본 개시내용과 함께 사용될 수 있다.

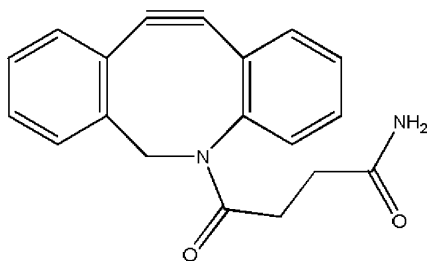
[0138] (d) "퍼센트 동일성"은 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교하는 것에 의해 결정된 값을 의미하며, 여기서 비교 윈도우 내 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열의 일부는 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열 (부가, 치환 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 부가, 치환 또는 결실 (즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 둘 다의 서열에서 나타나는 위치의 수를 결정하여 매칭되는 위치의 수를 산출하고, 매칭되는 위치의 수를 비교 윈도우 내의 전체 위치의 수로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.

[0139] "제약 유효량"은 대상체를 치료하는 이뮤노글로불린의 양을 지칭한다.

[0140] "제약상 허용되는 담체"는 대상체에의 투여를 위한 본원에 기재된 바와 같은 이뮤노글로불린을 위한 제약 제제의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 제약상 허용되는 담체는 리포솜-기반, 지질-기반 및/또는 나노-입자-기반일 수 있다.

[0141] 본원에 사용된 용어 "반응성 기"는 다른 화합물, 예컨대 기능적 작용제와 반응하여 적어도 1개의 공유 결합을 형성할 수 있는 화학적 관능기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 반응성 기는 클릭 화학 커플링 반응에서 반응성이다. 반응성 기의 비제한적 예는 (1R,8S,9s)-비시클로[6.1.0]논-4-인-9-일메탄올 (BCN),

[0142] [Chem. 3]



[0143]

[0144] (디벤조시클로옥텐; DBCO), 트랜스-시클로옥텐 (TCO), 아지도 (N_3), 알킨, 테트라진 메틸시클로프로펜, 노르보르넨, 히드라지드/히드라진, 및 알데히드를 포함한다.

[0145] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 또는 비-인간 유기체를 지칭한다. 따라서, 본원에 기재된 방법, 이뮤노글로불린 및 접합된 이뮤노글로불린은 인간 및 수의학적 질환 및 상태 둘 다에 적용가능하다. 대상체는 질환 또는 상태에 대해 의료 관리를 받고 있는 "환자", 즉 살아있는 인간 또는 비-인간 유기체, 또는 병리상태의 징후 또는 특정한 상태의 존재/부재에 대해 조사받고 있는 규정되지 않은 질병을 갖는 인간 또는 비-인간 유기체일 수 있다.

[0146] "치환"은 1개의 아미노산 잔기의 또 다른 것으로의 대체를 지칭한다. "치환"은, 예를 들어, 아미노산 잔기를 코딩하는 1개 이상의 DNA 염기 쌍에서의 미스센스 돌연변이 또는 1개의 아미노산을 또 다른 것으로 교환하기 위

해 단백질을 조작하는 것을 포함한다.

- [0147] 본원에 사용된 "치료하는" 등의 용어는 질환 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는 것, 질환 증상 및/또는 상기 증상의 기저 원인을 제거하는 것, 질환 증상 및/또는 그의 기저 원인의 빈도 또는 가능성을 감소시키는 것, 및 질환에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 유발된 손상을 개선시키거나 복원하는 것을 지칭한다.
- [0148] 용어 "치료제"는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있는 대분자 또는 소분자를 의미한다. 치료제는 의학적 상태의 1종 이상의 증상을 앓고 있는 대상체에서 이를 치료하거나, 발병을 방지하거나, 진행을 늦추거나, 또는 그를 호전시키기 위해 투여될 수 있다. 치료제는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 화학요법제, 방사성 작용제, 세포독성제, 항생제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 치료제는 소분자이다. 또 다른 실시양태에서, 치료제는 폴리펩티드이다.
- [0149] 본원에 사용된 "와 90% 동일"은 참조 항목 (예를 들어, 생물학적 서열)과의 적어도 90% 동일, 91% 동일, 92% 동일, 93% 동일, 94% 동일, 95% 동일, 96% 동일, 97% 동일, 98% 동일, 99% 동일, 또는 100% 동일을 포괄한다.
- [0150] 하기 약어가 개시내용 전체에 걸쳐 사용된다: 항체 약물 접합체 (ADC); 약물-대-항체 비 (DAR); 프레임워크 영역 (FR); 상보성 결정 영역 (CDR); 아우리스타틴 F (AuF); 가변 중쇄 영역 (VH); 가변 경쇄 영역 (VL); 가변 카파 (V_K); 감마 불변 영역 (C_γ); 카파 불변 영역 (C_K); 모노클로날 항체 (mAb); EU 넘버링 시스템을 사용하여 넘버링된 바와 같은, 이뮤노글로불린의 중쇄의 아미노산 위치 447의 리신 (Lys447).
- [0151] 접합된 이뮤노글로불린의 생성
- [0152] 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분과, 미생물 트랜스글루타미나제 및 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제를 접촉시키는 단계이며, a) 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, b) 여기서 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기를 포함하고, c) 여기서 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제이고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기를 기능적 작용제의 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시켜 이에 의해 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 것인 단계를 포함하는, 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0153] 또한, i) 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분과, 미생물 트랜스글루타미나제 및 아실 공여자 기질을 접촉시키는 단계이며, a) 여기서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, b) 여기서 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기 및 반응성 기를 포함하고, 여기서 미생물 트랜스글루타미나제는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기를 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합시키는 것인 단계, 및 ii) 기능적 작용제를 아실 공여자 기질의 반응성 기에 접합시켜 이에 의해 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 단계이며, 여기서 기능적 작용제는 치료제 또는 진단제인 단계를 포함하는, 접합된 이뮤노글로불린을 생성하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0154] 접합은 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제를 용해 용액 중에 용해시키고, 용해된 기능적 작용제를 접합 완충제 중에서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 및 미생물 트랜스글루타미나제와 접촉시키는 것에 의해 수행될 수 있다. 접합은 또한 아실 공여자 기질을 용해 용액 중에 용해시키고, 아실 공여자 기질을 접합 완충제 중에서 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 및 미생물 트랜스글루타미나제와 접촉시키는 것에 의해 수행될 수 있다.
- [0155] 수-불용성 기능적 작용제 및 아실 공여자 기질을 위한, 적합한 용해 용액은 유기, 수-혼화성 용매 예컨대 디메틸설폭시드 (DMSO)를 포함한다. 수-가용성 기능적 작용제 및 아실 공여자 기질을 위한, 적합한 용해 용액은 물 또는 완충 수용액, 예컨대 포스페이트-완충 염수, pH 7.2 (1 x PBS) 또는 DPBS를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0156] 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질의 적합한 농도는 약 10 μM 내지 약 800 mM, 약 10 mM 내지 약 100 mM, 약 25 mM 내지 약 100 mM, 약 40 mM 내지 약 100 mM, 약 55 mM 내지 약 100 mM, 약 70 mM 내지 약 100 mM, 약 10 mM 내지 약 90 mM, 약 10 mM 내지 약 75 mM, 약 10 mM 내지 약 60 mM, 약 10 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 40 mM, 또는 약 10 mM 내지 약 30 mM을 포함한다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질의 농도는 약 10 μM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질의 농도는 약 25 μM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제 또는

[illegible]

[0158] 이뮤노글로불린의 결합한 농도는 약 0.1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 약 0.5 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 5 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 10 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 15 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 12 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 5 mg/ml, 또는 약 0.1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 약 10 mg/ml 내지 약 30 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 45 mg/ml, 약 35 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 45 mg/ml 내지 약 60 mg/ml, 약 50 mg/ml 내지 약 75 mg/ml, 약 60 mg/ml 내지 약 85 mg/ml 또는 약 80 mg/ml 내지 약 100 mg/ml를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 0.1 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 0.5 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 1 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 2 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 5 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 10 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 15 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 20 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 25 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 30 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 35 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 40 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 45 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 50 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 55 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 60 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 65 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 70 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 75 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 80 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 85 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 90 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 95 mg/ml일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린의 농도는 약 100 mg/ml일 수 있다.

[0159] 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질:이뮤노글로불린의 적합한 비는 약 1:1 내지 100:1을 포함한다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질:이뮤노글로불린의 비는 약 25:1 내지 약 75:1이다. 또 다른 실시양태에서, 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질:이뮤노글로불린의 비는 약 40:1 내지 약 60:1이다. 일부

[illegible]

[0160] 접촉은, 몇가지 예를 들어, DPBS, 1xPBS, pH 7.2, 인산나트륨, 인산칼륨, 붕산나트륨, 트리스 및 HEPES를 포함한 다수의 적합한 접합 완충제 중에서 수행될 수 있다. 접합 완충제의 농도는 약 5 mM 내지 약 2 M, 약 5 mM 내지 약 1 M, 약 5 mM 내지 약 500 mM, 약 5 mM 내지 약 100 mM, 약 10 mM 내지 약 100 mM, 약 20 mM 내지 약 100 mM, 약 30 mM 내지 약 100 mM, 약 45 mM 내지 약 100 mM, 약 60 mM 내지 약 100 mM, 약 75 mM 내지 약 100 mM, 약 10 mM 내지 약 90 mM, 약 10 mM 내지 약 75 mM, 약 10 mM 내지 약 60 mM, 약 10 mM 내지 약 45 mM, 또는 약 10 mM 내지 약 30 mM을 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 10 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 20 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 30 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 40 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 50 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 60 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 70 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 80 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 90 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 100 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 250 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 500 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 750 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 1 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 1.25 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 1.5 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 1.75 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 농도는 약 2 M일 수 있다.

[0161] 접합 완충제는 염화나트륨을 추가로 포함할 수 있다. 염화나트륨의 적합한 농도는 약 0 mM 내지 약 2 M, 약 0 mM 내지 약 1 M, 약 1 M 내지 약 2 M, 약 500 mM 내지 약 1.5 M, 약 25 mM 내지 약 500 mM, 약 50 mM 내지 약 500 mM, 약 75 mM 내지 약 500 mM, 약 100 mM 내지 약 500 mM, 약 150 mM 내지 약 500 mM, 약 200 mM 내지 약 500 mM, 약 250 mM 내지 약 500 mM, 약 300 mM 내지 약 500 mM, 약 350 mM 내지 약 500 mM, 약 400 mM 내지 약 500 mM, 약 0 mM 내지 약 400 mM, 약 0 mM 내지 약 350 mM, 약 0 mM 내지 약 300 mM, 약 0 mM 내지 약 250 mM, 약 0 mM 내지 약 200 mM, 약 0 mM 내지 약 150 mM, 약 0 mM 내지 약 100 mM, 약 0 mM 내지 약 50 mM, 또는 약

0 mM 내지 약 25 mM을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 25 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 50 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 75 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 100 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 150 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 200 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 250 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 300 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 350 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 400 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 500 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 750 mM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 1 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 1.25 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 1.5 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 1.75 M일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨의 농도는 약 2 M일 수 있다.

[0162] 접합 완충제의 pH는 약 4 내지 약 9일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 5 내지 약 8일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 6 내지 약 7일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 4일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 4.5일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 5일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 5.5일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 6.0일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 6.5일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 6.6일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 6.7일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 6.8일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 6.9일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.0일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.2일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.3일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.4일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.5일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.6일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.7일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.8일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 7.9일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 8.0일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 8.1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 8.2일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 8.3일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 8.4일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 8.5일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합 완충제의 pH는 약 9일 수 있다.

[0163] 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질의 접합 완충제 중 용해를 용이하게 하기 위해, 접합 완충제 중 유기, 수-혼화성 용매의 최종 농도는 약 0% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 20%, 약 8% 내지 약 20%, 약 11% 내지 약 20%, 약 16% 내지 약 20%, 약 0% 내지 약 18%, 약 0% 내지 약 15%, 약 0% 내지 약 12%, 약 0% 내지 약 10%, 약 0% 내지 약 8%, 약 0% 내지 약 6%, 또는 약 0% 내지 약 2%일 수 있다.

[0164] 접합 완충제는 접합 완충제 중 티올-반응성 화합물의 용해를 용이하게 하기 위해 프로필렌 글리콜을 추가로 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜의 적합한 농도는 약 1% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜의 농도는 약 1% 또는 약 5%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜의 농도는 약 10%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜의 농도는 약 20%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜의 농도는 약 30%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜의 농도는 약 40%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜의 농도는 약 50%일 수 있다.

[0165] 접합 완충제는 접합 완충제 중 접합된 이뮤노글로불린의 용해를 용이하게 하기 위해 비-이온성 세제를 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 비-이온성 세제는 폴리소르베이트-20 또는 폴리소르베이트-80을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비-이온성 세제의 적합한 농도는 약 0% 내지 약 1%, 약 0.1% 내지 약 1%, 약 0.3% 내지 약 1%, 약 0.5% 내지 약 1%, 약 0.7% 내지 약 1%, 약 0% 내지 약 0.8%, 약 0% 내지 약 0.6%, 약 0% 내지 약 0.4%, 또는 약 0% 내지 약 0.2%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.1%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.2%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.3%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.4%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.5%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.6%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.7%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.8%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 세제의 농도는 약 0.9%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-

-이온성 세제의 농도는 약 1.0%일 수 있다.

[0166] 접촉은 약 30분 내지 약 48시간 동안, 약 1시간 내지 약 48시간 동안, 약 2시간 내지 약 24시간 동안, 약 24시간 내지 약 48시간 동안, 약 30시간 내지 약 48시간 동안, 약 36시간 내지 약 48시간 동안, 약 42시간 내지 약 48시간 동안, 약 2시간 내지 약 42시간 동안, 약 2시간 내지 약 36시간 동안, 약 2시간 내지 약 30시간 동안, 약 2시간 내지 약 24시간 동안, 약 2시간 내지 약 18시간 동안, 약 2시간 내지 약 12시간 동안, 약 30분 내지 약 1시간 동안, 약 30분 내지 약 2시간 동안, 또는 약 2시간 내지 약 6시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 약 30분 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 약 1시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 약 1.5시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 2시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 6시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 12시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 18시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 24시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 30시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 36시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 42시간 동안 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 48시간 동안 수행될 수 있다.

[0167] 접촉 온도는 약 4℃ 내지 약 50℃, 약 18℃ 내지 약 37℃, 약 20℃ 내지 약 37℃, 약 22℃ 내지 약 37℃, 약 24℃ 내지 약 37℃, 약 26℃ 내지 약 37℃, 약 28℃ 내지 약 37℃, 약 30℃ 내지 약 37℃, 약 32℃ 내지 약 37℃, 약 34℃ 내지 약 37℃, 약 18℃ 내지 약 34℃, 약 18℃ 내지 약 32℃, 약 18℃ 내지 약 30℃, 약 18℃ 내지 약 28℃, 약 18℃ 내지 약 26℃, 또는 약 18℃ 내지 약 24℃일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 4℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 18℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 20℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 22℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 24℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 26℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 28℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 30℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 32℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 34℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 37℃에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접촉은 50℃에서 수행될 수 있다.

[0168] 비혼입된 기능적 작용제 또는 아실 공여자 기질은 G-25 수지, G-50 수지, 바이오겔 P10 또는 범위 5,000-10,000 Da의 배제 한계를 갖는 다른 수지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 수많은 적합한 수지를 사용한 탈염 크로마토그래피에 의해 접합된 이뮤노글로불린으로부터 분리될 수 있다. 크로마토그래피는 규모에 따라 칼럼 포맷 또는 회전-칼럼 포맷으로 수행될 수 있다. 탈염에 적합한 완충제는 예를 들어 DPBS, 1xPBS, 인산나트륨, 인산칼륨, 붕산나트륨, 트리스를 포함하거나, 또는 HEPES-기반 완충제가 1x PBS를 대체할 수 있다.

[0169] 제1 실시양태에서, 글루타민 잔기를 포함하는 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 아실 공여자 기질을 통해 조작된 리신 잔기에 접합된다. 이러한 제1 실시양태에서, 기능적 작용제는 이뮤노글로불린과의 접합 전에 아실 공여자 기질의 반응성 기를 기능적 작용제와 반응시킴으로써 아실 공여자 기질과 조합된다. 제2 실시양태에서, 글루타민 잔기 및 반응성 기를 포함하는 아실 공여자 기질이 먼저 이뮤노글로불린에 접합되고, 이어서 반응성 기가 기능적 작용제에 연결된다.

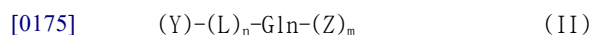
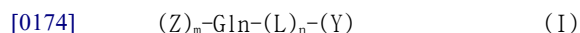
[0170] 아실 공여자 기질은 링커, "L"을 포함할 수 있다. 링커는 비-절단가능한 링커 또는 절단가능한 링커일 수 있다. 예시적인 링커는, 예를 들어, 디술포드 함유 링커, 아세탈-기반 링커, 및 케탈-기반 링커를 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 비-절단가능한 링커일 수 있다. 적합한 비-절단가능한 링커는 1개 이상의 아미노산, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 링커는 PEG를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 절단가능한 링커일 수 있다. 적합한 절단가능한 링커는, 예를 들어, 발린-시트룰린-과라 아미노벤질을 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 디술포드 함유 링커일 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 아세탈-기반 링커일 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 케탈-기반 링커일 수 있다. 링커는 또한, 단독의 또는 또 다른 링커 예컨대 1개 이상의 PEG 기와 조합된, 1개 이상의 아미노산일 수 있다.

[0171] 글루타민 잔기를 포함하는 아실 공여자 기질은 기능적 작용제 내에 존재할 수 있거나, 그의 일부일 수 있거나, 또는 그에 부착될 수 있다. 적합한 기능적 작용제는 예를 들어 형광단, 형광 염료, 폴리펩티드, 이뮤노글로불린, 항생제, 핵산, 방사성핵종, 화학적 링커, 소분자, 킬레이트화제, 지질, 핵산 (예컨대 DNA 또는 RNA) 및 약물을 포함한다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 형광단을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 형광 염료를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 이뮤노글로불린을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 항생제를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 핵산 (예컨대 DNA 또는 RNA)을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능

적 작용제는 방사성핵종을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 소분자를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 킬레이트화제 (예를 들어, 특히 DOTA, CHX-A"-DTPA, NOTA)를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 지질을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 약물을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 상기 열거된 기능적 작용제 중 임의의 것의 조합을 포함할 수 있다.

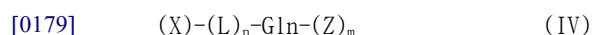
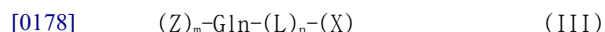
[0172] 아실 공여자 기질 (즉, 제1 아실 공여자 기질)은 제2 아실 공여자 기질 또는 링커에 결합될 수 있고, 제2 아실 공여자 기질 또는 링커는 제2 중쇄 가변 영역 및 제2 경쇄 가변 영역을 갖는 제2 이류노글로불린에 결합되어 있는 것이고, 제2 중쇄 가변 영역은 조작된 리신 잔기를 갖는다. 예를 들어, 제1 아실 공여자 기질 및 제2 아실 공여자 기질은 각각 제1 및 제2 기능적 작용제로서 제1 및 제2 화학적 링커를 가질 수 있다. 제1 및 제2 화학적 링커는, 예를 들어 클릭 화학에 의하는 것을 포함하여, 수많은 적합한 수단에 의해 서로 결합될 수 있다.

[0173] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제는 화학식 (I) 또는 (II) 중 1개에 따른 것이다:



[0176] 여기서 Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고; Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고; 각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고; m은 0 내지 5의 정수이고; n은 0 내지 5의 정수이고; Y는 기능적 작용제이다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (III) 또는 (IV) 중 1개에 따른 것이다:



[0180] 여기서

[0181] Z는 카르복실벤질옥시 (CBZ) 기 또는 아미노산 잔기이고; Gln은 글루타민 아미노산 잔기이고; 각각의 L은 독립적으로 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 각각의 L은 임의로 및 독립적으로 아미노산 잔기이고; m은 0 내지 5의 정수이고; n은 0 내지 5의 정수이고; X는 반응성 기이다.

[0182] 한 실시양태에서, Z는 CBZ 기이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 아미노산 잔기이다.

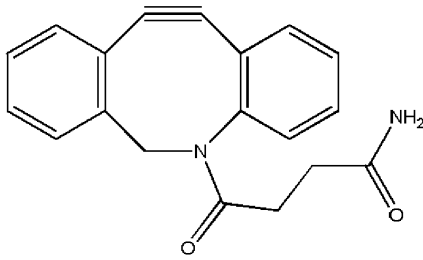
[0183] 한 실시양태에서, L은 아미노산 잔기이다. 한 실시양태에서, n은 2-5이고, 각각의 L은 독립적으로 아미노산 잔기이다. 또 다른 실시양태에서, L은 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 링커이며, 여기서 탄소 원자 중 1개 이상은 임의로 및 독립적으로 질소, 산소 또는 황 원자로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 탄소 및 질소 원자는 임의로 치환될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, L은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티이다. 또 다른 실시양태에서, n은 2-5이고, 1개 이상의 L은 1개 이상의 아미노산을 포함하고, 1개 이상의 추가의 L 기는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)를 포함한다.

[0184] 한 실시양태에서, m은 0이다. 또 다른 실시양태에서, m은 1이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이다. 또 다른 실시양태에서, m은 3이다. 또 다른 실시양태에서, m은 4이다. 또 다른 실시양태에서, m은 5이다.

[0185] 한 실시양태에서, n은 0이다. 또 다른 실시양태에서, n은 1이다. 또 다른 실시양태에서, n은 2이다. 또 다른 실시양태에서, n은 3이다. 또 다른 실시양태에서, n은 4이다. 또 다른 실시양태에서, n은 5이다.

[0186] 한 실시양태에서, X는 (1R,8S,9s)-비시클로[6.1.0]논-4-인-9-일메탄올 (BCN)이다. 또 다른 실시양태에서, X는

[0187] [Chem. 4]



[0188]

[0189] (디벤조시클로옥텐; DBCO)이다. 또 다른 실시양태에서, X는 트랜스-시클로옥텐 (TCO)이다. 또 다른 실시양태에서, X는 아지도 (N₃)이다. 또 다른 실시양태에서, X는 알킨이다. 또 다른 실시양태에서, X는 테트라진 메틸 시클로프로펜이다. 또 다른 실시양태에서, X는 노르보르넨이다. 또 다른 실시양태에서, X는 히드라지드/히드라진이다. 또 다른 실시양태에서, X는 알데히드이다.

[0190] 한 실시양태에서, 화학식 (I)에 따른 아실 공여자 기질의 경우, Z는 CBZ 기이고; L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) (-O((CH₂)₂)-), 에틸 아민 (-NH((CH₂)₂)-) 또는 프로필 아민 (-NH((CH₂)₃)-)이고; n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (I)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고 L은 아미노산이다. 한 실시양태에서, L은 Gly이다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, m은 1이고 n은 1이다.

[0192] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (II)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 1, 2 또는 3이고; 적어도 1개의 L은 Gly이다.

[0193] 또 다른 실시양태에서, 기능적 작용제 Y는 아우리스타틴 F이다.

[0194] 한 실시양태에서, 화학식 (III)에 따른 아실 공여자 기질의 경우, Z는 CBZ 기이고; L은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG) (-O((CH₂)₂)-), 에틸 아민 (-NH((CH₂)₂)-) 또는 프로필 아민 (-NH((CH₂)₃)-)이고; n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0195] 또 다른 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (III)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고 L은 아미노산이다. 한 실시양태에서, L은 Gly이다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, m은 1이고 n은 1이다.

[0196] 한 실시양태에서, 아실 공여자 기질은 화학식 (IV)에 따른 것이고, 여기서 Z는 CBZ 기이고; m은 1이고; n은 1, 2 또는 3이고; 적어도 1개의 L은 Gly이다. 또 다른 실시양태에서, 기능적 작용제 Y는 아우리스타틴 F이다.

[0197] 개시된 방법은 인간화 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 인간화 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분일 수 있다.

[0198] 개시된 방법은 인간 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 비-인간 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분일 수 있다.

[0199] 한 실시양태에서, 개시된 방법은 IgG₁, IgG₂, IgG₃ 또는 IgG₄ 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 방법은 IgG₁ 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, 방법은 IgG₂ 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, 방법은 IgG₃ 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, 방법은 IgG₄ 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다.

[0200] 한 실시양태에서, 개시된 방법은 IgA₁, IgA₂ 또는 IgM 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 방법은 IgA₁ 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, 방법은 IgA₂ 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, 방법은

IgM 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, IgA 또는 IgM 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 테일 피스를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, IgA 또는 IgM 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분은 테일 피스가 제거되었다.

[0201] 한 실시양태에서, 방법은 IgD 또는 IgE 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, 방법은 IgD 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다. 한 실시양태에서, 방법은 IgE 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에 대해 수행된다.

[0202] 본원에 기재된 방법의 경우에, 한 실시양태에서, 미생물 트랜스글루타미나제는 악티노마두라 종(*Actinomadura* sp.) T-2, 바실루스 시르쿨란스(*Bacillus circulans*) BL32, 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 포자, 코리네박테리움 암모니아게네스(*Corynebacterium ammoniagenes*), 코리네박테리움 글루타미쿰(*Corynebacterium glutamicum*), 엔테로박터 종(*Enterobacter* sp.) C2361, 프로비덴시아 종(*Providencia* sp.) C1112, 스트렙토베르티실리움 모바라엔세(*Streptovorticillium mobaraense*) (일명 스트렙토미세스 모바라엔시스), 스트렙토미세스 플라텐시스(*Streptomyces platensis*) M5218, 스트렙토미세스 히그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*), 스트렙토미세스 리비단스(*Streptomyces lividans*), 스트렙토미세스 리비단스 JT46/pAE053, 스트렙토미세스 리디쿠스(*Streptomyces lydicus*), 스트렙토미세스 플라텐시스(*Streptomyces platensis*), 스트렙토미세스 시오안시스(*Streptomyces sioyansis*), 스트렙토베르티실리움 그리세오카르네움(*Streptovorticillium griseocarneum*), 스트렙토베르티실리움 라다카눔(*Streptovorticillium ladakanum*) NRRL-3191, 스트렙토베르티실리움 종 s-8112 또는 스트렙토코쿠스 수이스(*Streptococcus suis*)로부터의 것이다. 한 실시양태에서, 미생물 트랜스글루타미나제는 스트렙토미세스 모바라엔시스로부터의 것이다.

[0203] 본원에 기재된 방법의 경우에, 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제는 메디카고 사티바(*Medicago sativa*), 베타 불가리스(*Beta vulgaris*), 헬리안투스 투베로수스(*Helianthus tuberosus*), 제아 메이스(*Zea mays*), 글리시네 맥스(*Glycine max*), 아라비도시스 탈리아나(*Arabidopsis thaliana*), 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*), 클라미도모나스 레인하르티이(*Chlamydomonas reinhardtii*), 두날리엘라 살리나(*Dunaliella salina*), 오리자 사티바(*Oryza sativa*), 및 로스마리누스 오피시날리스 엘(*Rosmarinus officinalis* L)로 이루어진 군으로부터 선택된 식물로부터 단리된다.

[0204] 본원에 기재된 방법의 경우에, 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제는 포유동물로부터의 것이고, 트랜스글루타미나제 1에서 7 및 인자 XIII으로부터 단리된다.

[0205] 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제는 본원에 기재된 미생물 트랜스글루타미나제와 적어도 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제는 스트렙토미세스 모바라엔시스로부터의 미생물 트랜스글루타미나제와 적어도 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 트랜스글루타미나제 효소는 아지노모토(*Ajinomoto*)® 또는 제디라(*Zedira*) (제품 번호 T001)로부터 구입할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 트랜스글루타미나제는 정제된다. 또 다른 실시양태에서, 트랜스글루타미나제는 재조합적으로 발현되고, 후속해서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 정제된다.

[0206] 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 0.1 유닛/mL 내지 약 250 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 1 유닛/mL 내지 약 25 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 1 유닛/mL 내지 약 25 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 0.1 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 0.5 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 1 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 5 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 10 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 15 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 20 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 25 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 50 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 75 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 100 유닛/mL의 농도로 존재한다. 한 실시양태에서, 트랜

스글루타미나제 효소는 본원에 기재된 방법에 약 150 유닛/mL, 200 유닛/mL, 또는 250 유닛/mL의 농도로 존재한다.

[0207] 본원에 제공된 방법의 경우에, 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 200:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 100:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 25:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 20:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 15:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 10:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 8:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 7:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 6:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 5:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 4:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 3:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 2:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 10:1 내지 약 100:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 50:1 내지 약 200:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 50:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 100:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 1:1 내지 약 150:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 50:1 내지 약 100:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 100:1 내지 약 200:1이다.

[0208] 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 약 20:1이다. 한 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 공지되어 있고, 본원에 개시된 방법을 따라 일관되게 재현가능하다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 3:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 4:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 5:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 6:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 7:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 8:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 11:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 12:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 13:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 14:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 15:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 16:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 17:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 18:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 19:1이다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제:이뮤노글로불린의 비는 약 20:1이다. 본원에 사용된 바와 같은 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 비는 조성물 중 항체의 풀에서의 기능적 작용제 대 이뮤노글로불린의 접합 비의 평균에 기초하여 계산된다.

[0209] 본 발명의 실시양태에서, 아실 수용자 부위는 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분에서 2개의 천연 아미노산 잔기 사이의 리신의 삽입에 의해 또는 천연 아미노산의 리신 치환에 의한 치환에 의해 조작된다. 조작된 리신 잔기는 이뮤노글로불린의 서열 전체에 걸쳐 1개 이상의 위치에 위치할 수 있다. 아실 수용자 부위에 대한 최적 상황은 위치-의존적일 뿐만 아니라, 조작된 리신에 인접한 직전의 아미노산 잔기가 산성 아미노산 잔기가 아닐 것; 및 조작된 리신에 인접한 직후의 아미노산 잔기가 산성 아미노산 잔기 또는 프롤린 잔기가 아닐 것을 필요로 한다. MTGase 접합 기술은 다양한 아실 공여자-함유 기능적 작용제를 접합시켜 항체 약물 접합체(ADC), 이중특이적 항체, 면역독소, 또는 다른 mAb-단백질 복합체를 생성하기 위해 이들 조작된 부위를 사용할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다중 조작된 아실 수용자 부위를 조합하면, 이론적 약물-대-항체 비(DAR)는 각각의 조작된 아실 수용자 부위에 대해 증가한다. ADC의 DAR을 증가시키는 것은 모노클로날 항체당 대상체에 의 보다 많은 기능적 작용제의 전달을 발생시키고, 이는 한정된 DAR로, 보다 우수한 생성물 동질성 및 보다 적은 환자 투여를 가능하게 한다.

[0210] 적어도 2개의 추가의 조작된 리신 잔기가 존재하는 본원에 제공된 실시양태에서, 기능적 작용제 대 이뮤노글로

불린의 비는 추가의 조작된 리신 잔기의 수에 기초하여 증가된다. 예를 들어, 2개의 조작된 리신 잔기가 존재하는 경우에, 4개의 아미드교환 부위를 갖고 기능적 작용제 대 이류노글로불린의 비가 약 2:1 내지 약 4:1인 항체가 생성된다. 또 다른 예로서, 3개의 조작된 리신 잔기가 존재하는 경우에, 6개의 아미드교환 부위를 갖고 기능적 작용제 대 이류노글로불린의 비가 약 2:1 내지 약 6:1인 항체가 생성된다.

[0211] 접합된 이류노글로불린

[0212] 또한, 본원에 개시된 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 중 임의의 것을 포함하는 접합된 이류노글로불린이 본원에 개시되며, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, 이는 아실 공여자 기질을 포함하는 기능적 작용제에 접합되고, 여기서 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기를 포함한다. 추가의 실시양태는 본원에 개시된 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 중 임의의 것을 포함하는 접합된 이류노글로불린을 포함하며, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이고, 이는 아실 공여자 기질에 접합되고, 여기서 아실 공여자 기질은 글루타민 잔기 및 반응성 기를 포함하고, 여기서 반응성 기는 아실 공여자 기질의 이류노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 접합 후에 기능적 작용제와 반응할 수 있다.

[0213] 한 실시양태에서, 조작된 리신에 플랭킹된 아미노산 잔기도 또한 이류노글로불린 상의 조작된 아실 수용자 리신 부위를 위해 서열을 최적화하기 위해 조작, 예를 들어 돌연변이된다. 예를 들어, 조작된 리신 잔기에 인접한 직후 (예를 들어, 아미노산 위치 +1)의 아미노산 잔기는 프롤린 또는 산성 아미노산 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기로 돌연변이될 수 있다. 조작된 리신 잔기에 인접한 직전 (예를 들어, 아미노산 위치 -1)의 아미노산 잔기는 산성 아미노산 잔기 이외의 임의의 아미노산 잔기로 돌연변이될 수 있다.

[0214] 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 아미노산 잔기는 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판으로 돌연변이될 수 있다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 글리신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 리신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 알라닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 발린이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 류신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 이소류신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 메티오닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 페닐알라닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 티로신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 트립토판이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 세린이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 트레오닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 시스테인이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 아스파라긴이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 글루타민이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 히스티딘이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 아르기닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직후 (아미노산 위치 +1)의 아미노산 잔기는 프롤린, 아스파르트산, 또는 글루탐산이 아니다.

[0215] 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 아미노산 잔기는 리신, 아르기닌, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판으로 돌연변이될 수 있다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 글리신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 리신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 알라닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 발린이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 류신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 이소류신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직

전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 메티오닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 페닐알라닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 티로신이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 트립토판이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 세린이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 트레오닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 시스테인이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 아스파라긴이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 글루타민이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 히스티딘이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 프롤린이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 돌연변이된 아미노산 잔기는 아르기닌이다. 한 실시양태에서, 조작된 리신에 인접한 직전 (아미노산 위치 -1)의 아미노산 잔기는 아스파르트산 또는 글루탐산이 아니다.

[0216] 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 인간화 이뮤노글로불린일 수 있다. 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 인간 이뮤노글로불린이다. 또 다른 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 키메라 이뮤노글로불린이다.

[0217] 글루타민 잔기 및 반응성 기를 포함하는 아실 공여자 기질은 또한 링커, "L"을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 글루타민 잔기를 포함하는 아실 공여자 기질을 함유하는 기능적 작용제는 기능적 작용제와 분자의 아실 공여자 기질 부분 사이에 링커를 가질 수 있다. 링커는 비-절단가능한 링커 또는 절단가능한 링커일 수 있다. 예시적인 링커는, 예를 들어, 디술피드 함유 링커, 아세탈-기반 링커, 및 케탈-기반 링커를 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 비-절단가능한 링커일 수 있다. 적합한 비-절단가능한 링커는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 링커는 PEG를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 절단가능한 링커일 수 있다. 적합한 절단가능한 링커는, 예를 들어, 발린-시트룰린-과라 아미노벤질을 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 디술피드 함유 링커일 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 아세탈-기반 링커일 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 케탈-기반 링커일 수 있다.

[0218] 본 발명의 접합된 이뮤노글로불린은 기능적 작용제를 포함한다. 적합한 기능적 작용제는 예를 들어 치료제 또는 진단제를 포함한다. 적합한 기능적 작용제는 예를 들어 형광단, 형광 염료, 폴리펩티드, 이뮤노글로불린, 항생제, 핵산, 방사성핵종, 화학적 링커, 소분자, 킬레이트화제, 지질 및 약물을 포함한다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 형광단을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 형광 염료를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 이뮤노글로불린을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 항생제를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 핵산 (예컨대 DNA 또는 RNA)을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 방사성핵종을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 소분자를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 킬레이트화제 (예를 들어, 특히 DOTA, CHX-A"-DTPA, NOTA)를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 지질을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 약물을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 상기 열거된 기능적 작용제 중 임의의 것의 조합을 포함할 수 있다.

[0219] 따라서, 개시된 접합된 이뮤노글로불린은 이뮤노글로불린-형광단 접합체, 이뮤노글로불린-형광 염료 접합체, 이뮤노글로불린-폴리펩티드 접합체, 이뮤노글로불린-이뮤노글로불린 접합체, 이뮤노글로불린-항생제 접합체, 이뮤노글로불린-핵산 접합체, 이뮤노글로불린-방사성핵종 접합체, 이뮤노글로불린-화학적 링커 접합체, 이뮤노글로불린-소분자 접합체, 이뮤노글로불린-킬레이트화제 접합체, 이뮤노글로불린-지질 접합체, 및 이뮤노글로불린-약물 접합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0220] 본원에 개시된 이뮤노글로불린 중 임의의 것은 본원에 개시된 기능적 작용제 중 임의의 것에 접합될 수 있다. 예를 들어, 접합된 이뮤노글로불린은 형광단, 형광 염료, 폴리펩티드, 이뮤노글로불린, 항생제, 핵산, 방사성핵종, 화학적 링커, 소분자, 킬레이트화제, 지질 또는 약물을 포함할 수 있다.

[0221] 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린은 소분자 항신생물제, 예컨대 아우리스타틴에 접합될 수 있다. 일부 측면에서, 기능적 작용제는 아우리스타틴 F (AuF)일 수 있다. 따라서, 개시된 접합된 이뮤노글로불린은 아우리스타틴 F에 접합된 상기 개시된 이뮤노글로불린 중 임의의 것 (AuF-T135K 접합체)을 포함한다.

[0222] 제약 조성물

- [0223] 또한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 개시된 이뮤노글로불린 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 개시된 접합된 이뮤노글로불린 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 접합된 이뮤노글로불린 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.
- [0224] 접합가능한 이뮤노글로불린을 코딩하는 핵산 분자 및 이를 포함하는 숙주 세포
- [0225] 또한, 본원에 개시된 접합가능한 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분 중 임의의 것을 코딩하는 핵산 분자가 본원에 제공된다. 예로서, 한 실시양태에서, 핵산 분자는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 접합가능한 이뮤노글로불린을 코딩하고, 여기서 코딩된 접합가능한 이뮤노글로불린은 조작된 리신 잔기를 포함하고, 여기서 조작된 리신 잔기는 리신 잔기 삽입 또는 리신 잔기로 돌연변이된 천연 아미노산 잔기이다. 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분의 조작된 리신 잔기는 아실 공여자 기질의 글루타민 잔기에 접합되며, 이에 의해 접합된 이뮤노글로불린이 생성된다.
- [0226] 또한 접합가능한 이뮤노글로불린 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 개시된 핵산 분자 또는 플라스미드 중 임의의 것을 포함하는 숙주 세포가 개시된다. 적합한 숙주 세포는 몇가지 예를 들어 포유동물 세포, 박테리아 세포, 효모 세포, 곤충 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0227] 하기 실시예는 본원에 개시된 실시양태 중 일부를 추가로 설명하기 위해 제공된다. 본 실시예는 개시된 실시예를 제한하는 것이 아니라, 예시하기 위한 것으로 의도된다.
- [0228] 실시예
- [0229] 실시예 1
- [0230] 물질 & 방법
- [0231] 부위-지정 돌연변이유발
- [0232] 돌연변이는 스트라타진(Stratagene)의 퀵체인지 XL을 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 생성하였다. 목적하는 돌연변이를 DNA 서열분석에 의해 확인하였다.
- [0233] 결실 돌연변이유발
- [0234] 다양한 3' 코돈에서 종결되는 힌지를 통해 HC 리더 서열을 PCR 증폭시켜 Fab 발현을 위한 HC 단편을 제조하였다. 제조업체의 프로토콜 (클론테크(CLONTECH))에 따라 인-퓨전 HD 클로닝 키트를 사용하여 pcDNA3.1-기반 포유동물 발현 플라스미드 내로 PCR 단편을 클로닝하였다.
- [0235] 형질감염 및 안정한 세포주 생성
- [0236] 에피펙타민(ExpiFectamine)으로 형질감염될 세포의 각 밀리리터에 대해, 333.3 ng HC 플라스미드 및 333.3 ng LC 플라스미드를 50 μ L 옵티-MEM (썬모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific), 매사추세츠주 월섬) 중에서 5 -10분 동안 접촉시켰다. 마찬가지로, 2.67 μ L 에피펙타민을 50 μ L Opti-MEM 중에서 접촉시켰다. 에피펙타민 용액을 DNA 혼합물에 첨가하고, 실온에서 20-30분 동안 인큐베이션하였다. DNA:에피펙타민 혼합물을 와류시키면서 세포에 첨가하고, 125 rpm에서 진탕하면서 37°C, 8% CO₂에서 인큐베이션하였다. 다음날, 세포 mL당 5 μ L의 인헨서 1 및 50 μ L의 인헨서 2를 형질감염체에 첨가하고, 또 다른 7-10일 동안 연속 인큐베이션하였다.
- [0237] 형질감염 1 내지 3일 후 형질감염체 1 mL를 5 μ g/mL 블라스티시딘 및 400 μ g/mL 제오신 (인비보젠(Invivogen), 캘리포니아주 샌디에고)이 담긴 T75 플라스크 내의 14 mL DMEM에 첨가하여 항체를 발현하는 안정한 풀을 선택하였다. 약물-저항성 세포를 전면생장물로 성장시킨 후, 배지를 24 내지 48시간 동안 프리스타일 293 발현 배지로 대체하였다. 플라스크를 두드려 세포를 물리적으로 떨어뜨리고 (트립신처리는 낮은 생존율을 야기함, 데이터는 제시되지 않음), 이어서 125-mL 진탕 플라스크 내 30 mL 프리스타일 293 발현 배지에 6x10⁵개 세포/mL로 시딩하였다. 배양물을 125 rpm에서 진탕하면서 8% CO₂ 중 37°C에서 인큐베이션하였다.
- [0238] mAb 및 Fab 생산
- [0239] 안정하게-형질감염된 세포주 풀을 프리스타일 293 발현 배지에 0.6 내지 1x10⁶개 세포/mL로 시딩하였다. 세포

를 125 rpm에서 진탕하면서 37℃, 8% CO₂에서 인큐베이션하였다. 배양물이 1x10⁶ 개 세포/mL의 밀도에 도달하고 2일 후, 배양물에 최종 농도 10 g/L 셀렉트 소이톤 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences), 캘리포니아주 산 호세), 5 mM 발레르산 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 미주리주 세인트 루이스), 및 1:100 CD 리피드 콘센트레이트 (써모피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)를 공급하였다. 세포 생존율이 50% 미만일 때 (7-10일), 배양물을 베크만 JLA8.1000 로터에서 8000 rpm에서 1시간 동안 원심분리하였다. 이어서 상청액을 0.2 μm PES 필터를 통해 여과하고, 정제시 까지 4℃ 또는 -20℃에서 저장하였다.

[0240] mAb 및 Fab 정제

[0241] mAb는 2가지 방법 중 1가지를 사용하여 정제하였다. 10 mL 미만의 mAb 및 Fab 상청액의 경우, 각각 단백질 A 수지 또는 항-카파 수지를 사용하는 배치 정제 방법을 사용하여 친화성 크로마토그래피를 수행하였다. 25 mL를 초과하는 mAb 및 Fab 상청액은 각각 사전-패킹된 단백질 A 또는 항-카파 칼럼을 사용하여 정제하였다.

[0242] 배치 정제

[0243] Prosep-vA 고용량 단백질 A 수지 (밀리포어(Millipore), 매사추세츠주 빌리리카)를 DPBS로 평형화하고, 100 μL를 3 내지 6 mL의 샘플에 첨가하였다. 4℃에서 1시간 내지 밤새 인큐베이션한 후, 수지를 1 mL DPBS로 3회 세척하고, 18,000 x g에서 30초 동안 원심분리하였다. 400 μL 0.1 M 글리신, pH 2.9를 첨가한 후 18,000 x g에서 30초 동안 원심분리하여 샘플을 수지로부터 용리시켰다. 샘플을 1 M 트리스, pH 8.0 40 μL로 중화시켰다. 0.5 mL 아미콘 울트라(Amicon Ultra), 10k 컷오프 필터 (밀리포어, 매사추세츠주 빌리리카)를 사용하여 18,000 x g에서 3 내지 5분 동안의 원심분리에 의해 샘플을 ~ 100 μL로 농축시켜 완충제를 교환하였다. 농축된 샘플을 400 μL DPBS 중에 희석한 후, 원심분리하였다. 과정을 총 4회 반복하였다.

[0244] 칼럼 정제

[0245] 단백질 A 또는 하이트랩 카파셀렉트(HiTrap KappaSelect) 칼럼 (지이 헬스케어(GE Healthcare), 영국 리틀 첼폰트)을 20 mM 인산나트륨, 10 mM EDTA, pH 7.2 10 칼럼 부피 (CV)로 평형화하였다. 이어서, 샘플을 로딩한 다음, 미결합 물질을 평형 완충제 10 CV로 세척하였다. 0.1 M 글리신, pH 2.9 5 CV를 사용하여 샘플을 용리하였다. mAb를 함유하는 분획을 풀링하고, MWC0 20K 슬라이드-A-라이저 (써모피셔 사이언티픽, 매사추세츠주 월섬)를 사용하여 DPBS 중 투석하였다.

[0246] Z-Gln-Gly 기질 합성

[0247] Z-Gln-Gly를 바켄(Bachem)에서 구입하고, Z-Gln-Gly-CAD-비오틴을 제디라(ZEDIRA)에서 구입하였다 (도 2).

[0248] Z-Gln-Gly-펜타플루오로페닐 에스테르 (Z-Gln-Gly-PFP)

[0249] 합성은 문헌 [Pasternack (Pasternack et al. 1997)]에 기재된 바와 같이 하고 변형을 가하였다 (도 3). Z-Gln-Gly (328.8 mg, 0.975 mmol) 및 펜타플루오로페놀 (시그마, 183.3 mg, 0.996 mmol)을 10 mL N,N'-디메틸포름아미드 (DMF) 중에 용해시켰다. 이어서 EDAC-HCl (시그마, 201 mg, 1.04 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 N₂ 하에 2시간 동안 인큐베이션하였다. 차가운 디에틸 에테르 100 mL를 반응물에 첨가하고, 밤새 -80℃에서 침전시켰다. 조 생성물을 원심분리에 의해 수집하고, 20 mL 60℃ 메탄올로부터 재결정화하였다. 최종 생성물을 차가운 디에틸 에테르로 세정하고, N₂ 스트림 상에서 건조시켰다. 최종 수율은 219.04 mg (44.7%)이었다. 전기분무 이온화-질량 분광측정법 (ESI-MS) (0.1% 포름산 중 50% 아세트오니트릴 중 직접 주입) m/z 504.0 ([M+H], 86%), 526.0 ([M+Na], 100%), 542.0 ([M+K], 22%).

[0250] Z-Gln-Gly-프로필 아지드 (Z-Gln-Gly-N₃)

[0251] Z-Gln-Gly-PFP (21.24 mg, 4.22 x 10⁻⁵ mol) 및 아지도프로필아민 (클릭 케미스트리 툴즈(Click Chemistry Tools), DMF 중 0.91 M 원액 42.2 μL, 3.84 x 10⁻⁵ mol)을 DMF 0.42 mL 최종 부피 중에 용해시켰다. 반응물을 N₂ 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 H₂O 중 0.1% 포름산/아세트오니트릴 중 0.1% 포름산 이동상을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 진공 건조시켰다. 최종 수율은 10.7 mg (60.4%)이었다. ESI-MS (구배 정제) m/z 420.2 ([M+H], 100%), 442.1 ([M+Na], 32%).

[0252] Z-Gln-Gly-PEG₂-비시클로노닌 (Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN)

- [0253] Z-Gln-Gly-PFP (18.4 mg, 3.66×10^{-5} mol) 및 N-[(1R,8S,9s)-비시클로[6.1.0]논-4-인-9-일메틸옥시카르보닐]-1,8-디아미노-3,6-디옥사옥탄 (시그마 알드리치)을 0.37 mL 최종 부피의 DMF 중에 용해시켰다. 반응물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 H_2O 중 0.1% 포름산/아세트니트릴 중 0.1% 포름산 이동상을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 진공 건조시켰다. 최종 수율은 0.6 mg (2%)이었다. ESI-MS (구매 정제) m/z 688.2 ([M+H], 100%), 710.2 ([M+Na], 69%).
- [0254] Z-Gln-Gly-PEG₂-아우리스타틴 F (Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF)
- [0255] Z-Gln-Gly-PFP (22.2 mg, 4.37×10^{-5} mol)를 0.85 mL DMF 중에 용해시키고, 1,2-에틸렌디아민 (2.3×10^{-5} L, 3.5×10^{-4} mol)을 첨가하고, 혼합하였다. 반응물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 H_2O 중 0.1% 포름산/아세트니트릴 중 0.1% 포름산 이동상을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 진공 건조시켰다. Z-Gln-Gly-NH₂의 최종 수율은 3.8 mg (23%)이었다. ESI-MS (구매 정제) m/z 380.1 ([M+H], 100%). Z-Gln-Gly-NH₂ (3.8 mg, 1.01×10^{-5} mol) 및 NHS-PEG₂-AuF (10.3 mg, 1.03×10^{-5} mol)를 0.2 mL DMF 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (14 μ L, 1×10^{-4} mol)을 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 실온에서 밤새 인큐베이션하였다. 반응물의 절반을 H_2O 중 0.1% 포름산/아세트니트릴 중 0.1% 포름산 이동상을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 진공 건조시켰다. CBZ-Gln-Gly-PEG₂-AuF의 최종 수율은 3.8 mg (60%)이었다. ESI-MS (구매 정제) m/z 634.0 ([M+H]²⁺, 100%), 645.1([M+Na]²⁺, 45%). 1267.0 ([M+H], 16%).
- [0256] 미생물 트랜스글루타미나제 반응
- [0257] 100 μ g/mL 내지 2.5 mg/mL 농도 범위의 mAb를 DPBS 중에서 1 U/mL 미생물 트랜스글루타미나제 (제디라, 독일 다름슈타트)와 함께, 785 μ M Z-Gln-Gly-비오틴 (제디라, 독일 다름슈타트), Z-Gln-Gly-N₃, Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN, 또는 Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF와 37°C에서 적어도 16시간 동안 접촉시켰다.
- [0258] 고처리량 mTGase 검정
- [0259] 500 ng/mL 내지 10 μ g/mL 농도 범위의 mAb를 DPBS 중에서 60 μ M Z-Gln-Gly-비오틴 및 0.1 U/mL mTGase (제디라)와 함께 37°C에서 적어도 16시간 동안 인큐베이션하였다. 96-웰 플레이트를 1 μ g/mL 염소-항-인간 IgG Fc γ mAb (잭슨 이뮤노리서치)로 4°C에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 세척한 후, 밤샘 mTGase 반응물을 50 μ L DPBS 중에서 1:10 희석하고, 플레이트에 첨가하고, 22°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 플레이트를 세척하고, 스트렙타비딘-양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP) (잭슨 이뮤노리서치) 0.1 μ g/mL를 웰에 첨가하였다. 플레이트를 다시 세척하고, 스트렙타비딘-HRP-결합된 비오틴닐화된 샘플을 제조업체의 프로토콜에 따라 퀀타블루 (QuantaBlue) 기질 (써모)을 사용하여 상대 형광 단위 (RFU)로 정량화하였다.
- [0260] mAb 접합의 초고성능 액체 크로마토그래피 (UPLC)/ESI-MS 분석
- [0261] 정제된 항체를 DPBS 중 1 mg/mL로 희석하였다 (1.0 mg/mL 미만의 샘플이 원래 농도로 남아있는 경우). 디메틸 술폭시드 (DMSO)를 함유하는 반응물을 제바 스핀 탈염 칼럼을 사용하여 탈염하였다. 이어서 mAb를 PNGase F (NEB)를 사용하여 탈글리코실화하거나, 또는 IdeS (프로메가(Promega))에 의해 Fab'₂ 및 Fc 단편으로 소화시켰다. mAb를 탈글리코실화하기 위해, G7 완충제 (5 또는 10 μ L) 및 PNGase F (1 또는 2 μ L)를 mAb (50 또는 100 μ L)에 첨가하였다. 반응물을 디스커버 마이크로웨이브(Discover microwave) (CEM)에서 2 사이클 동안 인큐베이션하였다: 1.) 마이크로웨이브 전력 10 W, 37°C, 10분, 이어서 3-5분 동안 대기; 2.) 마이크로웨이브 전력 2 W, 37°C, 10분. 디티오테레이톨 (DTT)을 20 mM의 최종 농도로 첨가한 다음, 60°C에서 3분 동안 인큐베이션하여 탈글리코실화된 샘플의 일부를 환원시켰다. Fab'₂ 및 Fc 단편을 생성하기 위해, IdeS 50U/ μ L를 mAb 0.5 mg/mL에 첨가하고, 37°C에서 0.5-1시간 동안 인큐베이션하였다. IdeS 샘플은 환원되었거나 또는 환원되지 않았다.
- [0262] 이어서 샘플을 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC 및 Q-Tof 프리미어 질량 분광계를 사용하여 분석하였다. 샘플 (각각 0.5-2 μ g)을 65°C에서 MassPrep 마이크로 탈염 칼럼에 주입하고, 95%의 이동상 A 중 5분 평형, 10분 구배 (5-90% B), 및 95%의 이동상 A 중 10분 재-평형, 0.05 mL/분으로 칼럼에서 용리시켰다. 이동상 A는 물

중 0.1% 포름산이다. 이동상 B는 아세트니트릴 중 0.1% 포름산이다. Q-ToF 질량 분광계는 양이온, V-모드, 500-4000 m/z 범위에서의 검출로 실행시켰다. 소스 파라미터는 하기와 같다: 모세관 전압, 2.25 kV (무손상 항체)-2.50 kV (환원된 항체); 샘플링 콘 전압, 65.0 V (무손상 항체) 또는 50.0 V (환원된 항체); 소스 온도, 100℃; 탈용매화 온도, 250℃; 탈용매화 기체 유동, 550 L/hr. 단백질 피크를 매스링스 MaxEnt 1 함수를 사용하여 디콘볼루션하였다.

[0263] 역상 액체 크로마토그래피 (LC)-MS

[0264] 역상 액체 크로마토그래피를 사용하여 샘플을 분석하였다. ADC 100 µL를 1-2 mg/mL의 농도로 함유하는 샘플을 20 mM DTT로 60℃에서 3분 동안 환원시켰다. 샘플을 워터스 얼라이언스(Waters Alliance) HPLC를 사용하여 SQD 및 PDA 검출기에 의해 분석하였다. 각각의 샘플을 65℃에서 프로테오믹스(Proteomix) RP-1000 칼럼 (5 µ, 4.6X150 mm, 세팍스(Sepax))에 주입하였다. LC 및 HC 돌연변이체의 경우에, LC 및 HC의 분리는 75%의 이동상 A (물 중 0.1% TFA) 중에서의 3.0분 평형 및 1 mL/분의 유량으로의 27-분 구배 (25-55% 이동상 B [물 중 0.1% TFA])에 의해 발생하였다.

[0265] SQD 질량 분광계는 양이온, V-모드, 200-2000 m/z 범위에서의 검출로 실행시켰다. 소스 파라미터는 하기와 같다: 모세관 전압, 3.20kV; 샘플링 콘 전압, 40℃; 소스 온도, 150℃; 탈용매화 온도, 250℃; 탈용매화 기체 유동, 700 L/hr. 스캔 시간, 1초. 단백질 피크를 매스링스 MaxEnt 1 함수에 의해 디콘볼루션하였다. PDA 검출기는 280nm로 설정되었다.

[0266] 미접합 및 접합된 LC 및 미접합 및 접합된 HC의 상대 신호 강도에 기초하여 DAR을 계산하였다. 총 DAR은 하기 방정식을 사용하여 계산하였다: 총 DAR = (DAR LC+DAR HC) x 2.

[0267] 실시예 2

[0268] IgG 항체 상의 용매 노출된 리신의 분석

[0269] IgG 항체 상의 용매 노출된 리신의 이용가능성을 추가로 연구하기 위해, IgG1-카파 Fab (4F3F), IgG1-람다 Fab (4HK0), 및 IgG1 Fc (1FC1)의 결정 구조를 잠재적 아실 수용자 부위에 대해 검사하였다. mTGase는 루프 내의 용매-노출된 기질 글루타민 및 리신을 선호하는 경향이 있기 때문에 (Spolaore et al. 2012), 용매 노출된 리신을 디스커버리 스튜디오 v4.5를 사용하여 1.4 Å 프로브 반경으로 강조표시하였다 (도 4). 항체 01 VH에 7개의 용매-노출된 리신이 존재하였고, 3개는 턴 또는 루프 내였다. 상이한 배선 가변 영역 패밀리의 사용 및 체성 과다돌연변이로 인해 mAb 사이에서 리신의 수가 다를 수 있으므로, 5종의 다른 항체의 VH 영역 내 리신의 용매 노출을 또한 4F3F 구조에서의 잔기의 유사한 위치에 기초하여 분석하였다. 이들 VH 영역은 잠재적으로 1-5개의 용매-노출된 리신을 함유하였고, 1 또는 2개는 턴 또는 루프 내에 존재하였다. 항체 01 VK에서는 6개의 용매 노출된 리신이 존재하였고, 4개는 루프 또는 턴 내였다. 4종의 다른 항체로부터의 VK 영역은 잠재적으로 3 내지 5개의 용매-노출된 리신을 함유하였고, 2개는 루프 또는 턴 내였다. 항체 05는 람다 체를 사용하며, 리신의 용매 노출은 4HK0의 결정 구조를 사용하여 경쇄의 서열 유사성에 기초하여 결정하였다. 항체 05는 잠재적으로 VL 도메인 내에 2개의 용매-노출된 리신을 가졌고, 오직 1개만이 루프 내였다. IgG1 불변 도메인은 23개의 용매-노출된 리신을 가졌고 13개는 루프 또는 턴 내였다 (도 6). 카파 불변 영역은 8개의 리신을 가졌고, 5개는 턴 또는 루프 내였다. 람다는 6개의 용매-노출된 리신을 가졌고, 절반이 루프 또는 턴 내였다. 총, 분석된 항체는 mAb당 루프 또는 턴 내 용매-노출된 리신이 42 내지 50개 범위였다.

[0270] 미생물 트랜스글루타미나제가 IgG 항체 상의 천연 리신 잔기를 아미도교환할 수 있는지 여부를 결정하기 위해, 항체를 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 샘플을 IdeS로 소화시키고 DTT로 환원시키고, LC, Fd, 및 Fc 단편의 질량을 질량 분광측정법에 의해 분석하였다. GOF (+1445 Da) 및 G1F (+1608 Da) 당형태에 상응하는 2개의 질량 피크가 각각의 Fc에 대해 관찰되었다. 항체 04는 또한 VH에서 N-연결된 글리코실화 부위를 함유하였고, 2개의 글리칸 중, 및 G2FS 및 G2FS2 글리칸이 관찰되었다. Fc에 대해 관찰된 질량 및 이론적 질량 사이에서의 -130 내지 -132 Da 차이에 의해 입증되는 바와 같이, 모든 샘플은 C-말단 리신 (128 Da)이 결여되었다. 상이한 항체에 42-50개의 잠재적 아실 수용자 리신이 존재하지만, 놀랍게도, HC 및 LC 중 어떠한 것도 아실 공여자 기질에 의해 변형되지 않았다 (도 7; 표 1).

[0271] [표 1]

[0272] 표 1 - 아실 공여자 및 미생물 트랜스글루타미나제와 함께 접촉된 항체의 ESI-MS 분석

Z-Gln-Gly-CAD-비오틴+631 Da											
	LC			Fd				Fc			
	계산치	관찰치	Δ질량	계산치	관찰치	글리칸	Δ질량	계산치	관찰치	글리칸	Δ질량
항체 02	23751	23750	-1	25073	25071		-2	25328	G0F	25128	-130
								25491	G1F	25360	-131
항체 03	23478	23478	0	26097	26097		0	25388	G0F	25238	-130
								25551	G1F	25420	-131
항체 01	23216	23213	-3	25072	25069		-3	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25339	-132
항체 04	23532	23530	-2	27565	27564	G2F5	-2	25296	G0F	25156	-130
				27857	27855	G2F52	-2	25459	G1F	25327	-132
항체 05	22655	22653	-2	26340	26337		-3	25328	G0F	25188	-130
								25491	G1F	25360	-131
항체 06	23472	23470	-2	25383	25381		-2	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25339	-132

[0273]

[0274]

표 1: LC, Fd, 및 Fc의 질량이 ESI-MS에 의해 결정되었다. 아미노산 서열에 의해 결정된 각각의 단편의 이론적 질량을 관찰된 질량에서 차감하여 질량에서의 변화 (Δ질량)를 결정하였다. Δ질량 -128 Da은 Lys447의 절단으로 인한 것이다. Fc는 1 또는 2개의 올리고사카라이드, G0F 또는 G1F로 글리코실화되었다.

[0275]

실시예 3

[0276]

아실 수용자 부위를 생성하기 위한 천연 아미노산 잔기의 리신으로의 돌연변이

[0277]

인간 IgG1 mAb에는 어떠한 아실 수용자 부위도 존재하지 않기 때문에, 항체 01에 대해 리신 스캐닝 돌연변이 유발을 수행하여 아실 수용자 부위(들)를 도입하기 위해 조작될 수 있는 영역을 확인하였다. 신규 아실 수용자 부위를 확인할 기회를 증가시키기 위해, 돌연변이유발을 인간 IgG1 HC 및 카파 및 람다 LC의 불변 영역의 루프 또는 턴 내의 용매-노출된 잔기로 제한하였다 (도 6). 돌연변이체 mAb를 먼저, 돌연변이체를 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37°C에서 밤새 인큐베이션함으로써 ELISA-기반 검정을 사용하여 아미드교환에 대해 스크리닝 하였다. mAb가 항-Fcγ 코팅된 플레이트 상에 포획되었고, 비오틴화된 mAb가 HRP-접합된 스트렙타비딘에 의해 검출되었다. 야생형 항체 01 및 항체 01-L (Lys447에서 아미드교환된 것)을 각각 음성 및 양성 대조군으로서 포함시켰다. 양성 대조군 항체 01-L에 대한 신호는 12,000 RFU 초과였고, 돌연변이체 mAb는 ~1100 RFU 내지 ~11,000 RFU 범위였다 (도 7).

[0278]

모든 CH1 및 상부 힌지 돌연변이체의 Z-Gln-Gly로의 아미드교환을 ESI-MS에 의해 분석하여 접합 백분율이 ELISA 검정에서 관찰된 RFU 신호와 상관되는지 여부를 결정하였다. 샘플을 mTGase 및 Z-Gln-Gly와 37°C에서 밤새 인큐베이션하고, 그의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하였다. ELISA로부터의 RFU 신호는 ESI-MS 데이터와 대부분 상관되었고, 여기서 7000 초과인 RFU는 돌연변이체 S136K, D221K, T223K, 및 H224K의 >70% 접합에 상응하였다 (도 7). T135K 및 T225K에 대한 RFU 신호는 7000 미만이었지만, 그러한 돌연변이체는 각각 80.4% 및 100% 접합되었다. 대조적으로, 돌연변이체 G137K는 RFU 8616을 가졌지만, 단지 38.9%만이 접합되었다. 따라서, RFU 신호 >7000은 높은 백분율의 아미드교환에 상응하지만, 소수의 가양성 및 가음성이 존재하였다. 나머지 돌연변이체의 저처리량 ESI-MS 스크린을 수행하기 보다는, >4000 RFU 컷오프를 사용하여 분석을 위한 CH2 및 CH3 샘플을 골라내었다. 오직 2개의 카파 존재 및 람다 부재 샘플이 4000 RFU 초과이므로, 3000 RFU 초과인 샘플을 또한 분석하였다.

[0279]

Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase를 37°C에서 밤새 CH2 돌연변이체 M252K, E283K, A287K, 및 N297K; CH3 돌연변이체 P343K, G385K, G420K, H433K, L443K, S444K, 및 P445K; 카파 돌연변이체 D151K, L201K, S202K, 및 E213K; 및 람다 돌연변이체 V147K, Q187K, 및 E213K와 인큐베이션하여 아미드교환 반응을 수행하고, 후속해서 ESI-MS에 의해 분석을 수행하였다 (도 7). 3개의 추가의 CH1 돌연변이체, S191K, S192K, 및 L193K를 ESI-MS에 의해 분석하되, 초기 ELISA 스크린에는 포함시키지 않았다. 이들 돌연변이체 중에서, CH1 돌연변이체 L193K, CH2 돌연변이체 M252K, CH3 돌연변이체 P445K, 카파 돌연변이체 L201K 및 S202K, 및 람다 돌연변이체 E213K는 70% 초과로 접합되었다 (도 7). CH2 돌연변이체 N297K에 대한 결과는 매우 낮은 신호로 인해 결론지어지지 않았다.

[0280]

최고의 접합 효율을 갖는 것으로 확인된 돌연변이체를 단일 실험에서 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 기질을 사용하여 재-분석하였다. Fd (CH1 및 힌지), Fc (CH2 및 CH3), 및 LC 단편을 생성하기 위해 ESI-MS 분석 전에 샘플을 IdeS로 소화시키고 환원시켜 접합 영역을 확인하였다. N297K에 대한 접합은 다시, 높은 Fd 및 LC 신호에도 불

구하고 낮은 Fc 신호로 인해 결론지어지지 않았다. 샘플의 아미드교환은 모두 리신 돌연변이를 함유하는 도메인과 상관되었다. T135K 및 P445K 돌연변이체는 100%로 접합되었고, M252K에 대한 접합은 거의 100%였다 (도 8). S136K 및 S221K 돌연변이는 80% 초과로 접합되었다. 다른 3개의 힌지 돌연변이체는 50% 미만의 접합 효율을 가졌다. 둘 다의 LC 돌연변이체는 80% 초과로 접합되었다.

[0281] 실시예 4

[0282] 아실 수용자 부위를 생성하기 위한 리신 잔기의 삽입

[0283] 잔기 Ser190에서 Thr195는 베타 가닥 E 및 F를 연결하는 베타 턴을 형성한다. 이러한 노출된 구역에 걸친 리신 스캐닝은 오직 1개의 부위 - 위치 193 -만이 허용되는 아실 공여자 부위임을 보여주었다. 이러한 영역은 알파 헬릭스를 형성하고, 이러한 2차 구조는 이러한 영역에서 아미드교환을 막는 것이 가능하였다. 이러한 영역에서 구조를 잠재적으로 교란시키기 위해, Ser191 및 Ser192, Ser192 및 Leu193, 또는 Leu193 및 Gly194 사이에 리신을 삽입하였다. 샘플을 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37°C에서 밤새 인큐베이션하고, 그의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하였다. Ser191 및 Ser192 또는 Ser192 및 Leu193 사이의 리신의 삽입은 100% 아미드교환되었지만, Leu193 및 Gly194 사이에 삽입했을 때는 그렇지 않았다 (표 2).

[0284] [표 2]

[0285] 표 2 - 리신 삽입의 아미드교환

Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 +631Da					
	서열	계산치	관찰치	Δ질량	% 접합
S191.X.S192	SSKSLGT	48937	49565	628	100.0%
S192.K.L193	SSSKLGT	48937	49565	628	100.0%
L193.K.G194	SSSLKGT	48937	48934	-3	0.0%

[0286]

[0287] mAb를 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase와 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 비-환원된 mAb의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하였고 (데이터는 제시되지 않음), Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ질량=631 Da)에 대한 퍼센트 접합을 상기와 같이 결정하였다. Δ질량을 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴의 질량으로 나누어 DAR을 결정하였다.

[0288] 실시예 5

[0289] LC C 말단에 리신의 부가로 인해 발생하는 아미드교환

[0290] HC C-말단 Lys447 잔기는, Lys447의 절단이 위치 448에서의 추가의 C-말단 잔기에 의해 차단되는 경우에, 아미드교환 부위라는 것이 이전에 입증되었고, 2015년 12월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/269,138 및 2016년 12월 16일에 출원된 PCT/US2016/067165를 참조하며, 그의 각각의 전체 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다. LC의 C 말단에 리신을 조작하여 단일 C-말단 리신 연장이 아실 수용자 부위로서 작용하는데 충분한지 여부를 결정하였다. HC에서의 천연 C-말단 리신과 대조적으로, LC 상의 C-말단 리신은 카르복시펩티다제에 의해 절단되지 않았다 (표 3). 그러나, 이러한 조작된 리신은 아실 수용자 부위가 아니었다. HC의 C 말단에서의 Lys-Leu 모티프는 효율적으로 아미드교환되기 때문에 추가의 류신을 조작된 리신의 C 말단에 조작하였다 (LC-KL). 그러나, LC-KL은 아미드교환되지 않았다. LC의 천연 C-말단 시스테인 (Cys214)은 HC와 쇠간 디설피드 결합을 형성하고, 이러한 영역은 이러한 영역의 결정 구조에서 매립된다 (데이터는 제시되지 않음). 입체장애 또는 용매 노출의 결여가 아미드교환을 막는 것일 수 있다. 리신이 MTGase에 보다 더 접근가능하게 하기 위한 시도로 Cys214 및 리신 사이에 단일 류신을 부가하였다. 다시, C-말단 리신에서 어떠한 절단도 확인되지 않았고, LK 모티프에서 어떠한 아미드교환도 관찰되지 않았다. 그러나 LKL 모티프를 갖는 LC 중 9.1%는 아미드교환되었다. LC-HC 계면에서 리신을 추가로 연장시키기 위해, Gly-Ser 링커를 Cys214 및 리신 사이에 삽입하였다. 이러한 연장은 C-말단 리신 (GGSGK)의 절단을 야기하였다. C-말단 류신 (GGSGKL)의 부가에 의해 리신의 절단을 보호한 것은 LC가 77.8% 아미드교환되게 하였다.

[0291] [표 3]

[0292] 표 3 - LC에의 C-말단 리신 부가의 아미드교환

Z-Gln-Gly-CAD-비오틴: +631Da

	계산치	관찰치	Δ질량	% 접합
항체 01-LC-K	23340	23343	3	0.0%
	23340	23344	4	
항체 01-LC-KL	23453	23457	4	0.0%
	23453	23457	4	
항체 01-LC-LKL	23566	23569	3	9.1%
	23566	23570	4	
	23566	24201	635	
항체 01-LC-GSGSK	23598	23473	-125	0.0%
	23598	23474	-124	
항체 01-LC-GSGSKL	23711	23714	3	77.8%
	23711	24345	634	

[0293]

[0294]

mAb를 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 환원된 LC의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하였고, Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ질량=631 Da)에 대한 퍼센트 접합을 (표 1)에서와 같이 결정하였다.

[0295]

실시예 6

[0296]

추가된 아실 공여자의 분석

[0297]

mAb 상의 아실 수용자에 대한 접합의 1가지 유용성은 부위-특이적 ADC의 제조를 위한 것이다. mAb에의 기능적 작용제의 접합은 2가지 방법 중 1가지에 의해 달성될 수 있다. 제1의, 2-단계 방법은 반응성 기 예컨대 BCN, DBCO, TCO, 아지도 (N₃), 알킨, 테트라진 또는 말레이미드를 갖는 합성된 아실 공여자에 대한 리신의 mTGase 접합을 필요로 할 것이다. 제2 단계는 예를 들어 구리-무함유 클릭 화학 또는 티올-반응성 화학을 사용한, 반응성 기에의 기능적 작용제의 접합을 수반한다. Z-Gln-Gly-N₃은 상업적으로 입수가능하지 않고; 따라서 아미노프로필-N₃을 방법 섹션에 상술된 바와 같이 Z-Gln-Gly의 히드록실 기에 부가하였다. HC 또는 LC에 리신 돌연변이를 갖는 항체 01을 상기와 같이 Z-Gln-Gly-N₃ 또는 Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN 및 mTGase와 인큐베이션하였다. 샘플을 탈염시키고, LC-MS에 의해 분석하여 mAb에 대한 기질의 부가를 결정하였다. 대부분의 리신 치환의 경우에 Z-Gln-Gly-N₃은 효율적으로 부가되었다 (>75% 접합 또는 DAR 1.5) (표 4). 가장 허용되는 아미드교환 부위는 HC-S135K, HC-L193K, HC-D221K, HC-M252K, HC-N297K, HC-P445K, 및 LC-L201K였다. 돌연변이체 HC-T136K, HC-T223K, HC-T225K, LC-S202K, 및 LC-GSGSKL은 모두 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 >75% 아미드교환되었지만 (도 7), Z-Gln-Gly-N₃과는 그렇지 않았다. 따라서, 모든 아실 공여자가 동일한 아실 수용자 부위를 동등하게 아미드교환하는 것은 아니다. 이는 또한, 어떠한 아실 수용자 부위도 효율적으로 아미드교환하지 못하는 Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN에 의해 입증되었다 (표 4). Z-Gln-Gly-N₃과 대조적으로, Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN에 의한 아미드교환 백분율은 아실 수용자 부위 사이에서 광범위하게 다르지 않았다. 예를 들어, Z-Gln-Gly-N₃에 의한 T135K 및 S136K의 아미드교환에서 32% 차이가 존재하였지만, Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN에 의해서는 단지 4% 차이만이 존재하였다.

[0298]

[표 4]

[0299] 표 4 - 다양한 아실 공여자와의 아미드교환

HC 돌연변이	Z-Gln-Gly-N ₃	Z-Gln-Gly-PEG ₂ -BCN	Z-Gln-Gly-PEG ₂ -AuF	DAR 중
T135K	68.1%	27.1%	51.4%	1
S136K	59.8%	23.1%	16.1%	1
L193K	81.5%	62.7%	23.3%	1
D221K	55.1%	31.5%	39.7%	1
	8.5%			2
T223K	48.1%	0.0%	ND	1
H224K	55.7%	17.3%	ND	1
T225K	34.1%	0.0%	ND	1
M252K	89.0%	15.6%	92.8%	1
N297K	27.6%	6.0%	46.5%	1
	41.3%	0.0%	30.4%	2
	23.7%	0.0%	4.5%	3
F445K	73.0%	49.6%	48.7%	1

LC 돌연변이	Z-Gln-Gly-N ₃	Z-Gln-Gly-PEG ₂ -BCN	Z-Gln-Gly-PEG ₂ -AuF	DAR
L201K	100.0%	52.5%	92.9%	1
S202K	58.5%	0.0%	44.5%	1
GGSGKL	69.5%	0.0%	44.5%	1

[0300]

[0301]

mAb를 Z-Gln-Gly-N₃, Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN, 또는 Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 환원된 mAb의 질량을 LC-MS에 의해 분석하고 (테이터는 제시되지 않음), Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ 질량 =631 Da)에 대한 퍼센트 접합을 (표 1)에서와 같이 결정하였다.

[0302]

흥미롭게도, D221K 및 N297K에의 접합은 HC에서 다중 접합 부위를 생성하였다. D221K 돌연변이는 Lys222에 인접하였고, 이는 전형적으로 아실 수용자 부위가 아니었다. 아마도 인접한 리신의 존재가 Lys222의 낮은 수준의 아미드교환을 촉진했을 수 있다. 주목할 것으로, 오직 Z-Gln-Gly-N₃ 기질만이 D221K 돌연변이체의 1개 초과 부위에 접합된다. Z-Gln-Gly-N₃의 구조는 시험된 다른 기질보다 작고 (도 2), 제2 접합 부위의 입체 장애가 다른 기질에 의한 그의 아미드교환을 차단했을 수 있다.

[0303]

N297K 돌연변이는 Asn297의 글리코실화 부위를 제거한다. 비-글리코실화된 mAb는 글리코실화된 형태와 상이한 구조를 채택한다. N297K 돌연변이도 또한 비-글리코실화된 mAb를 생성하고, Gln295가 이어서 다양한 아실 수용자 기질에 의해 아미드교환되는 것과 같은 방식으로 구조를 교란시킨다 (Mindt, T.L. et al., 2008, Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase, Bioconjug. Chem 19:271-278; Jeger, S. et al., 2010, Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, Angew. Chem Int Ed Engl 49:9995-9997; Dennler, P. et al., 2014, Transglutaminase-based chemo-enzymatic conjugation approach yields homogeneous antibody-drug conjugates, Bioconjug. Chem 25:569-578). N297K는 CH2 영역의 입체형태를 변화시켜 현재 Z-Gln-Gly-N₃에 대한 아실 수용자 부위가 된 천연 리신을 생성할 수 있다.

[0304]

제2 접합 방법은 아실 공여자 기를 갖는 기능적 작용제가 합성되는 단일 접합 단계를 수반한다. 이러한 방법은 PEG₂-아우리스타틴 F 상에 Z-Gln-Gly 기를 합성함으로써 (Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF) 시험하였다. Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF를 항체 01 HC 및 LC 리신 돌연변이체 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 샘플을 탈염하고, LC-MS에 의해 분석하여, mAb에의 기질의 부가를 결정하였다. 시험된 모든 HC 돌연변이체는 다양한 양의 접합을 입증하였다 (표 4). 특정 부위에서의 접합 효율은 Z-Gln-Gly-N₃에 의해 관찰되는 접합 효율과 상응하지 않았다. Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF에의 접합은 T135K, L193K, 및 D221K의 경우에 낮았지만, Z-Gln-Gly-N₃의 경우에는 높았다. L201K가 가장 효율적이었고, LC의 92%가 Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF에 접합되었다. N297K는 다시 다중 접합 부위를 입증하였지만, 효율은 Z-Gln-Gly-N₃과의 효율만큼 높지 않았다.

[0305]

실시예 7

[0306]

단일 항체에의 다중 아실 수용자 부위의 생성

[0307]

1개의 조작된 아실 수용자 부위를 갖는 돌연변이체 mAb는 이론적 DAR 2를 생성한다. 다중 조작된 아실 수용자 부위를 합하는 것에 의해, 이론적 DAR은 각 부위마다 2씩 증가한다. ADC의 약물 로드를 증가시키는 것은 mAb당 표적 세포에의 보다 많은 세포독성 약물의 전달을 발생시키고, 이는 보다 적은 환자 투여를 가능하게 할 수 있

다. 다중 아실 수용자 부위가 2 초과 기능적 작용제 대 이류노글로불린의 비를 갖는 mAb를 생성할 수 있는 여부를 결정하기 위해, CH1 돌연변이 T135K 또는 S136K, CH1-CH2 돌연변이 S136K-N297K, CH1-CH2-CH3 돌연변이 S136K-N297K-P445K, 또는 CH1-CH3 돌연변이 T135K-L448와 조합된 LC 돌연변이체 L201K 또는 S202K를 포함하도록 mAb를 조작하여 각각 4, 6, 8 또는 6개 아실 수용자 부위를 갖는 mAb를 생성하였다.

[0308] T135K-기반 샘플을 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37℃에서 밤새 인큐베이션하고, 환원 후 그의 질량을 LC-MS에 의해 분석하였다. L201K LC는 모든 샘플에서 100% 접합되었다 (표 5). 단일 T135KHC 돌연변이체에서 S202K LC는 이중 T135K-L448HC 돌연변이체의 효율을 2배 초과하였다 (69.8% 대 31.8%). T135K는 단지 L201KLC 돌연변이와 조합되었을 때 100% 접합되어, DAR 4.0을 생성하였다. S202KLC 돌연변이와의 조합 시, 접합은 88.7%로 감소되었고 평균 DAR은 3.17이었다. T135K를 L448HC 돌연변이와 조합하면 mAb에 대해 100% 접합이 발생하였다. 그러나, DAR은 불균질하였고, 77.1%는 HC당 2개의 비오틴을 함유하고 22.9%는 오직 1개의 비오틴만을 함유하여 평균 DAR 3.54를 생성하였다. 이중-HC 돌연변이를 LC 돌연변이와 조합했을 때, HC에 대한 접합 효율은 하락하였다. DAR 1 종의 양은 2배 초과하였고, DAR 2 종은 2.3- 내지 6.5-배 하락하였다. 이들 2종의 mAb의 잠재적 DAR이 6임에도 불구하고, 평균 DAR은 4 미만이었다.

[0309] [표 5]

[0310] 표 5 - 리신 돌연변이의 조합은 단일 mAb 상에 다중 아실 수용자 부위를 생성하였다

Z-Gln-Gly-CAD-비오틴	% HC 접합		% LC 접합		Ave DAR
	DAR 1	DAR 2	DAR 1	DAR 2	
T135KHC/L201KLC	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	4.00
T135KHC/S202KLC	88.7%	0.0%	69.8%	0.0%	3.17
T135K-L448HC	22.9%	77.1%	0.0%	0.0%	3.54
T135K-L448HC/L201KLC	56.0%	11.9%	100.0%	0.0%	3.59
T135K-L448HC/S202KLC	52.8%	33.2%	31.8%	0.0%	3.02

	% CH1 접합		% LC 접합		Ave DAR
	DAR 1	DAR 2	DAR 1	DAR 2	
S136KHC/S202KLC	85.5%	0.0%	72.5%	0.0%	3.16
S136K-N297KHC/S202KLC	88.1%	0.0%	59.7%	0.0%	2.95
S136K-N297K-P445KHC/S202KLC	84.5%	0.0%	56.0%	0.0%	2.80

[0311]

[0312] mAb를 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 환원된 T135K 돌연변이체의 질량을 LC-MS에 의해 분석하고, Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ 질량=631 Da)에 대한 퍼센트 접합을 상기와 같이 결정하였다. S136K 돌연변이체 mAb를 IdeS로 소화시키고, 환원시키고, ESI-MS에 의해 분석하였다. Fc 단편으로부터의 신호는 너무 낮아서 분석할 수 없었다.

[0313] S136KHC 돌연변이를 함유하는 샘플을 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37℃에서 밤새 인큐베이션하고, IdeS 소화 및 환원 후 그의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하였다. 모든 샘플의 CH1 및 경쇄는 아미드교환되었다 (표 5). S136K는 모든 샘플의 경우 84.5% 내지 88.1% 접합되었다. S202K 아미드교환은 단일 S136K 돌연변이체에서 이중 및 삼중 HC 돌연변이체에 비해 더 높았다 (72.5% 대 56% 또는 59.7%). S136KHC/S202KLC에 대한 DAR은 4 개의 잠재적 부위 중 3.16이었다. N297K 돌연변이를 함유하는 Fc 단편에 대한 ESI-MS 신호는 너무 낮았고, 접합 효율을 결정할 수 없었다. 따라서 이중- 및 삼중-HC 돌연변이체에 대한 DAR은 적어도 2.95 및 2.8이었다.

[0314] 다른 아실 공여자 기질에 의한 다중 부위의 아미드교환을 또한 검사하였다. T135K-기반 돌연변이체를 Z-Gln-Gly-N₃, Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN, 또는 Z-Gln-Gly-PEG₂-AuF 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 각각의 기질에 의한 LC L201K 및 S202K 부위에 대한 접합은, LC 돌연변이에 대한 Z-Gln-Gly-PEG₂-BCN의 접합이 전혀 관찰되지 않는 것을 제외하고, 이들 다중-돌연변이 mAb 및 표 4에 제시된 단일 L201K 및 S202K 돌연변이 사이에 유사하였다 (도 11). 단일 T135K 돌연변이 플러스 단일 LC 돌연변이를 함유하는 2종의 돌연변이체는 모든 아실 공여자 기질에 대한 표 4의 단일 T135K와 유사한 T135K에 대한 접합 효율을 입증하였다. 제2 돌연변이 L448 돌연변이를 부가한 것은 HC에 대해 DAR 1 및 DAR 2를 갖는 샘플 혼합물을 생성하였다. 가장 효율적으로 아미드교환된 샘플은 T135KHC/L201KLC+Z-Gln-Gly-N₃ (DAR 4 중 3.57), T135K-L448HC+Z-Gln-Gly-N₃ (DAR 4 중 3.1), 및 T135K-L448HC/L201KLC+Z-Gln-Gly-N₃ (DAR 6 중 5.04)이었다.

[0315] 실시예 8

[0316] 다른 IgG 이소형에서의 리신 치환의 분석

[0317] IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4의 Fc는 89.2% 동일하였고 (도 10, 정렬 서열), 따라서 IgG1과 유사한 IgG2, IgG3, 및 IgG4의 위치에서의 리신 삽입 또는 치환이 mTGase에 대한 조작된 아실 수용자 부위일 수 있을 가능성이 있다. 먼저, 야생형 IgG2, IgG3, 및 IgG4를 이들 이소형에 특이적인 임의의 천연 아실 수용자 부위가 존재하는 지 여부를 결정하기 위해 분석하였다. mAb를 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 샘플을 IdeS로 소화시키고, Fc의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하였다. IgG1과 같이, 야생형 IgG2, IgG3, 또는 IgG4의 아미드교환은 전혀 존재하지 않았다 (표 6).

[0318] [표 6]

[0319] 표 6 - IgG2, IgG3, 및 IgG4는 어떠한 아실 수용자 부위도 갖지 않는다.

Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 : +631Da

	글리칸	계산치	관찰치	Δ질량	% 접합
IgG2	G0F	25362	25232	-130	0.0%
	G1F	25525	25394	-131	0.0%
IgG3	G0F	25396	25266	-130	0.0%
	G1F	25559	25428	-131	0.0%
IgG4	G0F	25344	25214	-130	0.0%
	G1F	25507	25376	-131	0.0%

[0320]

[0321] mAb를 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션한 다음, IdeS로 소화시켜 F(ab')₂ 및 Fc 단편을 생성하였다. IdeS-생성된 Fc 단편의 질량을 ESI-MS에 의해 상기와 같이 분석하고, Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ질량=631 Da)에 대한 퍼센트 접합을 본원에 개시된 바와 같이 결정하였다.

[0322] 리신 치환은 IgG1과 유사한 위치 (M252, N297, 및 P445)에서 이루어졌다. 위치 445에서 류신을 코딩하는 IgG4를 제외하고, 이소형 사이에 이들 잔기에서 어떠한 차이도 존재하지 않았다 (도 10). 돌연변이체 mAb를 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 샘플을 IdeS로 소화시키고, Fc의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하였다. 돌연변이체 N297K 및 M252K는 N297K 돌연변이체와 효율적으로 아미드교환되어 IgG1과 같이 HC당 1개 초과와 접합 부위를 생성하였다 (표 7). IgG2-N297K 및 IgG4-N297K는 2개의 아실 수용자 부위를 함유하였지만 IgG3은 3개를 함유하였다. 돌연변이체 P445K는 오직 IgG2 이소형의 경우에만 효율적으로 아미드교환되었다. P445K 아미드교환은 IgG3 및 IgG4의 경우에 각각 오직 62.6% 및 50.6%였다.

[0323] [표 7]

[0324] 표 7 - IgG1 Fc에서의 조작된 아실 수용자 부위는 또한 IgG2, IgG3, 및 IgG4에서의 수용자 부위였다.

ZQG-CAD-비오틴 = 631 Da

	계산치	글리칸	관찰치	Δ질량	총 %	% 집합
IgG2 N297K	23803	-	24434	631	78.6%	100.0%
			25059	1256	21.4%	
IgG3 N297K	23837	-	24468	631	28.2%	100.0%
			25099	1262	40.8%	
			25730	1893	31.0%	
IgG4 N297K	23785	-	24416	631	81.6%	100.0%
			25047	1262	18.4%	
IgG2 M252K	25231	G0F	25231	0	14.2%	85.8%
		G0F	25862	631	69.5%	
		G1F	26024	630	16.3%	
IgG3 M252K	25265	G0F	25265	0	7.4%	92.6%
		G0F	25896	631	50.7%	
		G1F	26058	630	41.9%	
IgG4 M252K	25213	G0F	25844	631	57.4%	100.0%
		G1F	26006	630	42.6%	
IgG2 P445K	25265	G0F	25895	630	64.7%	100.0%
		G1F	26058	630	35.3%	
IgG3 P445K	25299	G0F	25299	0	21.1%	61.6%
		G1F	25461	-1	17.3%	
		G0F	25930	631	34.3%	
		G1F	26092	630	27.4%	
IgG4 L445K	25231	G0F	25231	0	25.7%	50.6%
		G1F	25393	-1	23.7%	
		G0F	25862	631	27.6%	
		G1F	26024	630	23.0%	

[0325]

[0326] mAb를 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 및 mTGase와 37°C에서 밤새 인큐베이션한 다음, IdeS로 소화시켜 F(ab')₂ 및 Fc 단편을 생성하였다. IdeS-생성된 Fc 단편의 질량을 ESI-MS에 의해 상기와 같이 분석하고, Z-Gln-Gly-CAD-비오틴 (Δ질량=631 Da)에 대한 퍼센트 집합을 본원에 개시된 바와 같이 결정하였다.

[0327]

실시예 9

[0328]

Fab' 영역의 아미드교환 부위

[0329]

IgG의 힌지는 CH1과 CH2 사이의 가요성 링커이고, 따라서 이러한 가요성이 이러한 영역에서 아실 수용자의 아미드교환을 가능하게 할 수 있다. 문헌 [Zhang, et al., 3D Structural Fluctuation of IgG1 Antibody Revealed by Individual Particle Electron Tomography, Sci Rep, (2015) 5:9803]. 실제로, 상부 힌지 돌연변이체 D221K, T223K, H224K, 및 T225K는 효율적으로 아미드교환되지만; 중간 또는 하부 힌지 돌연변이체의 아미드교환은 전혀 존재하지 않았다. 이러한 아미드교환의 결여는 각각 쇠간 디설피드 결합의 구조적 제약 및 CH2에의 근접성으로 인한 것일 수 있다. 이들 잔기가 임의의 구조적 제약에서 완화되었을 때 아미드교환될 수 있는지 여부를 결정하기 위해, 전체 힌지 영역을 함유하는 Fab' 상황에 리신 돌연변이를 만들었고, Cys226 및 Cys229를 알라닌으로 돌연변이시켰다 (DTHTAPPAPPELL).

[0330]

돌연변이체 Fab'의 아미드교환을 아실 공여자로서 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴을 사용하여 ESI-MS에 의해 상기와 같이 결정하였다. Fab'의 HC 부분의 질량은 돌연변이체 L235K를 제외하고 예상과 같았다. 이러한 돌연변이는 전장 IgG와 같이 카르복시캡티다제 B로 인해 아마도 절단되는 C-말단 리신 잔기를 생성하였다. 문헌 [Harris et al., Structural characterization of a recombinant CD4-IgG hybrid molecule, Eur J Biochem, (1990) 194:611-620; Harris, Processing of C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mammalian cell culture, J Chromatogr.A, (1995) 705:129-134; Dick, Jr. et al., C-terminal lysine variants in fully human monoclonal antibodies: investigation of test methods and possible causes, Biotechnol. Bioeng., (2008) 100:1132-1143]. 전장 IgG의 어떠한 아미드교환도 관찰되지 않았지만, 야생형 Fab'에서는, 아마도 Lys222에서의, 미량의 아미드교환 (4.7%)이 관찰되었다 (도 9). Fab'의 스캐닝 리신 돌연변이유발은 위치 D221, T223, H224, T225, P230, 및 E233에서 여러 아실 수용자 부위를 밝혀내었다. 이들 Fab'는 1 또는 2개의 비오틴과, 1개는 조작된 리신에서, 제2는 천연 리신에서, 아미드교환되었다,

[0331]

2차 구조는 리신이 아미드교환되는지 여부를 결정하는데 있어서 큰 역할을 하고, Fab' 돌연변이체 사이에서 힌지의 2차 구조는 유의하게 변화되지 않을 것이기 때문에, 천연 Lys222 및 돌연변이체 C226K, P227K, C229K, A231K, P232K, L234K, 및 L235K가 아미드교환되지 않은 것은 예상외의 것이었다. 리신 돌연변이 주위의 1차 서

열을 분석하였다. 아실 수용자의 C-말단 (+1) 잔기는 아미드교환에 영향을 미치고; 특히 +1 산성 또는 프롤린 잔기는 거의 또는 전혀 아미드교환을 발생시키지 않는다는 것이 이전에 입증되었고, 예를 들어 2015년 12월 18 일에 출원된 미국 가출원 번호 62/269,138, 및 2016년 12월 16일에 출원된 PCT/US2016/067165를 참조하며, 그 의 각각의 전체 내용은 본원에 명백하게 참조로 포함된다. 돌연변이체 C226K, P227K, C229K, 및 A231K는 모두 +1 프롤린을 갖고, P232K는 +1 글루타메이트를 갖는다. 또한, Lys222 및 L234K는 -1 산성 잔기를 갖는다. 아 실 수용자에 플랭킹된 임의의 산성 잔기가 아미드교환을 억제하는 것이 가능하다. 따라서, -1 또는 +1 산성 잔 기 또는 +1 프롤린을 돌연변이시키기 위해 알려진 돌연변이를 만들었다. 실제로, 산성 및 프롤린 잔기를 돌연 변이시키는 것은 리신 치환의 효율적인 아미드교환을 발생시켰다 (표 8). D221A 돌연변이는 아미드교환을 5%에 서 66%로 증가시켰다. 유사하게, P232K, E233A 및 E233A, L234K Fab'의 -1 또는 +1 산성 잔기를 돌연변이시키는 것은 각각 46%에서 93% 및 62%에서 86%로의 증가된 아미드교환을 발생시켰다. +1 프롤린의 돌연변이는 리신 돌 연변이체 C226K (52%에서 71%), P227K (57%에서 81%), C229K (33%에서 91%), 및 A231K (22%에서 93%)에서 유사 한 결과를 가졌다.

[0332] 인접 +1 잔기를 제외하고 모두 결실시켜 돌연변이체 T223K, H224K, T225K, P228K, P230K, 및 E233K의 아미드교 환에 대한 힌지 길이의 영향을 분석하였다. C-말단 힌지 잔기를 제거하는 것은 돌연변이체 T223K, H224K, 및 T225K의 경우 조작된 아실 수용자 부위의 아미드교환에 대해 어떠한 부정적 영향도 갖지 않았고, 돌연변이체 P228K, P230K, 및 E233K의 아미드교환은 증가시켰다 (표 8).

[0333] [표 8]

[0334] 표 8 - mAb가 아닌 Fab'에서의 힌지 리신 돌연변이는 아실 수용자였다.

		% 접합		
		+1 비오틴	+2 비오틴	총
M9-Fab	DKTHTAPPAPAPPELL	4.7%		4.7%
D221A	AKTHTAPPAPAPPELL	65.9%		65.9%
D221K	KKTHTAPPAPAPPELL	89.6%		89.6%
T223K	DKKTHTAPPAPAPPELL	51.1%	34.2%	85.3%
T223K-H	DKKE	56.6%	25.9%	82.5%
H224K	DKTKHTAPPAPAPPELL	87.7%	2.6%	90.2%
H224K-T	DKTKT	83.6%	5.4%	89.0%
T225K	DKTHKAPPAPAPPELL	69.6%	12.2%	81.8%
T225K-A	DKTHEKA	62.6%	14.2%	76.8%
C226K	DKTETKPPAPAPPELL	52.2%		52.2%
C226K, P228A	DKTETKAPAPAPPELL	60.1%	11.2%	71.3%
P227K	DKTHTAKPAPAPPELL	56.8%		56.8%
P227K, P228A	DKTHTAKAPAPPELL	62.6%	17.9%	80.5%
P228K	DKTHTAPPKAPAPPELL	16.5%		16.5%
P228K-A	DKTHTAPPKA	65.0%	28.7%	93.7%
C229K	DKTHTAPPKAPPELL	32.5%		32.5%
C229K, E230A	DKTHTAPPKAPPELL	77.3%	13.3%	90.6%
P230K	DKTHTAPPKAPPELL	63.9%	14.8%	78.7%
P230K-A	DKTHTAPPKA	75.7%	17.1%	92.8%
A231K	DKTHTAPPAPKPELL	22.0%		22.0%
A231K, P232A	DKTHTAPPAPKAPPELL	79.3%	13.6%	92.9%
P232K	DKTHTAPPAPKPELL	40.6%	5.5%	46.2%
P232K, E233A	DKTHTAPPAPKALL	85.0%	7.7%	92.6%
E233K	DKTHTAPPAPAPKLL	51.5%		51.5%
E233K-L	DKTHTAPPAPAPKL	82.4%	9.0%	91.4%
L234K	DKTHTAPPAPAPKLL	53.2%	8.5%	61.7%
E233A, L234K	DKTHTAPPAPAPKLL	75.4%	10.9%	86.3%
L235K	DKTHTAPPAPAPELK	7.8%		7.8%

[0335]

[0336] 정제된 돌연변이체 힌지 돌연변이체 Fab'를 mTGase 및 Z-Gln-Gly-CAD-비오틴과 37°C에서 밤새 인큐베이션하여 아미드교환에 대해 스크리닝하였다. HC의 질량을 ESI-MS에 의해 분석하고, 접합의 백분율을 결정하였다.

[0337] 실시예 10

[0338] 이량체 항체 분자의 생성

[0339] 소분자 아실 공여자와 대분자 아실 수용자 사이에서 아미드교환을 매개하는 mTGase에 더하여, 돌연변이체

Fab와, 아실 공여자를 함유하는 mAb의 아미드교환을 분석하였다. mAb 돌연변이체 N297Q는 위치 295 및 297에 2개의 아실 공여자 부위를 함유한다. 문헌 [Jeger et al., Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, *Angew. Chem Int Ed Engl*, (2010) 49:9995-9997]. Fab' 돌연변이체 D221K, H224K, T225K, P228K, P230K, 및 E233K를 N297Q 및 mTGase와 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 샘플이 환원되었고 이를 SDS-PAGE에 의해 분석하였다. 비접합된 mAb 및 Fab'는 23 kDa (LC), 25 kDa (Fab-Vh-CH1), 38 kDa (mTGase), 및 49 kDa (HC)에서 밴드를 생성할 것이다. 단일 mAb-Fab' 접합은 73 kDa에서 밴드를 발생시킬 것이고, 2개의 Fab'의 mAb에의 접합은 98 kDa에서 밴드를 발생시킬 것이다. 실제로, 모든 샘플은 ~75 및 ~100 kDa 둘 다에서 밴드를 함유하였다 (도 11).

[0340] 실시예의 결론

[0341] 항체 내의 노출된 루프 및 턴에서의 천연 리신의 수를 고려하면, 시험된 임의의 항체 상에서 어떠한 적합한 아실 수용자도 확인되지 않는다는 것은 예상외의 것이었다. 이들 결과는 항체 chCE7 상의 천연 리신 잔기에의 평균 0.3개 형광 염료 분자의 접합을 주장하여 입증한 문헌 [Mindt et al., 2008]에서 보고된 것을 포함하여 기술 분야에서의 이전의 사고와 직접적으로 대조된다. 민트(Mindt)는 또한 동일한 항체, chCE7에 대한 아실 수용자 기질의 낮은 수준 (0.1개 분자/항체)의 아미드교환을 주장하여 보고하였다. 그러나, 수많은 이후의 공개문헌은 민트의 발견을 재현할 수 없었다 (문헌 [Strop et al., 2013; Jeger et al., 2010; 및 Siegmund et al., 2015] 참조). 구체적으로, 제거(Jeger)는 "어떠한 기질에 의해서도 천연 chCE7 또는 RTX의 변형은 전혀 관찰되지 않았다"고 기록하였다 (문헌 [Jeger et al., 2010] 참조). 따라서, 민트가 개시한 발견은 검정의 배경 형광 또는 chCE7의 가변 영역에 위치하는 아실 수용자 또는 공여자에 특이적인 배경 형광으로 인한 것일 수 있다.

[0342] 어떠한 아실 수용자도 야생형 모노클로날 항체에서 발견되지 않았지만, 단일 아미노산 리신 치환은 놀랍게도 아실 수용자로 조작될 수 있는 항체 도처의 여러 위치를 밝혀내었다. HC 및 LC의 불변 영역 도메인 각각에서 적어도 1개의 부위가 확인되었다 (도 12). 용매-노출된 루프 또는 턴에서의 그의 위치 외에, 아실 수용자 부위 주위에서 어떠한 분명한 컨센서스 서열도 존재하지 않았다. 70% 초과로 아미드교환된 부위의 서열의 예는 KSK₁₃₅SG, STK₁₃₆GG, SSK₁₉₃GT, TLK₂₅₂IS, QYK₂₉₇ST, LSK₄₄₅G*, QGK₂₀₁SS, GLK₂₀₂SP, PTK₂₁₃CS였다. 예컨대 CH1 (SSK₁₃₃ST), CH3 (LTK₃₆₀NQ), 및 카파 (QLK₁₂₆SG, LSK₁₈₃AD)에서는, 아미드교환되지 않은 리신 주위의 유사한 서열이 발견되었다.

[0343] Fab의 힌지에서의 돌연변이에 의해 입증된 바와 같이, 리신에 플랭킹된 산성 또는 프롤린 잔기는 아미드교환 효율을 방해하였다. 잔기를 리신으로 돌연변이시키는 것에 더하여, 기존 리신에 플랭킹된 잔기를 돌연변이시킴으로써 아실 수용자 부위를 조작할 수 있다. Fab 돌연변이체 D221A에서 Lys222의 아미드교환에 기초하여, mAb 도처의 천연 리신에 플랭킹된 다른 프롤린 또는 산성 잔기의 돌연변이가 가능하다. 예를 들어, IgG1 리신 PK₂₄₆P, PK₂₄₈D, TK₂₉₀P, GK₃₁₇E, 및 DK₄₁₄S, 카파 리신 SK₁₆₉D 및 EK₁₈₈H, 및 람다 리신 EK₂₀₇T는 산성 및 프롤린 잔기에 플랭킹되고, 산성 또는 프롤린 잔기 이외의 어느 것으로의 돌연변이는 그러한 특정한 리신에서 아실 수용자 부위를 생성할 수 있다. 또한, 여러 Fab 힌지 돌연변이체의 경우와 같이 돌연변이체 리신이 산성 또는 프롤린 잔기에 인접해있음으로 인해 리신 스캐닝 돌연변이유발에서 일부 부위가 누락될 수 있다.

[0344] 잔기 주위의 구조가 또한 아미드교환에 영향을 미치는 것으로 제시되었다. mAb의 상황에서 아미드교환되지 않는 리신은, Fab 단편의 생성을 통해 CH2 및/또는 쇠간 디설피드 결합으로 인한 임의의 구조의 코어 및 하부 힌지 영역을 완화시킴으로써, Fab에서 아미드교환되었다. 시스테인 226 및 229에서 쇠간 디설피드 결합을 갖는 전장 mAb의 상황에서, P230K 및 E233K는 아미드교환되지 않았다. 그러나, Fab 단편의, 어떠한 쇠간 디설피드 결합도 없는 상황에서, 이들 잔기는 아미드교환되었다. 람다 돌연변이체 E213K에서 +1 위치는 쇠간 디설피드 결합이고 돌연변이체는 아미드교환되었기 때문에, 아실 수용자 부위에 플랭킹된 디설피드 결합 그 자체가 아미드교환을 방해하는 것은 아니다. 따라서, 쇠간 디설피드 결합을 제거하고/거나 근처의 CH2 도메인의 가능한 입체 제약을 제거함으로써 힌지 영역의 3차원 구조를 변화시키는 것은 이들 부위에서 리신의 아미드교환을 가능하게 하였다.

[0345] MTGase은 이전에, mAb를 2가지 방법 중 1가지에 의해 조작함으로써 글루타민을 아미드교환하기 위한 수단으로서 조사된 바 있다. 문헌 [Josten, et al., Use of microbial transglutaminase for the enzymatic biotinylation of antibodies, *J Immunol.Methods*, (2000) 240:47-54; Mindt, et al., Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase,

Bioconjug.Chem, (2008) 19:271-278; Jeger, et al., Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, Angew.Chem Int Ed Engl, (2010) 49:9995-9997; Strop, et al., Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates, Chem Biol, (2013) 20:161-167]. mAb에 아민-기반 기질을 접합시키는데 효과적이었지만, 둘 다의 방법은 단점을 가졌다. 제1 접근법은 mAb의 효소적으로의 또는 돌연변이유발에 의한 탈글리코실화를 필요로 하였다. 문헌 [Mindt, et al., Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase, Bioconjug.Chem, (2008) 19:271-278; Jeger, et al., Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase, Angew.Chem Int Ed Engl, (2010) 49:9995-9997]. 비-글리코실화된 mAb는 입체형태적 변화를 겪었고, 이는 열적 안정성을 감소시키고, 프로테아제 감수성을 증가시키고, 응집률을 증가시켰다. 문헌 [Mimura, et al., The influence of glycosylation on the thermal stability and effector function expression of human IgG1-Fc: properties of a series of truncated glycoforms, Mol Immunol., (2000) 37:697-706; Kwon, et al., Effect of glycosylation on the stability of alpha1-antitrypsin toward urea denaturation and thermal deactivation, Biochim.Biophys.Acta, (1997) 1335:265-272; Wang, et al., pH dependent effect of glycosylation on protein stability, Eur J Pharm Sci, (2008) 33:120-127; Yamaguchi, et al., Glycoform-dependent conformational alteration of the Fc region of human immunoglobulin G1 as revealed by NMR spectroscopy, Biochim.Biophys.Acta, (2006) 1760:693-700; Arnold, et al., The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins, Annu Rev Immunol., (2007) 25:21-50; Zheng, et al., The impact of glycosylation on monoclonal antibody conformation and stability, MAbs., (2011) 3:568-576]. 치환 N297K는 아미드교환 부위를 생성하였고, 이러한 부위를 사용하는 것은 또한 N297Q 돌연변이와 동일한 단점을 가졌다.

[0346] 제2 접근법은 mAb의 말단 또는 용매 노출 영역 내의 4-아미노산 LLQG 글루타민 태그를 조작하는 것을 수반한다. 문헌 [Strop, et al., Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates, Chem Biol, (2013) 20:161-167]. 4개의 아미노산의 부가는 환자에서 면역원성 반응 가능성을 증가시키고, 이는 ADC의 효능을 감소시킬 것이다. 대조적으로, 본원에 기재된 변형은 접합 부위로서 단일 아미노산 치환 또는 단일 아미노산, 예를 들어, 리신 삽입을 사용하여, 환자에서 면역 반응이 도출될 기회를 감소시킨다. 또한, 한 부위가 mAb에 대해 증가된 응집 또는 면역원성과 같은 바람직하지 않은 특성을 부여하는 것으로 발견되면 IgG, 카파, 및 람다 불변 도메인 도처의 다중 부위가 사용될 수 있다.

[0347] 요약하면, 아실 수용자 부위는 항체 또는 항원 결합 단편에서, 2개의 천연 잔기 사이의 리신의 삽입에 의해 또는 IgG1-4, 카파, 또는 람다 도처의 다양한 위치에서의 리신 치환에 의해 조작될 수 있다. 아실 수용자 부위를 위한 최적 상황은 위치-의존적일 뿐만 아니라, -1 또는 +1 위치에 어떠한 산성 잔기도 없을 것 또는 +1 위치에 어떠한 프롤린도 없을 것을 필요로 한다. 미생물 트랜스글루타미나제 접합 기술은 다양한 아실 공여자-함유 기능적 작용제를 접합시켜 ADC, 이중특이적 항체, 면역독소 또는 다른 mAb-단백질 복합체를 제조하기 위해 이들 조작된 부위를 사용할 수 있다.

[0348] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 바람직한 실시양태에 수많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있고 이러한 변화 및 변형은 본 발명의 취지로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 이러한 모든 동등한 변형을 본 발명의 진실한 취지 및 범주 내에 속하는 것으로서 포괄하는 것으로 의도된다.

[0349] 비공식 서열 목록

[0350] [표 9-1]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
1	4F3F-VH	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYTMNWVK QSHGKSLEWIGLITPYNGASSYNQKFRGKATLTVDKSSS TAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGSGTPV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
2	4F3F-VK	DIELTQSPAIMASPGKEVTMTCSASSSVSYMHWYQQKS GTSPKRWIYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSVEA EDDATYYCQQWSKHPLTFGSGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
3	4HK0-VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMHVWV RQAPQGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGWVTMTRD TSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARGGLEPRSDYDYYY GMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVK SCDKHHHHHH
4	4HK0-VK	QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSGNSGNTATLTISRVEA GDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAP VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
5	1FC1	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPQVKFNWYVDGQVHNAKTKPREQQYNST YRVVSVLTVLHQNWLDGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
6	항체 02HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
7	항체 02LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0351]

[0352] [표 9-2]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
8	항체 03HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
9	항체 03LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10	항체 01HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
11	항체 01LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
12	항체 04HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
13	항체 04LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
14	항체 05HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0353]

[0354]

[표 9-3]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
15	항체 05LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
16	항체 06HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
17	항체 06LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	인간 감마 1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
19	인간 카파	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	인간 람다	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
21	항체 01HC-A118K	KSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0355]

[0356] [표 9-4]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
22	항체 01HC-S119K	AKTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	항체 01HC-T120K	ASKKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
24	항체 01HC-G122K	ASTKKPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	항체 01HC-S131K	ASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	항체 01HC-S132K	ASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0357]

[0358] [표 9-5]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
27	항체 01HC-S134K	ASTKGPSVFPLAPSSKKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
28	항체 01HC-T135K	ASTKGPSVFPLAPSSKKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
29	항체 01HC-S136K	ASTKGPSVFPLAPSSKKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	항체 01HC-G137K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGKTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
31	항체 01HC-G138K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGKTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0359]

[0360] [표 9-6]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
32	항체 01HC-T139K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGKAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
33	항체 01HC-E152K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	항체 01HC-P153K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEKVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	항체 01HC-S160K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNKGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	항체 01HC-A162K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGKLTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0361]

[0362] [표 9-7]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
37	항체 01HC-L163K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGAKTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
38	항체 01HC-T164K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALKSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
39	항체 01HC-S165K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	항체 01HC-G166K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	항체 01HC-V167K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGKHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0363]

[0364] [표 9-8]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
42	항체 01HC-S176K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQKSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	항체 01HC-S177K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQKSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	항체 01HC-G178K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSKLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	항체 01HC-L179K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGKLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
46	항체 01HC-P189K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVKSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0365]

[0366] [표 9-9]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
47	항체 01HC-S190K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
48	항체 01HC-S191K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
49	항체 01HC-S192K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	항체 01HC-L193K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
51	항체 01HC-G194K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0367]

[0368] [표 9-10]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
52	항체 01HC-T195K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
53	항체 01HC-Q196K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
54	항체 01HC-T197K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ KYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
55	항체 01HC-P206K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	항체 01HC-S207K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0369]

[0370] [표 9-11]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
57	항체 01HC-E216K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVKPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	항체 01HC-P217K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEKKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
59	항체 01HC-S219K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKCKDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	항체 01HC-D221K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCKKHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
61	항체 01HC-T223K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0371]

[0372]

[표 9-12]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
62	항체 01HC-H224K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
63	항체 01HC-T225K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKCPKPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	항체 01HC-C226K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
65	항체 01HC-P227K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCKPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	항체 01HC-P228K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPKCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0373]

[0374] [표 9-13]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
67	항체 01HC-C229K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPKPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	항체 01HC-P230K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCKAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
69	항체 01HC-A231K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCKPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	항체 01HC-P232K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAKELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
71	항체 01HC-E233K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPKLL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0375]

[0376] [표 9-14]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
72	항체 01HC-L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEKL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
73	항체 01HC-L235K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELK GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
74	항체 01HC-G236K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL KGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
75	항체 01HC-G237K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GKPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
76	항체 01HC-P247K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0377]

[0378] [표 9-15]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
77	항체 01HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDITLKISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK
78	항체 01HC-I253K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDITLMKSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
79	항체 01HC-S254K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDITLMIKRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	항체 01HC-R255K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDITLMISKTEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	항체 01HC-T256K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDITLMISRKPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0379]

[0380] [표 9-16]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
82	항체 01HC-D265K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
83	항체 01HC-S267K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVK FNWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
84	항체 01HC-H268K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSKEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
85	항체 01HC-E269K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHKDPEVK FNWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
86	항체 01HC-D270K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEKPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0381]

[0382] [표 9-17]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
87	항체 01HC-P271K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDKEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	항체 01HC-E272K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPKVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	항체 01HC-D280K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVKGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	항체 01HC-G281K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDKVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	항체 01HC-V282K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGKEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0383]

[0384] [표 9-18]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
92	항체 01HC-E283K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEKHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
93	항체 01HC-V284K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEKHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
94	항체 01HC-H285K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVKNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	항체 01HC-N286K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHKAATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
96	항체 01HC-A287K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNKKTTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0385]

[0386] [표 9-19]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
97	항체 01HC-T289K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	항체 01HC-Q295K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEKYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	항체 01HC-Y296K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQKNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	항체 01HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	항체 01HC-S298K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNKTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0387]

[0388] [표 9-20]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
102	항체 01HC-L309K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVKHKQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	항체 01HC-H310K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLKQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	항체 01HC-Q311K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHKD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	항체 01HC-D312K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQK WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	항체 01HC-L314K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WKNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0389]

[0390] [표 9-21]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
107	항체 01HC-N315K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	항체 01HC-G316K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	항체 01HC-E318K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKKYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	항체 01HC-A327K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKKEYKCKVSNKKLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	항체 01HC-P329K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKKEYKCKVSNKALKAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPEN NYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0391]

[0392] [표 9-22]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
112	항체 01HC-A330K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPKPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	항체 01HC-P331K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAKIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	항체 01HC-S337K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	항체 01HC-A339K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKKKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	항체 01HC-G341K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKKQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0393]

[0394] [표 9-23]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
117	항체 01HC-Q342K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGKPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	항체 01HC-P343K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQKREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	항체 01HC-R344K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPKREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	항체 01HC-E345K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRKPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	항체 01HC-R355K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSKDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0395]

[0396] [표 9-24]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
122	항체 01HC-D356K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	항체 01HC-L358K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDEKTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	항체 01HC-T359K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELKKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	항체 01HC-N361K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKKQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	항체 01HC-Q362K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNKVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0397]

[0398] [표 9-25]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
127	항체 01HC-S375K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPKDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	항체 01HC-D376K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSKIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	항체 01HC-E382K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	항체 01HC-N384K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESKGPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	항체 01HC-G385K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNKQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0399]

[0400]

[표 9-26]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
132	항체 01HC-Q386K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGKPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
133	항체 01HC-P387K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQKINN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	항체 01HC-N389K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEKN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	항체 01HC-N390K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENK YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
136	항체 01HC-L398K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVKDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0401]

[0402]

[표 9-27]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
137	항체 01HC-S400K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDKDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
138	항체 01HC-D401K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDKDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	항체 01HC-G402K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDKSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	항체 01HC-D413K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	항체 01HC-S415K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0403]

[0404] [표 9-28]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
142	항체 01HC-R416K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSKWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	항체 01HC-Q418K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
144	항체 01HC-Q419K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	항체 01HC-G420K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	항체 01HC-N421K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0405]

[0406] [표 9-29]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
147	항체 01HC-V422K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNKFSVCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	항체 01HC-A431K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSM HEKLNHYTQKSLSLSPGK
149	항체 01HC-H433K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSM HEALKNHYTQKSLSLSPGK
150	항체 01HC-N434K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSM HEALHKHYTQKSLSLSPGK
151	항체 01HC-H435K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSM HEALHNKYTQKSLSLSPGK

[0407]

[0408] [표 9-30]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
152	항체 01HC-Y436K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHKTQKSLSLSPGK
153	항체 01HC-S442K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLKSLSPGK
154	항체 01HC-L443K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSKSPGK
155	항체 01HC-S444K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLKPGK
156	항체 01HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSKGK

[0409]

[0410] [표 9-31]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
157	항체 01HC-G446K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV HEALHNHYTQKSLSLSPKK
158	항체 01LC-R108K	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
159	항체 01LC-T109K	RKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
160	항체 01LC-V110K	RTKAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
161	항체 01LC-A112K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
162	항체 01LC-D122K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
163	항체 01LC-E123K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
164	항체 01LC-S127K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
165	항체 01LC-G128K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
166	항체 01LC-T129K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
167	항체 01LC-R142K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
168	항체 01LC-E143K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
169	항체 01LC-D151K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0411]

[0412] [표 9-32]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
170	항체 01LC-N152K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDKALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
171	항체 01LC-A153K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
172	항체 01LC-L154K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
173	항체 01LC-Q155K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
174	항체 01LC-S156K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
175	항체 01LC-G157K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
176	항체 01LC-E165K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
177	항체 01LC-D167K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
178	항체 01LC-S168K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDKKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
179	항체 01LC-D170K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
180	항체 01LC-S182K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLLKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
181	항체 01LC-A184K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKK DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
182	항체 01LC-E187K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
183	항체 01LC-H189K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
184	항체 01LC-V191K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0413]

[0414] [표 9-33]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
185	항체 01LC-Q199K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHKGLSPVTKSFNRGEC
186	항체 01LC-G200K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQKLSPVTKSFNRGEC
187	항체 01LC-L201K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLKSPVTKSFNRGEC
188	항체 01LC-S202K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLKSPVTKSFNRGEC
189	항체 01LC-S203K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSKPVTKSFNRGEC
190	항체 01LC-P204K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSKVTKSFNRGEC
191	항체 01LC-N210K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
192	항체 01LC-R211K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNKGEC
193	항체 01LC-G212K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNKKEC
194	항체 01LC-E213K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGKC
195	항체 05LC-G110K	KQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
196	항체 05LC-Q111K	GKPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
197	항체 05LC-P112K	GQKKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
198	항체 05LC-A115K	GQPKAKPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
199	항체 05LC-S125K	GQPKAAPSVTLFPPSKEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0415]

[0416] [표 9-34]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
200	항체 05LC-E126K	GQPKAAPSVTLFPPSSKELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
201	항체 05LC-L128K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
202	항체 05LC-Q129K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
203	항체 05LC-A130K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
204	항체 05LC-N131K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
205	항체 05LC-G145K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
206	항체 05LC-A146K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
207	항체 05LC-V147K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
208	항체 05LC-S155K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
209	항체 05LC-S156K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
210	항체 05LC-P157K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
211	항체 05LC-A160K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
212	항체 05LC-G161K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
213	항체 05LC-S171K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
214	항체 05LC-N172K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0417]

[0418] [표 9-35]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
215	항체 05LC-N173K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
216	항체 05LC-T184K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLKPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
217	항체 05LC-E186K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPKQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
218	항체 05LC-Q187K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEK WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
219	항체 05LC-S190K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKKHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
220	항체 05LC-H191K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
221	항체 05LC-E201K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHKGSTVEKTVAPTECS
222	항체 05LC-G202K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEKSTVEKTVAPTECS
223	항체 05LC-S203K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGKTVEKTVAPTECS
224	항체 05LC-P211K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAKTECS
225	항체 05LC-T212K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPKECS
226	항체 05LC-E213K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTKCS
227	항체 05LC-S215K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECK

[0419]

[0420] [표 9-36]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
228	항체 01HC-S191.K.S192	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLEPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
229	항체 01HC-S192.K.L193	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLEPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
230	항체 01HC-L193.K.G194	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLEPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
231	항체 01-LC-K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEEK
232	항체 01-LC-KL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEEKL
233	항체 01-LC-LK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEEKL
234	항체 01-LC-LKL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEEKL
235	항체 01-LC-GGSGK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSGK
236	항체 01-LC-GGSGKL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSGKL

[0421]

[0422] [표 9-37]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
237	항체 01HC-T135K-L448HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSKSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKL
238	항체 01HC-S136K-N297K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
239	항체 01HC-S136K-N297K-P445K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSKGGK
240	hu IgG2	AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
241	hu IgG3	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQF KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENN YNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVM HEALHNRFTQKSLSLSPGK
242	hu IgG4	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSEQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0423]

[0424] [표 9-38]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
243	항체 01IgG2HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVMHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
244	항체 01IgG2HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVMHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
245	항체 01IgG2HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFKSTFRVVSFLTVMHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
246	항체 01IgG2HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVMHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
247	항체 01IgG3HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPK SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED DPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSFLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSG QPENNYNTTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK

[0425]

[0426] [표 9-39]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
248	항체 01IgG3HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPK SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVL VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSG QPENNYNTTPPMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
249	항체 01IgG3HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPK SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYKSTFRVVSVL VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSG QPENNYNTTPPMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
250	항체 01IgG3HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPK SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVL VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREP QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSG QPENNYNTTPPMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSKGK
251	항체 01IgG4HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVNHHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPK SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK

[0427]

[0428] [표 9-40]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
252	항체 01IgG4HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGK TYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPCCPSCAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLK
253	항체 01IgG4HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGK TYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPCCPSCAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFKSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLK
254	항체 01IgG4HC-L445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGK TYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPCCPSCAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLK
255	항체 01FabHC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPEL L
256	항체 01FabHC- D221A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAKTHTAPPAPAPEL L
257	항체 01FabHC- D221K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCCKTHTAPPAPAPEL L
258	항체 01FabHC- T223K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKHTAPPAPAPEL L
259	항체 01FabHC- T223K-H	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKH

[0429]

[0430] [표 9-41]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
260	항체 01FabHC-H224K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKTAPPAPAPEL L
261	항체 01FabHC-H224K-T	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKT
262	항체 01FabHC-T225K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKAPPAPAPEL L
263	항체 01FabHC-T225K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKA
264	항체 01FabHC-C226K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKPPAPAPEL L
265	항체 01FabHC-C226K,P228A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKAPAPAPEL L
266	항체 01FabHC-P227K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAKPAPAPEL L
267	항체 01FabHC-P227K,P228A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAKAAPAPE LL
268	항체 01FabHC-P228K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPKAPAPEL L
269	항체 01FabHC-P228K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPKA
270	항체 01FabHC-C229K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPKAPAPEL L
271	항체 01FabHC-C229K,P230A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPKAAPEL L

[0431]

[0432] [표 9-42]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
272	항체 01FabHC-P230K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAKAPEL L
273	항체 01FabHC-P230K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAKA
274	항체 01FabHC-A231K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPKPEL L
275	항체 01FabHC-A231K,P232A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPKAEL L
276	항체 01FabHC-P232K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAKEL L
277	항체 01FabHC-P232K,E233A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAKA LL
278	항체 01FabHC-E233K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPKL L
279	항체 01FabHC-E233K-L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPKL
280	항체 01FabHC-L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPEK L
281	항체 01FabHC-E233A,L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPA KL
282	항체 01FabHC-L235K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAPAPEL K

[0433]

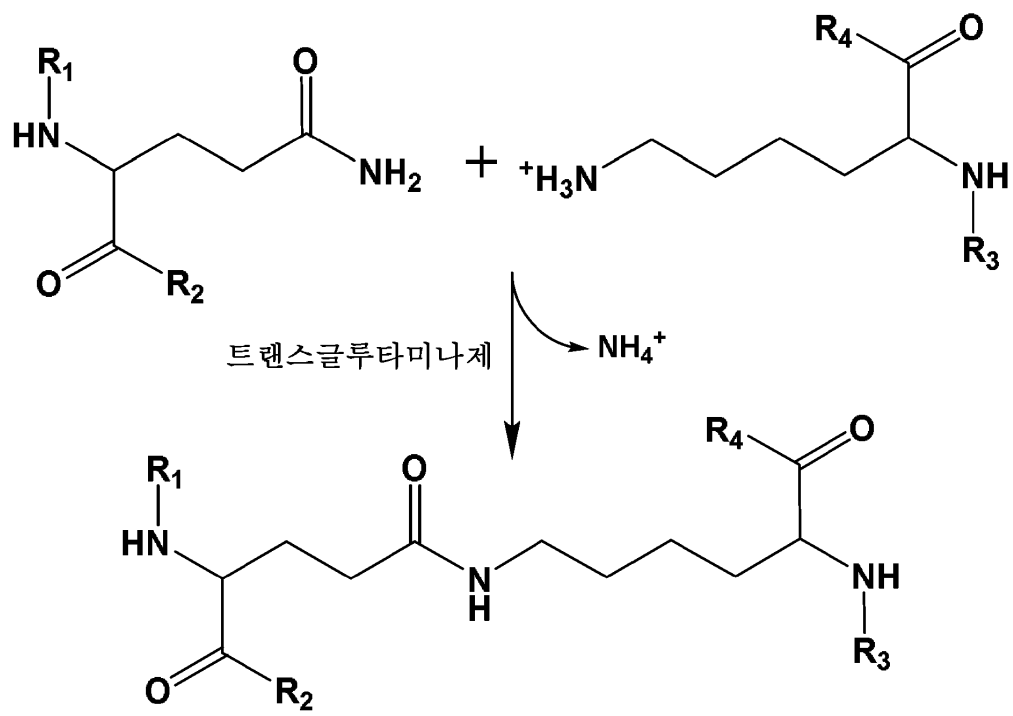
[0434] [표 9-43]

SEQ ID NO	항체/도메인	서열
283	항체 01HC-N297Q	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
284	신호 서열	MGWSCILFLVATATGVHS

[0435]

도면

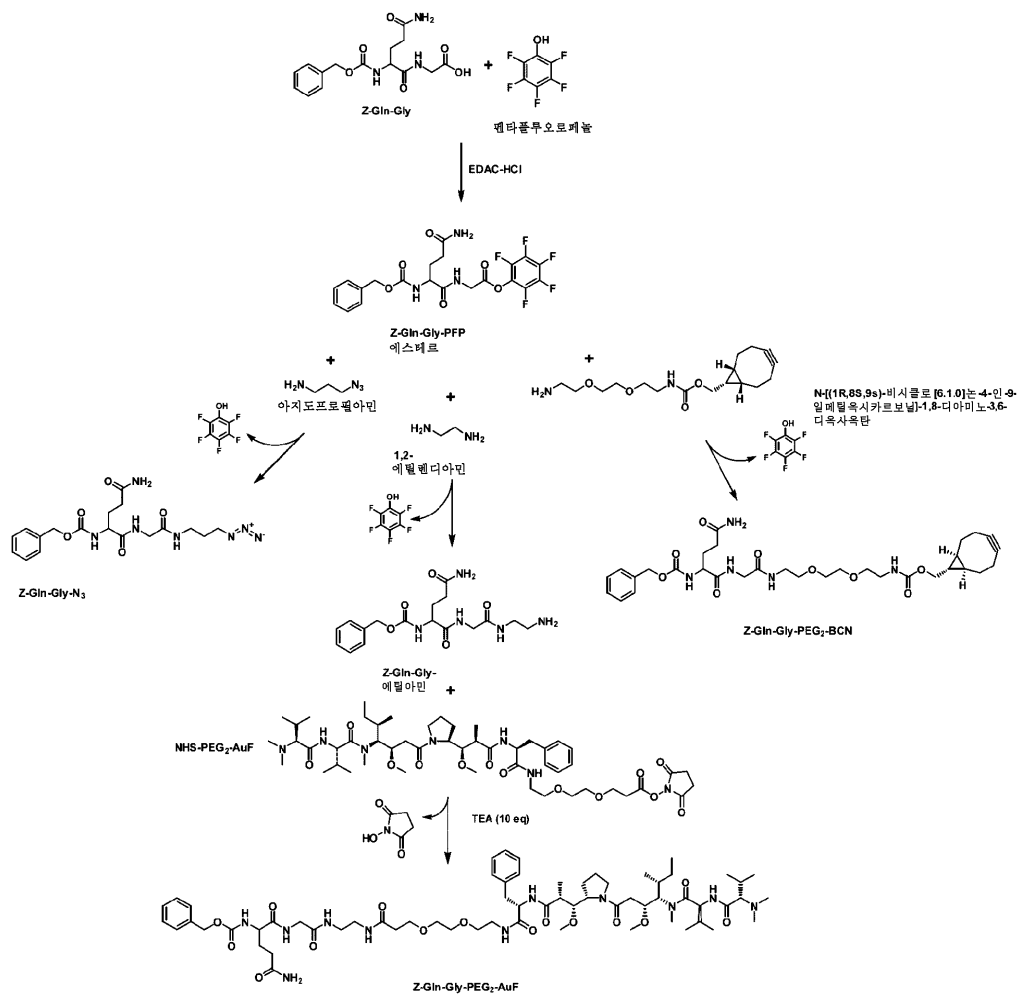
도면1



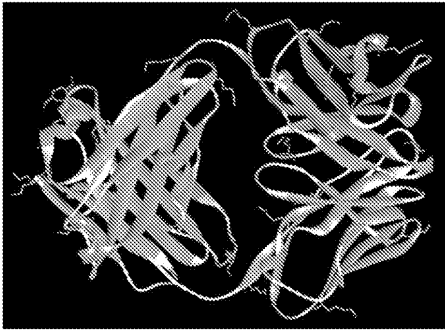
도면2

Z-Gln-Gly	
Z-Gln-Gly-CAD-피오린	
Z-Gln-Gly-N ₃	
Z-Gln-Gly-PEG ₂ -BCN	
Z-Gln-Gly-PEG ₂ -아우리스타틴 F	

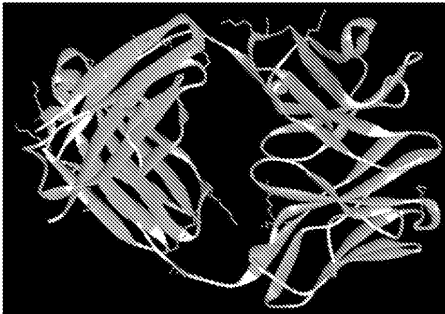
도면3



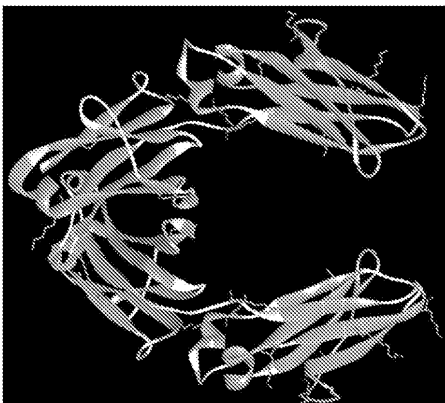
도면4



4A. Fab-카파

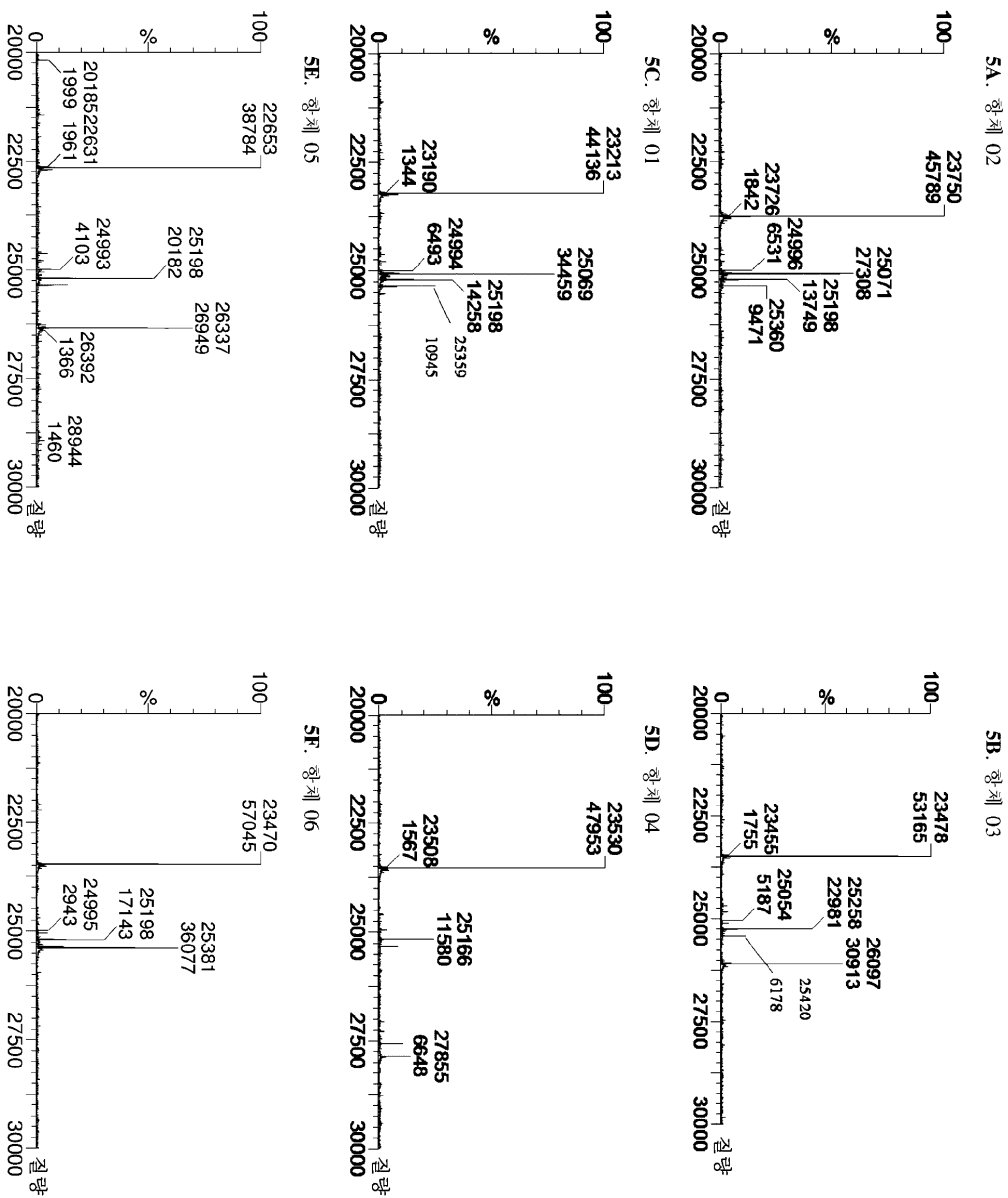


4B. Fab-람다



4C. Fc

도면5



hu Cy

118

ASTKGPSTVFEP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYPEPVTYS WNSGALTSQV HTEPAVLQSS GLYSLSSVTI VPSSSLGTQI YICNVNHKPS NTKVDKKVEP

218

KSCDKTHTCF PCPAPELLGG PSVFLFPPK KDTLMISRTF EYTCVVDVYS HEDPEYKENW YVDGVEYHNA KIKPREQYN STYRVSVLT VLIHQPWLNGK

318

EYCKAVSNKA LPAPIKKTIS KAKGQPREPQ VYIPLPSRDE LTKQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFEFLY SKLTVDKSRW

418

447

QQGNVFSCSY MHEALHNHYT QKSLSPGK

hu Ck

108

RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLLN NFYREAKQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTISKADYE KHKVYACEVT HQGLSPVTK

208

SENRGEC

hu CA

110

GQPFKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATIVCLI SDFYPGAVTV AMKADSSPVK AGVETTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQYT HEGSTVEKTV

210

APTECS

도면기

[7-1]

CH1			상부 인치			CH2			CH3		
RFU			RFU			RFU			RFU		
A119K	0.0%	0.0%	B219K	0.0%	0.0%	G259K	0.0%	0.0%	G341K	0.0%	0.0%
E119K	0.0%	0.0%	P217K	0.0%	0.0%	G337K	0.0%	0.0%	G342K	0.0%	0.0%
T120K	0.0%	0.0%	S219K	0.0%	0.0%	E247K	0.0%	0.0%	E343K	0.0%	0.0%
G122K	0.0%	0.0%	D221K	0.0%	0.0%	M252K	0.0%	0.0%	R344K	0.0%	0.0%
S131K	0.0%	0.0%	T223K	0.0%	0.0%	T253K	0.0%	0.0%	E345K	0.0%	0.0%
E132K	0.0%	0.0%	E224K	0.0%	0.0%	G254K	0.0%	0.0%	R345K	0.0%	0.0%
S134K	0.0%	0.0%	T225K	0.0%	0.0%	E255K	0.0%	0.0%	D346K	0.0%	0.0%
T135K	0.0%	0.0%				T256K	0.0%	0.0%	L347K	0.0%	0.0%
S136K	0.0%	0.0%				D256K	0.0%	0.0%	T347K	0.0%	0.0%
G137K	0.0%	0.0%				S257K	0.0%	0.0%	M348K	0.0%	0.0%
E138K	0.0%	0.0%				M258K	0.0%	0.0%	G349K	0.0%	0.0%
T139K	0.0%	0.0%				E259K	0.0%	0.0%	S349K	0.0%	0.0%
E140K	0.0%	0.0%				G260K	0.0%	0.0%	P349K	0.0%	0.0%
P141K	0.0%	0.0%				D261K	0.0%	0.0%	N349K	0.0%	0.0%
S142K	0.0%	0.0%				E262K	0.0%	0.0%	L349K	0.0%	0.0%
A143K	0.0%	0.0%				G263K	0.0%	0.0%	S400K	0.0%	0.0%
L144K	0.0%	0.0%				E264K	0.0%	0.0%	G401K	0.0%	0.0%
G145K	0.0%	0.0%				D265K	0.0%	0.0%	G402K	0.0%	0.0%
E146K	0.0%	0.0%				S266K	0.0%	0.0%	S413K	0.0%	0.0%
T147K	0.0%	0.0%				M267K	0.0%	0.0%	R414K	0.0%	0.0%
G148K	0.0%	0.0%				E268K	0.0%	0.0%	G415K	0.0%	0.0%
E149K	0.0%	0.0%				D269K	0.0%	0.0%	R416K	0.0%	0.0%
P149K	0.0%	0.0%				G270K	0.0%	0.0%	G417K	0.0%	0.0%
S190K	0.0%	0.0%				E271K	0.0%	0.0%	G418K	0.0%	0.0%
S192K	0.0%	0.0%				D272K	0.0%	0.0%	G419K	0.0%	0.0%
L193K	0.0%	0.0%				G273K	0.0%	0.0%	G420K	0.0%	0.0%
G194K	0.0%	0.0%				E274K	0.0%	0.0%	S421K	0.0%	0.0%
T195K	0.0%	0.0%				D275K	0.0%	0.0%	G422K	0.0%	0.0%
E196K	0.0%	0.0%				S276K	0.0%	0.0%	R423K	0.0%	0.0%
T197K	0.0%	0.0%				M277K	0.0%	0.0%	G424K	0.0%	0.0%
E198K	0.0%	0.0%				E278K	0.0%	0.0%	G425K	0.0%	0.0%
E206K	0.0%	0.0%				D279K	0.0%	0.0%	S426K	0.0%	0.0%
S207K	0.0%	0.0%				G280K	0.0%	0.0%	G427K	0.0%	0.0%

도면7ii

[7-2]

카드		합계		합계		대조군		합계	
R108K	1000.000	0.0%	G110K	1000.000	0.0%	M003	1000.000	0.0%	
T109K	1000.000		Q111K	1000.000		M009L	12003.892	100.0%	
V110K	1000.000		P112K	1000.000					
A111K	1000.000		A115K	1000.000					
D112K	1000.000		S125K	1000.000					
E123K	1000.000		E126K	1000.000					
G127K	1000.000		L128K	1000.000					
Q128K	1000.000		Q129K	1000.000					
T129K	1000.000		A130K	1000.000					
E143K	1000.000		N131K	1000.000					
R144K	1000.000		G145K	1000.000					
D151K	1000.000	0.0%	A146K	1000.000	0.0%				
N152K	1000.000		V147K	1000.000					
A153K	1000.000		G148K	1000.000					
L154K	1000.000		S155K	1000.000					
Q155K	1000.000		P157K	1000.000					
S158K	1000.000		A160K	1000.000					
G157K	1000.000		G161K	1000.000					
E165K	1000.000		S171K	1000.000					
D167K	1000.000		N172K	1000.000					
S168K	1000.000		N173K	1000.000					
D170K	1000.000		T174K	1000.000					
S182K	1000.000		E186K	1000.000	22.6%				
A191K	1000.000		Q187K	1000.000					
E187K	1000.000		S190K	1000.000					
H189K	1000.000		H191K	1000.000					
V191K	1000.000		E201K	1000.000					
Q192K	1000.000		G202K	1000.000					
G203K	1000.000	84.6%	G203K	1000.000					
L201K	1000.000		E211K	1000.000					
S202K	1000.000	100.0%	T212K	1000.000					
S203K	1000.000		E213K	1000.000	81.6%				
E204K	1000.000		S215K	1000.000					
N210K	1000.000								
R211K	1000.000								
G212K	1000.000								
E213K	1000.000	54.1%							

도면8

Z-Glu-Gly-CAD-비오린: +631Da									
L2					F2				
	계산치	관측치	d질량	퍼센트		계산치	관측치	d질량	퍼센트
S136K-CH1	23216	23216	0	100.0%		25039	25031	8	61.0%
	23216			0.0%		25039	25113	832	100.0%
S136K-CH1	23216	23217	1	100.0%		25113	25113	0	100.0%
	23216			0.0%		25113	25745	632	63.8%
T223K-b9	23216	23216	0	100.0%		25085	25085	1	100.0%
	23216			0.0%		25085	25775	631	63.0%
T223K-b9	23216	23217	1	100.0%		25099	25100	1	57.4%
	23216			0.0%		25099	25731	632	42.6%
H223K-b9	23216	23216	0	100.0%		25063	25064	1	43.6%
	23216			0.0%		25063	25063	0	66.4%
I223K-b9	23216	23215	-1	100.0%		25099	25099	0	70.0%
	23216			0.0%		25099	25729	630	30.0%
H233K-CH2	23216	23216	0	100.0%		25073	25071	-2	100.0%
	23216			0.0%		25073	25072	-1	0.0%
N233K-CH2	23216	23217	1	100.0%		25072	25071	-1	100.0%
	23216			0.0%		25072	25072	0	0.0%
H44K-CH3	23216	23217	1	100.0%		25072	25071	-1	100.0%
	23216			0.0%		25072	25072	0	0.0%
I201K-CH	23231	23229	-2	19.0%		25072	25072	0	100.0%
	23231			0.0%		25072	25071	-1	0.0%
S203K-CH	23257	23256	-1	12.3%		25072	25071	-1	100.0%
	23257			0.0%		25072	25072	0	0.0%
S203K-CH	23257	23257	0	87.7%		25072	25071	-1	0.0%

영점합									
T136K-CH1	100.0%								
S136K-CH1	33.8%								
T223K-b9	63.9%								
H233K-b9	42.6%								
T223K-b9	56.4%								
T223K-b9	30.0%								
H233K-CH2	98.3%								
N233K-CH2	ND								
T44K-CH1	100.0%								
I201K-CH	62.0%								
S203K-CH	87.7%								

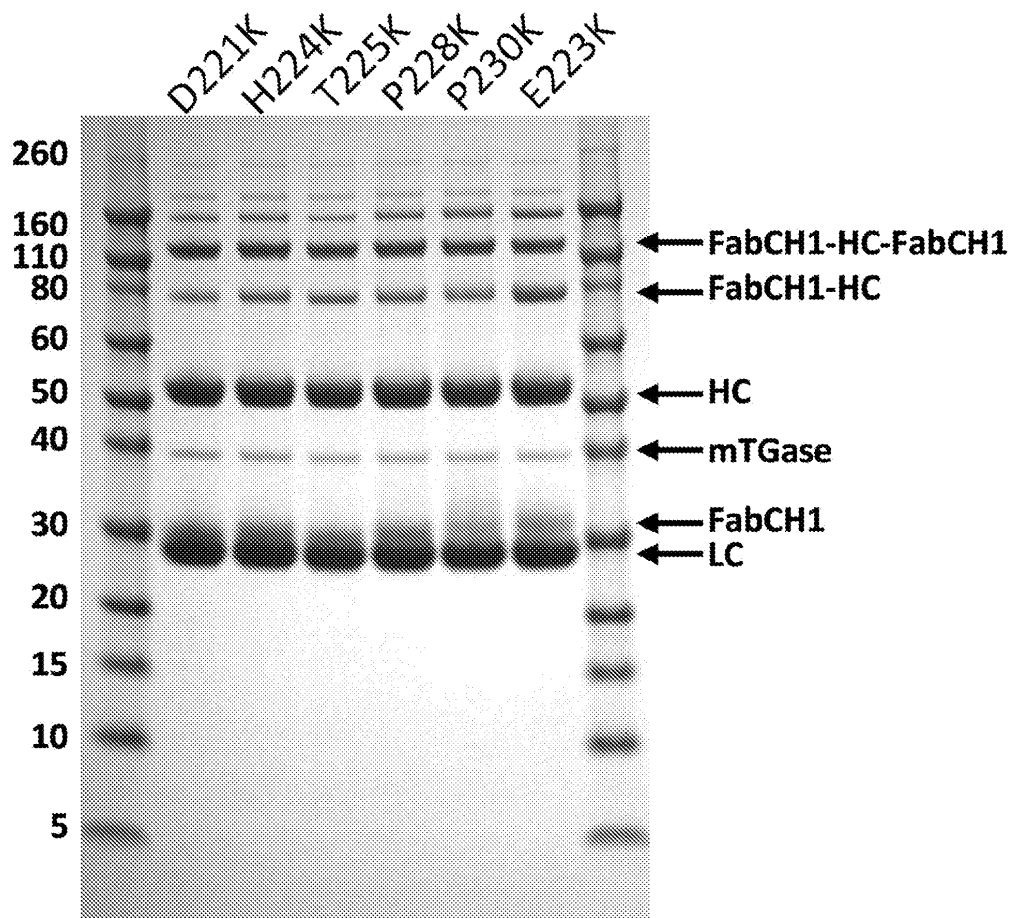
도면9

	Z-Gln-Gly-N:				Z-Gln-Gly-Peg2-BCN				Z-Gln-Gly-Peg2-AAF			
	% HD 결합	% LC 결합	DAF 1	DAF 2	% HD 결합	% LC 결합	DAF 1	DAF 2	% HD 결합	% LC 결합	DAF 1	DAF 2
T135KHC/1201KLC	78.6%	0.0%	63.0%	1.37	ND	ND	0.0%	0.31%	58.6%	0.0%	94.7%	1.06135
T135KHC/5402KLC	74.9%	0.0%	70.3%	2.30	41.3%	0.0%	0.64	58.4%	58.4%	0.0%	49.6%	1.65927
T135K/4448HC	41.6%	56.7%	0.4%	1.16	ND	ND	ND	57.1%	57.1%	24.7%	0.4%	2.12646
T135N/2449HD/1201KLC	53.2%	59.3%	100.0%	5.04	ND	ND	0.0%	0.60%	51.2%	13.4%	50.9%	5.57803
T135K/2448HC/5202KLC	39.6%	53.2%	72.1%	4.93	42.2%	19.3%	0.0%	1.64	0.5%	0.0%	93.1%	1.75949

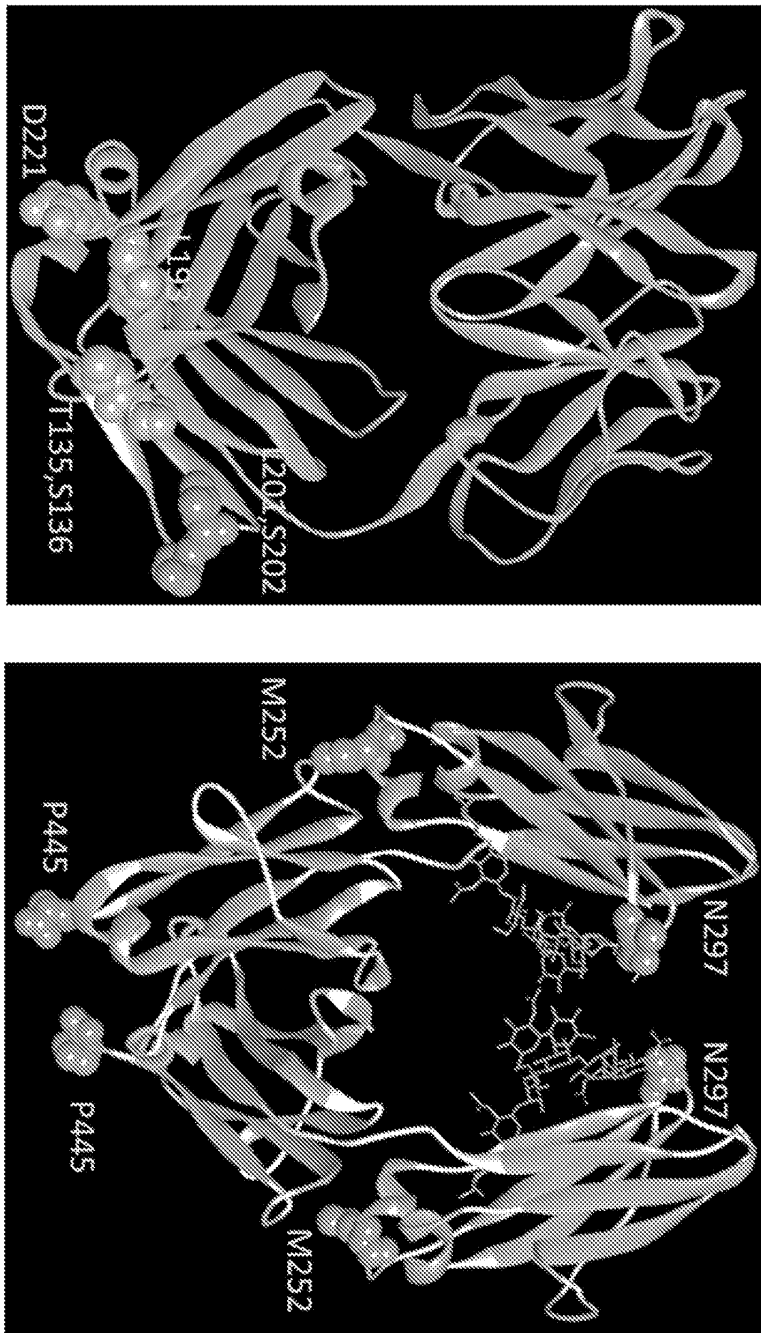
도면10

X	
hu IgG1	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG2	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG3	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG4	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
X	
hu IgG1	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG2	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG3	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG4	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
X	
hu IgG1	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG2	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG3	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN
hu IgG4	ISKKGQPREPQYVYTLPPSREHEITKNQVSLICIVKGFYPSDIAVEMESNGQPENNYITPPIDSDGSFFLYSLITVDKSRWQGNFSCSVMHREALHN

도면11



도면12



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

<120> LYSINE CONJUGATED IMMUNOGLOBULINS

<130> EIS001PCT

<140> PCT/JP2017/021672

<141> 2017-06-12

<150> US 62/348,410

<151> 2016-06-10

<160> 339

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4F3F-VH

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Ser Gly

100 105 110

Thr Pro 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230

<210> 2

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4F3F-VK

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Lys His Pro Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4HK0-VH

<400> 3

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Trp 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 Gly Gly Leu Glu Pro Arg Ser Val Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys His His His His His His

225 230 235

<210> 4

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4HK0-VK

<400> 4

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 5

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 1FC1

<400> 5

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

Pro Gln Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Gln Val His Asn
50 55 60
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

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

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

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

<210> 6

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 02HC

<400> 6

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
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
	85	90
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
	100	105
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		110
	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
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		160
	165	170
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		175
	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
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		240
	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 Lys
325 330

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 02LC

<400> 7

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> 8

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 03HC

<400> 8

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Phe 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 Lys
 325 330

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 03LC

<400> 9

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> 10

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC

<400> 11

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> 12

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 04HC

<400> 12

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 04LC

<400> 13

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> 14

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05HC

<400> 14

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

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 15

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC

<400> 15

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 16

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 06HC

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 06LC

<400> 17

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> 18

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: human gamma 1

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325 330

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: human kappa

<400> 19

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> 20

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: human lambda

<400> 20

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 21

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A118K

<400> 21

Lys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325 330

<210> 22

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S119K

<400> 22

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

325 330

<210> 23

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T120K

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 24
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G122K

<400> 24

Ala Ser Thr Lys Lys Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

 <210> 25
 <211> 330
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S131K
 <400> 25
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Lys Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325 330

<210> 26

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S132K

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325 330

<210> 27

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S134K

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325

330

<210> 28

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T135K

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 29

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S136K

<400> 29

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Lys Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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	Lys									
				325				330										
<210>	30																	
<211>	330																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic: Antibody 01HC-G137K																	
<400>	30																	
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys			
1					5					10					15			
Ser	Thr	Ser	Lys	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
				20				25				30						
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
				35				40				45						
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
50				55				60										
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr			
65					70				75				80					
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
				85				90				95						
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys			
				100				105				110						
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
				115				120				125						
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys			
130				135				140										
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp			
145					150				155				160					
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	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 Lys
 325 330

 <210> 31
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G138K
 <400> 31
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Lys Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330
 <210> 32
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T139K
 <400> 32
 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 Lys Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 33

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E152K

<400> 33

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

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330
 <210> 34
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P153K
 <400> 34
 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 Lys Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

 <210> 35
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S160K
 <400> 35
 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 Lys Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

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

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 36

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A162K

<400> 36

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 Lys Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

 <210> 37
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L163K
 <400> 37
 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 Lys Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 38
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T164K

<400> 38

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 Lys Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
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
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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 39		
<211> 330		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S165K

<400> 39

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 Lys

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

 <210> 40
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G166K
 <400> 40
 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
 Lys Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
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
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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 41		
<211> 330		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-V167K

<400> 41

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

 <210> 42
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S176K
 <400> 42
 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 Lys Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

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

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325

330

<210> 43

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S177K

<400> 43

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 Lys Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 44

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G178K

<400> 44

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 Lys Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325 330

<210> 45

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L179K

<400> 45

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 Lys Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325 330

<210> 46

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P189K

<400> 46

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 Lys Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
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
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 Lys
325 330

<210> 47

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S190K

<400> 47

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 Lys Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 48

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S191K

<400> 48

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
		80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
		160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330
 <210> 49
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S192K
 <400> 49
 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 Lys Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330
 <210> 50
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L193K
 <400> 50
 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 Lys Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
80		
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
160		
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 51

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G194K

<400> 51

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 Lys Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 52

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T195K

<400> 52

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 Lys Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 53
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Q196K
<400> 53

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 Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

 <210> 54
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T197K

<400> 54

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 Lys
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys

325 330

<210> 55

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P206K

<400> 55

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 Lys Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
325 330

<210> 56
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S207K

<400> 56

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 Lys Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 57

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E216K

<400> 57

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

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Lys 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 Lys

325 330

<210> 58

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P217K

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Lys 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 Lys

325 330

<210> 59

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S219K

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Lys 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 Lys

325

330

<210> 60

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D221K

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Lys 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 Lys
325 330

<210> 61

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T223K

<400> 61

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Lys 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	Lys									
				325				330										
<210>	62																	
<211>	330																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic: Antibody 01HC-H224K																	
<400>	62																	
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys			
1					5					10					15			
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
				20				25				30						
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
				35				40				45						
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
50								55				60						
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr			
65					70				75				80					
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
				85				90				95						
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	Lys	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 Lys
 325 330

 <210> 63
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T225K
 <400> 63
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 64
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-C226K
 <400> 64
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Lys 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 Lys
 325 330

<210> 65

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P227K

<400> 65

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 66
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P228K
 <400> 66
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Lys 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 Lys

 325 330

<210> 67

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-C229K

<400> 67

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

1 5 10 15

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

 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Lys
 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 Lys
 325 330

<210> 68

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P230K

<400> 68

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 69
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A231K
 <400> 69
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Lys 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 Lys
325 330

<210> 70
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P232K

<400> 70

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Lys 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
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
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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 71		
<211> 330		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E233K

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Lys 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 Lys
 325 330

<210> 72

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L234K

<400> 72

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100	105	110
Pro Ala Pro Glu Lys 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
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
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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 73		
<211> 330		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L235K

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 74
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G236K
 <400> 74
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

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

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Lys 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 Lys

325

330

<210> 75

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G237K

<400> 75

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Lys 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 Lys
 325 330

<210> 76

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P247K

<400> 76

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

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

325 330

<210> 77

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-M252K

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Lys 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 Lys

325 330

<210> 78

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-I253K

<400> 78

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
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
	85	90
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
	100	105
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		110
	115	120
		125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Lys 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
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		160
	165	170
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		175
	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
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		240
	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 Lys
325 330

<210> 79

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S254K

<400> 79

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Lys 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 Lys
 325 330

<210> 80

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-R255K

<400> 80

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
		80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 81
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T256K
 <400> 81
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 82
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D265K
 <400> 82
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
100	105	110	
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
115	120	125	
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
130	135	140	
Val Val Val Lys 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 Lys
325 330

<210> 83

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S267K

<400> 83

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Lys 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 Lys
325 330

<210> 84

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-H268K

<400> 84

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

1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser Lys 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 Lys
325 330

<210> 85
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E269K
<400> 85

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 86
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D270K

<400> 86

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Lys 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 Lys

325 330

<210> 87

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P271K

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Lys 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 Lys
325 330

<210> 88
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E272K

<400> 88

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 89
 <211> 330
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D280K
 <400> 89
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Lys 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 Lys

325 330

<210> 90

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G281K

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Lys 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 Lys

325 330

<210> 91

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-V282K

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Lys 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 Lys

325

330

<210> 92

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E283K

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Lys 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 Lys
325 330

<210> 93

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-V284K

<400> 93

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Lys 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	Lys															
				325								330												
<210>	94																							
<211>	330																							
<212>	PRT																							
<213>	Artificial Sequence																							
<220><223>	Synthetic: Antibody 01HC-H285K																							
<400>	94																							
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys									
1					5					10					15									
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr									
				20				25				30												
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser									
				35				40				45												
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser									
50								55				60												
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr									
65					70				75				80											
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys									
				85				90				95												
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys									
				100				105				110												
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro									
				115				120				125												
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys									
130								135				140												
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp									
145					150				155				160											
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	Lys	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 Lys
 325 330

 <210> 95
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N286K
 <400> 95
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 96
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A287K
 <400> 96
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Lys 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 Lys
 325 330

<210> 97

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T289K

<400> 97

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 98
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Q295K
 <400> 98
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Lys 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 Lys

325 330

<210> 99

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Y296K

<400> 99

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

1 5 10 15

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

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

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Lys 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 Lys
 325 330

<210> 100

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N297K

<400> 100

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

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

 Glu Gln Tyr Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 101
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S298K
 <400> 101
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Lys 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 Lys
325 330
<210> 102
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L309K
<400> 102
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
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 Lys		
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
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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 103		
<211> 330		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-H310K

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 104
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Q311K
 <400> 104
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
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 Lys 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
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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	

<210> 105

<211> 330

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D312K

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 106
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L314K
 <400> 106
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

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

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

325

330

<210> 107

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N315K

<400> 107

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330

<210> 108

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G316K

<400> 108

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

325 330

<210> 109

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E318K

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

325 330

<210> 110

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A327K

<400> 110

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
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
	85	90
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
	100	105
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		110
	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
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		160
	165	170
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		175
	180	185
		190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Lys 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
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		240
	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 Lys
325 330

<210> 111

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P329K

<400> 111

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330

<210> 112

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A330K

<400> 112

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
		80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
		160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 113
 <211> 330
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P331K
 <400> 113
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 114
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S337K
 <400> 114
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
80		
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
160		
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
325 330

<210> 115

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A339K

<400> 115

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
325 330

<210> 116

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G341K

<400> 116

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

1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys			
	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 Lys
325 330
<210> 117
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Q342K
<400> 117
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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
 Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 118
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P343K

<400> 118

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

325 330

<210> 119

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-R344K

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
325 330

<210> 120
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E345K

<400> 120

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 121
 <211> 330
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-R355K
 <400> 121
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

325 330

<210> 122

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D356K

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

325 330

<210> 123

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L358K

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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
 Lys 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 Lys

325

330

<210> 124

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T359K

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
325 330

<210> 125

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N361K

<400> 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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	Lys									
				325				330										
<210>	126																	
<211>	330																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic: Antibody 01HC-Q362K																	
<400>	126																	
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys			
1					5					10					15			
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
				20				25				30						
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
				35				40				45						
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
50								55				60						
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr			
65					70				75				80					
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
				85				90				95						
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys			
				100				105				110						
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
				115				120				125						
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys			
130								135				140						
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp			
145					150				155				160					
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	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 Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 127
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S375K
 <400> 127
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 128
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D376K
 <400> 128
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330

<210> 129

<211> 330

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-E382K

<400> 129

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330
 <210> 130
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N384K
 <400> 130
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

 325 330

<210> 131

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G385K

<400> 131

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

1 5 10 15

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

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

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330

<210> 132

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Q386K

<400> 132

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330

 <210> 133
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P387K
 <400> 133
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
325 330
<210> 134
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N389K
<400> 134
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
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
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 Lys		
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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 135		
<211> 330		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N390K

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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
 Lys 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 Lys
 325 330

<210> 136

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L398K

<400> 136

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
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
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 Lys 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
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210>	137	
<211>	330	
<212>		

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S400K

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
325 330
<210> 138
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D401K
<400> 138
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

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

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys

325

330

<210> 139

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G402K

<400> 139

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys 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 Lys
 325 330

<210> 140

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-D413K

<400> 140

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 141

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S415K

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 142

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-R416K

<400> 142

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
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
	85	90
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
	100	105
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		110
	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
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		160
	165	170
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		175
	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
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		240
	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 Lys Trp Gln Gln Gly Asn		
290	295	300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 143

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Q418K

<400> 143

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Gln Gly Asn

290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 144

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Q419K

<400> 144

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
		80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
		160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 145
<211> 330
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G420K
<400> 145
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 146
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N421K
 <400> 146
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
80		
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
160		
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 147

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-V422K

<400> 147

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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
Lys Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 148

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-A431K

<400> 148

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

1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 149
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-H433K
<400> 149

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 150
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N434K

<400> 150

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 151

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-H435K

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 152
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-Y436K

<400> 152

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 153

<211> 330

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S442K

<400> 153

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

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 154

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L443K

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 155

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S444K

<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
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Pro Gly Lys

325

330

<210> 156

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-P445K

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Gly Lys
325 330

<210> 157

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-G446K

<400> 157

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Lys

325 330

<210> 158

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-R108K

<400> 158

Lys 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> 159

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-T109K

<400> 159

Arg Lys 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> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-V110K

<400> 160

Arg Thr Lys 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> 161

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-A112K

<400> 161

Arg Thr Val Ala Lys 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> 162

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-D122K

<400> 162

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Lys 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> 163

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-E123K

<400> 163

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Lys
 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> 164

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-S127K

<400> 164

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Lys 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> 165

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-G128K

<400> 165

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Lys 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> 166

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-T129K

<400> 166

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 Lys 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> 167

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-R142K

<400> 167

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 Lys 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> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-E143K

<400> 168

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 Lys 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> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-D151K

<400> 169

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 Lys 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> 170

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-N152K

<400> 170

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 Lys 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> 171

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-A153K

<400> 171

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 Lys 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> 172

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-L154K

<400> 172

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 Lys 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> 173

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-Q155K

<400> 173

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 Lys
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> 174

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-S156K

<400> 174

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

Lys 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> 175

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-G157K

<400> 175

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 Lys 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> 176

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-E165K

<400> 176

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 Lys 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> 177

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-D167K

<400> 177

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 Lys 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> 178

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-S168K

<400> 178

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 Lys 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> 179

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-D170K

<400> 179

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 Lys 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> 180

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-S182K

<400> 180

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 Lys 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> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-A184K

<400> 181

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 Lys 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> 182

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-E187K

<400> 182

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 Lys

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> 183

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-H189K

<400> 183

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 Lys 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> 184

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-V191K

<400> 184

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 Lys 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> 185

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-Q199K

<400> 185

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 Lys Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 186

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-G200K

<400> 186

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 Lys Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 187

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-L201K

<400> 187

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 Lys Ser Ser
 85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 188

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-S202K

<400> 188

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 Lys Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 189

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-S203K

<400> 189

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 Lys

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 190

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-P204K

<400> 190

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

Lys Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 191

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-N210K

<400> 191

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 Lys Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-R211K

<400> 192

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 Lys Gly Glu Cys
100 105

<210> 193

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-G212K

<400> 193

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 Lys Glu Cys

100 105

<210> 194

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01LC-E213K

<400> 194

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 Lys Cys
 100 105

<210> 195

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-G110K

<400> 195

Lys Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 196

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-Q111K

<400> 196

Gly Lys Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 197

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-P112K

<400> 197

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 198

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-A115K

<400> 198

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 199

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-S125K

<400> 199

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

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

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

<210> 200

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-E126K

<400> 200

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

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

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 201

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-L128K

<400> 201

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

1 5 10 15

Glu Glu Lys Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 202

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-Q129K

<400> 202

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Lys Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 203

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-A130K

<400> 203

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Lys Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 204

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-N131K

<400> 204

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

Glu Glu Leu Gln Ala Lys Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 205

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-G145K

<400> 205

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Lys Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 206

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-A146K

<400> 206

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 207

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-V147K

<400> 207

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

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

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

<210> 208

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-S155K

<400> 208

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

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

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 209

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-S156K

<400> 209

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 210

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-P157K

<400> 210

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 211

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-A160K

<400> 211

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45
Val Lys Lys Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 212

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-G161K

<400> 212

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Lys Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 213

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-S171K

<400> 213

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Lys Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 214

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-N172K

<400> 214

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 215

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-N173K

<400> 215

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

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

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

<210> 216

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-T184K

<400> 216

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

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

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 217

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-E186K

<400> 217

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 218

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-Q187K

<400> 218

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 219

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-S190K

<400> 219

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Lys His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 220

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-H191K

<400> 220

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser Lys Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 221

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-E201K

<400> 221

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 222

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-G202K

<400> 222

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 223

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-S203K

<400> 223

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

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

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

<210> 224

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-P211K

<400> 224

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

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

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Lys Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 225

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-T212K

<400> 225

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Lys Glu Cys Ser

100 105

<210> 226

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-E213K

<400> 226

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Lys Cys Ser
 100 105

<210> 227

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 05LC-S215K

<400> 227

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
 20 25 30
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 50 55 60
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95
 Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Lys
 100 105

<210> 228

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S191.K.S192

<400> 228

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 229

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S192.K.L193

<400> 229

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 Lys Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 115 120 125
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 130 135 140
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 145 150 155 160
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 165 170 175
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 180 185 190
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 195 200 205
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 210 215 220
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 225 230 235 240
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 245 250 255
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 260 265 270
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 275 280 285
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 290 295 300
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 305 310 315 320
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 230
 <211> 331
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-L193.K.G194

<400> 230

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 Lys Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

195 200 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

225 230 235 240
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 245 250 255

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 231

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01-LC-K

<400> 231

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 Lys

100 105

<210> 232

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01-LC-KL

<400> 232

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 Lys Leu

100 105

<210>

233

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01-LC-LK

<400> 233

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 Leu Lys
100 105

<210>

234

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01-LC-LKL

<400> 234

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 Leu Lys Leu
100 105 110

<210> 235

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01-LC-GGSGK

<400> 235

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 Gly Gly Ser Gly Lys

100 105 110

<210> 236

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01-LC-GGSGKL

<400> 236

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 Gly Gly Ser Gly Lys
 100 105 110

Leu

<210> 237

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-T135K-L448HC

<400> 237

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys Leu
 325 330

 <210> 238
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S136K-N297K
 <400> 238
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
 Ser Thr Lys Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Lys 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 Lys
325 330
<210> 239
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-S136K-N297K-P445K
<400> 239
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Lys Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
165	170	175
Glu Gln Tyr Lys 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
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 Lys Gly Lys		
325	330	
<210> 240		
<211> 212		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic: hu IgG2

<400> 240

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 241

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu IgG3

<400> 241

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 242

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu IgG4

<400> 242

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

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

195	200	205
Ser Leu Gly Lys		
210		
<210> 243		
<211> 326		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG2HC		
<400> 243		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1 5 10 15		
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20 25 30		
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35 40 45		
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50 55 60		
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
65 70 75 80		
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85 90 95		
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100 105 110		
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
115 120 125		
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
130 135 140		
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
145 150 155 160		
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn		
165 170 175		
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp		

180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 244

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG2HC-M252K

<400> 244

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 245

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG2HC-N297K

<400> 245

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

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

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

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

<210> 246

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG2HC-P445K

<400> 246

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

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

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

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

 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

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

Ser Leu Ser Lys Gly Lys
 325

<210> 247

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG3HC

<400> 247

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
 115 120 125
 Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
 130 135 140
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

145 150 155 160
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175

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

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320
 Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 325 330 335
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 340 345 350
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375

<210> 248

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG3HC-M252K

<400> 248

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

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

85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro

100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg

115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys

130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr

195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

245 250 255

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

260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

325 330 335

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

340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln

355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375

<210> 249

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG3HC-N297K

<400> 249

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

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

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 355 360 365
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375

<210> 250

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG3HC-P445K

<400> 250

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
 Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
 115 120 125
 Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
 130 135 140
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

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

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

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

 340 345 350
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln

355 360 365
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Gly Lys
 370 375
 <210> 251
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01IgG4HC
 <400> 251
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

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

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

<210> 252

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG4HC-M252K

<400> 252

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

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100

105

110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115

120

125

Asp Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130

135

140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145

150

155

160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165

170

175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180

185

190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195

200

205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210

215

220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 325
 <210> 253
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Antibody 01IgG4HC-N297K
 <400> 253
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

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

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

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 254

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01IgG4HC-L445K

<400> 254

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

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

<210> 255

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC

<400> 255

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

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 115

<210> 256

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-D221A

<400> 256

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 257

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-D221K

<400> 257

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
 65 70 75 80
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Lys Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
 100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 258

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-T223K

<400> 258

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
 65 70 75 80
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95
 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Lys His Thr Ala Pro Pro
 100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 259

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-T223K-H

<400> 259

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 260

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-H224K

<400> 260

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
 65 70 75 80
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95
 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Lys Thr Ala Pro Pro
 100 105 110
 Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 261

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-H224K-T

<400> 261

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
 65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Lys Thr
 100 105

<210> 262

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-T225K

<400> 262

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 263

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-T225K-A

<400> 263

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
 65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 85 90 95
 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Lys Ala
 100 105 110

<210> 264

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-C226K

<400> 264

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
 65 70 75 80
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95
 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Lys Pro Pro
 100 105 110
 Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 115

<210> 265

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-C226K,P228A

<400> 265

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 266

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P227K

<400> 266

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

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

115

<210> 267

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P227K,P228A

<400> 267

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Ala
100 105 110
Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 268

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P228K

<400> 268

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 269

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P228K-A

<400> 269

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

Ala

<210> 270

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-C229K

<400> 270

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

Lys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 271

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-C229K,P230A

<400> 271

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Ala Ala Pro Glu Leu Leu

115

<210> 272

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P230K

<400> 272

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln			
65	70	75	80
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp			
85	90	95	

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110
Ala Lys Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 273

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P230K-A

<400> 273

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln			
65	70	75	80
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp			
85	90	95	

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Lys Ala
115

<210> 274

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-A231K

<400> 274

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

85 90 95
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Lys Pro Glu Leu Leu
115

<210> 275

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-A231K,P232A

<400> 275

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Lys Ala Glu Leu Leu

115

<210> 276

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P232K

<400> 276

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Lys Glu Leu Leu
115

<210> 277

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-P232K,E233A

<400> 277

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Lys Ala Leu Leu
115

<210> 278

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-E233K

<400> 278

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Lys Leu Leu

115

<210> 279

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-E233K-L

<400> 279

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

Ala Pro Ala Pro Lys Leu
115

<210> 280

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-L234K

<400> 280

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

Ala Pro Ala Pro Glu Lys Leu
115

<210> 281

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-E233A,L234K

<400> 281

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ala Pro Ala Lys Leu

115

<210> 282

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01FabHC-L235K

<400> 282

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

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

85 90 95
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Lys

115

<210> 283

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Antibody 01HC-N297Q

<400> 283

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gln 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 Lys
325 330

<210> 284

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Signal sequence

<400> 284

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 285

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 285

Gly Gly Lys Leu

1

<210> 286

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 286

Gly Gly Ser Lys Leu

1 5

<210> 287

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 287

Gly Gly Ser Gly Lys Leu

1 5

<210> 288

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(330)

<223> hu C(gamma)

<400> 288

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 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 Lys
 325 330

<210> 289

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(107)

<223> hu C(kappa)

<400> 289

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> 290

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(106)

<223> hu C(lambda)

<400> 290

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

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 291

<211> 212

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(212)

<223> hu IgG1

<400> 291

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 292

<211> 212

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(212)

<223> hu IgG2

<400> 292

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 293

<211> 212

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(212)

<223> hu IgG3

<400> 293

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

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190
Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 294

<211> 212

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(212)

<223> hu IgG4

<400> 294

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

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
50 55 60
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
85 90 95
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 145 150 155 160
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 165 170 175

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

Ser Leu Gly Lys

210

<210> 295

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 295

Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr

1 5

<210> 296

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 296

Ser Ser Ser Lys Leu Gly Thr

1 5

<210> 297

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 297

Ser Ser Ser Leu Lys Gly Thr

1 5

<210> 298

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 298

Gly Gly Ser Gly Lys

1 5

<210> 299

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 299

Asp Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

1 5 10

<210> 300

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: M9-Fab, T223K

<400> 300

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

1 5 10 15

<210> 301

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: D221A

<400> 301

Ala Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

1 5 10 15

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: D221K

<400> 302

Lys Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

1 5 10 15

<210> 303

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: T223K-H

<400> 303

Asp Lys Lys His

1

<210>

> 304

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H224K

<400> 304

Asp Lys Thr Lys Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu

1 5 10 15

<210> 305

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H224K-T

<400> 305

Asp Lys Thr Lys Thr

1 5

<210> 306

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: T225K

<400> 306

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

1 5 10 15

<210> 307

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: T225K-A

<400> 307

Asp Lys Thr His Lys Ala

1 5

<210> 308

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C226K

<400> 308

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

1 5 10 15

<210> 309

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C226K,P228A

<400> 309

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

1 5 10 15

<210> 310

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P227K

<400> 310

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

1 5 10 15

<210> 311

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P227K,P228A

<400> 311

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

1 5 10 15

<210> 312

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P228K

<400> 312

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

1 5 10 15

<210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P228K-A

<400> 313

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys Ala

1 5

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C229K

<400> 314

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

1 5 10 15

<210> 315

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: C229K,P230A

<400> 315

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

1 5 10 15

<210> 316

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P230K

<400> 316

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

1 5 10 15

<210> 317

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P230K-A

<400> 317

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Lys Ala

1 5 10

<210> 318

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic: A231K

<400> 318

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

1 5 10 15

<210> 319

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: A231K,P232A

<400> 319

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

1 5 10 15

<210> 320

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P232K

<400> 320

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

1 5 10 15

<210> 321

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: P232K,E233A

<400> 321

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Lys Ala Leu Leu

1 5 10 15

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: E233K

<400> 322

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Lys Leu Leu

1 5 10 15

<210> 323

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: E233K-L

<400> 323

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Lys Leu

1 5 10

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: L234K

<400> 324

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

1 5 10 15

<210> 325

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: E233A,L234K

<400> 325

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Ala Lys Leu

1 5 10 15

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: L235K

<400> 326

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

1 5 10 15

<210> 327

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 327

Lys Ser Lys Ser Gly

1 5

<210> 328

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 328

Ser Thr Lys Gly Gly

1 5

<210> 329

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 329

Ser Ser Lys Gly Thr

1 5

<210> 330

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 330

Thr Leu Lys Ile Ser

1 5

<210> 331

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 331

Gln Tyr Lys Ser Thr

1 5

<210> 332

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 332

Leu Ser Lys Gly

1

<210> 333

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 333

Gln Gly Lys Ser Ser

1 5

<210> 334

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 334

Gly Leu Lys Ser Pro

1 5

<210> 335

<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: peptide
 <400> 335
 Pro Thr Lys Cys Ser
 1 5
 <210> 336
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: peptide
 <400> 336
 Ser Ser Lys Ser Thr
 1 5
 <210> 337
 <211> 5
 <212> PRT
 <213>
 Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: peptide
 <400> 337
 Leu Thr Lys Asn Gln
 1 5
 <210> 338
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: peptide
 <400> 338
 Gln Leu Lys Ser Gly
 1 5
 <210> 339
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 339

Leu Ser Lys Ala Asp

1 5